

การศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดเมทิลโดปา
ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย



นางสาววนิดา มะระยงค์

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา ภาควิชาเภสัชกรรม
เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2532


ISBN 974-576-744-1

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

015969

117514790

COMPARATIVE STUDIES OF BIOAVAILABILITY OF METHYLDOPA
TABLETS COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND



Miss Wanida Marayoungk

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science

Department of Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University

1989

ISBN 974-576-744-1



หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา
เม็ดเมทิลโคปามีจำหน่ายในประเทศไทย

โดย

นางสาววนิดา มระยงค์

ภาควิชา

เภสัชกรรม


อาจารย์ที่ปรึกษา

รศ.ดร. ดวงจิต นนนวน ฅ อุษยชา


อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม


รศ.ดร. หนึ่งศรี ทองนพเนื่อ


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

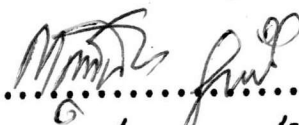

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ ดร. ถาวร วิชรกรัย)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ประนอม โนทยานนท์)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ ดร. ดวงจิต นนนวน ฅ อุษยชา)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ ดร. หนึ่งศรี ทองนพเนื่อ)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. กาญจนนิมิต ฤทธิเดช)



วนิดา มะระยงค์ : การศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา
เม็ทเมทิลโดปาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (COMPARATIVE STUDIES OF
BIOAVAILABILITY OF METHYLDOPA TABLETS COMMERCIALY AVAILABLE
IN THAILAND) อ.ที่ปรึกษา:รศ.ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา อ.ที่ปรึกษาร่วม
รศ.ดร. เพ็ญศรี ทองนพ เนื้อ, 122 หน้า.

การวิจัยครั้งนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อเปรียบเทียบความสมมูลในร่างกายของยาเม็ทเคลือบ
เมทิลโดปาขนาด 250 มิลลิกรัม ที่ผลิตภายในประเทศกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (เอาทีโดเมท) โดยจะมีการ
ประเมินคุณภาพทั้งในหลอดทดลองและในร่างกาย

การศึกษาในหลอดทดลองได้ทดสอบทั้งการแตกกระจายตัวและการละลาย ในจำนวน 9 บริษัท
ที่ทำการศึกษามี 8 บริษัทที่สามารถแตกกระจายตัวได้ภายใน 1 ชั่วโมง ปริมาณยาที่ละลายออกมาภายใน
20 นาที เมื่อเปรียบเทียบกับมาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา พบว่ามี 3 บริษัทที่ผ่านมาตรฐาน

ยาเม็ทเมทิลโดปา 4 บริษัทที่มีค่าคงที่ของอัตราเร็วการละลายแตกต่างกันได้ถูกเลือกมาศึกษา
ถึงการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย ทำการศึกษาในอาสาสมัครชายไทย 12 คนที่มีสุขภาพสมบูรณ์และมีอายุ
ระหว่าง 19-27 ปีโดยรับประทานยาเม็ทเมทิลโดปา 250 มิลลิกรัม 1 เม็ทต่อบริษัท และจะได้รับยาเม็ท
บริษัทอื่นถัดไปทุก 1 สัปดาห์ แบบแผนการรับประทานยาเป็นแบบการทดลองข้ามอย่างสมบูรณ์ ตัวอย่างเลือด
จะถูกเก็บจากอาสาสมัครก่อนและหลังรับประทานยาจนถึง 24 ชั่วโมง พลาสมาจะถูกแยกออกเก็บไว้ที่
อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณด้วยวิธีใช้ไอโซเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโต-
กราฟฟีที่มีอีเลคโตรเคมีคอลเป็น เครื่องตรวจวัดปรากฏว่าอัตราเร็วในการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายมีความ
แตกต่างกันระหว่างบริษัทอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) จากการเปรียบเทียบความสัมพันธ์
ระหว่างพารามิเตอร์ที่พบในหลอดทดลองกับพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดลองในร่างกายชี้ให้เห็นว่า เวลา
ที่ใช้ในการแตกกระจายตัวของยาเม็ทเป็นขั้นตอนที่จำกัดอัตราเร็วในการดูดซึมยาเม็ทโดปา ในทาง
ตรงกันข้ามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) สำหรับปริมาณยาที่ถูกดูดซึม เข้าสู่
ร่างกายเมื่อให้ยาต่างบริษัทกัน แต่พบว่าปริมาณยาที่ถูกดูดซึม เข้าสู่ร่างกายมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ
กับความสูงและน้ำหนักของอาสาสมัครแต่ละคน

เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดเฉลี่ยเท่ากับ 2.73 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ
2.19 ชั่วโมง ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับที่เคยมีรายงานไว้แล้ว ในขณะที่ค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมา
สูงสุดมีค่ามากกว่าที่เคยมีรายงานไว้ และมีค่าเท่ากับ 1.65 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

ภาควิชาเภสัชกรรม.....
สาขาวิชาเภสัชกรรม.....
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
.....

WANIDA MARAYOUNGK : COMPARATIVE STUDIES OF BIOAVAILABILITY OF METHYLDOPA TABLETS COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D., THESIS COADVISOR : ASSO. PROF. PHENSRI THONGNOPNUA, Ph.D. 122 PP.

This investigation was to assess the bioequivalence of the local manufactured brands of 250 milligrams methyldopa film coated tablets relative to the original brand, Aldomet^R. These tablets were evaluated both in vitro and in vivo.

The in vitro studies were conducted to determine both the disintegration time and dissolution rate of the tablets. Of the nine brands studied, tablets of eight brands were able to be disintegrated within one hour. Only three brands met the USP XXI specification for dissolution test in which the methyldopa tablet can be dissolved within 20 minutes.

Four brands of methyldopa tablets with difference in their dissolution rate constants were selected for bioavailability study which was conducted in the twelve healthy Thai male volunteers, ages ranged from 19 to 27 years. The 250 milligrams single dose of methyldopa from four different brands was administered to the volunteer according to a complete crossover design. Blood sample of every subject were collected before the administration of the drug and within the 24 hours there after. The plasma was immediately separated and kept frozen for subsequent analysis using reversed-phase high-performance liquid chromatographic technique with an electrochemical detector. Analysis of the plasma profiles indicated that the absorption rate were statistically significant difference among the four brands ($P < 0.05$). Correlation between the in vitro and in vivo parameters implied that the disintegration time was the rate limiting step of the absorption rate. The extent of absorption, on the other hand, did not show statistically significant difference among brands ($P > 0.05$). In addition, the significant differences in the correlation between the extent of absorption and the height and weight of individual volunteer were observed.

The average of time to peak plasma concentration was 2.73 hours and the average half-life was 2.19 hours in Thai male which were shown to be similar to those previously reported while the average peak plasma concentration was 1.65 microgram/millilitre that was higher.

ภาควิชา Pharmacy
สาขาวิชา Pharmacy
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิสิต Wanida Marayoungk
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Duangchit Panomvan



กิตติกรรมประกาศ

ในการทำวิทยานิพนธ์นี้ ข้าพเจ้าขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงแก่ รองศาสตราจารย์ ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ ดร. เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ในการที่ท่านทั้งสองได้กรุณาให้คำแนะนำ ควบคุมตรวจสอบการทำวิทยานิพนธ์อย่างใกล้ชิด ทั้งกรุณาให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่ง ตลอดจนติดต่อ จัดหาทุนและเครื่องมือต่าง ๆ ที่ใช้ในการทำวิทยานิพนธ์ ให้อีกด้วย

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ศักดิ์ชัย ลิ้มทองกุล พร้อมทั้งคณะเจ้าหน้าที่ในหน่วยโรกระบบทางเดินหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความช่วยเหลือในการวิจัยด้านคลินิก

ขอขอบพระคุณผู้อนุญาตให้ใช้เครื่อง HPLC (high performance liquid chromatography) ในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้ คือ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมณฑิรา ตันท์เกตุร หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ บริษัทลิสทิงพรแอสโซซิเอต จำกัด

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ประนอม โปธิยานนท์ และคณะเจ้าหน้าที่ ภาควิชาเภสัชกรรมทุกท่าน ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์และความสะดวกในด้านสถานที่ทำการวิจัย

ขอขอบพระคุณเป็นอย่างยิ่งต่อองค์การเภสัชกรรม ซึ่งให้ทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์ จนสำเร็จจุล่งตามความมุ่งหมาย

สุดท้ายนี้ ถ้าหากวิทยานิพนธ์นี้จะ เป็นประโยชน์ต่อสาธารณชน ไม่ว่าทางใดก็ตาม ข้าพเจ้าขออุทิศความดีทั้งหมดนั้นให้แก่ คุณพ่อและคุณแม่ปราณี มะระยองค์ ผู้ซึ่งเป็นที่รักและเคารพยิ่ง



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฅ
สารบัญรูปภาพ	ท
คำอธิบายคำย่อ	ณ
บทที่ 1 บทนำ	1
แนวเหตุผล ทฤษฎีสำคัญ และสมมุติฐาน	1
ปฏิทัศน์ของเมทธีลโตปา	3
บทที่ 2 วัสดุและวิธีวิจัย	14
วัสดุ	14
วิธีวิจัย	15
ในการศึกษาในหลอดทดลอง	15
ในการศึกษาในร่างกาย	18
บทที่ 3 ผลการทดลอง	26
ในการศึกษาในหลอดทดลอง	26
ในการศึกษาในร่างกาย	35
ในความสัมพันธ์ระหว่างในหลอดทดลองและในร่างกาย	45

บทที่ 4	วิจารณ์	54
บทที่ 5	สรุปผลการทดลอง	63
เอกสารอ้างอิง		66
ภาคผนวก		
ก.	ผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบ	75
ข.	การเตรียมสารเคมี	76
ค.	อาสาสมัคร	78
ง.	การทำกราฟมาตรฐาน	82
จ.	ข้อมูลการละลายของยาเม็ดเมทิลโดปามีน 0.1-N HCl ของบริษัท A ถึง I	88
ฉ.	การหาค่าคงที่อัตราเร็วการละลาย	98
ช.	Within-run, between-run precision	101
ซ.	ข้อมูลความเข้มข้นของเมทิลโดปามีนพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ของ บริษัท A, B, H, I	102
ฌ.	Electrochemical Detection	107
ฎ.	Residual method และตัวอย่างผลการวิเคราะห์ข้อมูลโปรแกรม คอมพิวเตอร์ RSTR1P	110
ฏ.	สถิติ	116
ประวัติ	122

สารบัญตาราง

ตาราง		หน้า
1	การให้ยาแต่ละบริษัท แบบ Randomized latin-square crossover design	19
2	ปริมาณตัวยาสำคัญคิดเป็นร้อยละของปริมาณที่ระบุไว้ในฉลากของยาเม็ดเมทิลโดปาขนาด 250 มิลลิกรัมทั้ง 9 บริษัท	27
3	เวลาที่ใช้ในแตกกระจายตัวของยาเม็ดเมทิลโดปา 9 บริษัท	28
4	ปริมาณเมทิลโดปาที่ละลายที่เวลา 20 นาทีใน 0.1 N HCl ของยาเม็ดเมทิลโดปา 9 บริษัท (ครั้งที่ 1)	29
5	ปริมาณยาเมทิลโดปาที่ละลายที่เวลา 20 นาทีใน 0.1 N HCl ของยาเม็ดเมทิลโดปา บริษัท D, G, H (ครั้งที่ 2,3)	30
6	ค่าคงที่อัตราเร็วการละลายของยาเม็ดเมทิลโดปาทั้ง 9 บริษัท	33
7	ลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดเมทิลโดปา และการทดสอบหาความแตกต่างทางสถิติของเวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัว ค่าคงที่อัตราเร็วการละลายของยาเม็ดเมทิลโดปา 9 บริษัท	34
8	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยเฉลี่ยของเมทิลโดปาที่ได้จากวิธี compartment ภายหลังจาก stripping ด้วยโปรแกรม RSTRIP หลังจากให้ยาเม็ดขนาด 250 มิลลิกรัม 4 บริษัท แก่อาสาสมัครชายไทย 12 คน	40
9	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยเฉลี่ยของเมทิลโดปาที่ได้จากวิธี compartment ภายหลังจาก iteration ด้วยโปรแกรม RSTRIP หลังจากให้ยาเม็ดขนาด 250 มิลลิกรัม 4 บริษัท แก่อาสาสมัครชายไทย 12 คน	41

ตาราง	หน้า
10	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยเฉลี่ยของเมทิลโดปาที่ได้จากวิธี non-compartment หลังจากให้ยาเม็ดขนาด 250 มิลลิกรัม 4 บริษัท แก่อาสาสมัครชายไทย 12 คน 43
1-1	เปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติระหว่างค่า $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ที่ได้จากการคำนวณแบบ compartment และ non compartment โดยใช้วิธี Student's t-test 44
12	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยเฉลี่ยของเมทิลโดปาโดยอ่านจากข้อมูลดิบโดยตรง หลังจากให้ยาเม็ด 250 มิลลิกรัม 4 บริษัท แก่อาสาสมัครชายไทย 12 คน 47
13	ความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์จากการศึกษาในหลอดทดลอง คือ เวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัว กับ ค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ จากการศึกษาร่างกายของยาเม็ดเมทิลโดปา 48
14	ความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์จากการศึกษาในหลอดทดลอง คือ ค่าคงที่อัตราเร็วการละลาย กับค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ จากการศึกษาร่างกายของยาเม็ดเมทิลโดปา 49
15	ความสัมพันธ์ระหว่างส่วนสูงของอาสาสมัครชายไทย 12 คน กับค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด หลังจากได้รับยาเม็ดเมทิลโดปาขนาด 250 มิลลิกรัม 50
16	ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักของอาสาสมัครชายไทย 12 คน กับค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด หลังจากได้รับยาเม็ดเมทิลโดปาขนาด 250 มิลลิกรัม 51
17	ความสัมพันธ์ระหว่างส่วนสูงของอาสาสมัครชายไทย 12 คน กับค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลาตั้งแต่เวลาศูนย์ถึงเวลานั้นต์ ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) หลังจากได้รับยาเม็ดเมทิลโดปาขนาด 250 มิลลิกรัม 52

ตาราง	หน้า
18 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักของอาสาสมัครชายไทย 12 คน กับค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลาตั้งแต่เวลาศูนย์ถึงเวลานั้นต์ ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) หลังจากได้รับยาเม็ดเมทิลโดปาขนาด 250 มิลลิกรัม	53
19 ลักษณะทางกายภาพของอาสาสมัคร	78
20 ผลการตรวจเลือดทางชีวเคมีของอาสาสมัคร	79
21 Hematological laboratory results ของอาสาสมัคร	80
22 ผลตรวจปัสสาวะของอาสาสมัคร	81
23 ข้อมูลกราฟมาตรฐานสำหรับหาความเข้มข้นของยาเมทิลโดปาใน 0.1 N HCL โดยใช้ความถดถอยเชิงเส้น (linear regression)	83
24 ข้อมูลกราฟมาตรฐานสำหรับหาความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมาช่วง 0.1 ถึง 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยใช้ความถดถอยเชิงเส้น	85
25 ข้อมูลกราฟมาตรฐานสำหรับหาความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมาช่วง 0.01 ถึง 0.10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยใช้ความถดถอยเชิงเส้น	86
26 การละลายของยาเม็ดเมทิลโดปา บริษัท A ใน 0.1 N HCl	89
27 การละลายของยาเม็ดเมทิลโดปา บริษัท B ใน 0.1 N HCl	90
28 การละลายของยาเม็ดเมทิลโดปา บริษัท C ใน 0.1 N HCl	91
29 การละลายของยาเม็ดเมทิลโดปา บริษัท D ใน 0.1 N HCl	92
30 การละลายของยาเม็ดเมทิลโดปา บริษัท E ใน 0.1 N HCl	93
31 การละลายของยาเม็ดเมทิลโดปา บริษัท F ใน 0.1 N HCl	94

ตาราง	หน้า
32 การละลายของยาเม็ดเมทิลโดปา บริษัท G ใน 0.1 N HCl	95
33 การละลายของยาเม็ดเมทิลโดปา บริษัท H ใน 0.1 N HCl	96
34 การละลายของยาเม็ดเมทิลโดปา บริษัท I ใน 0.1 N HCl	97
35 ตัวอย่างการคำนวณหาค่าคงที่อัตราเร็วการละลาย ของยาเม็ดเมทิลโดปา เม็ดที่ 4 บริษัท A	99
36 ความแม่นยำในวันเดียวกัน (Within-run precision) สำหรับการ วิเคราะห์หาปริมาณเมทิลโดปาในพลาสมา (n = 3)	101
37 ความแม่นยำในระหว่างวัน (Between-run precision) สำหรับการ วิเคราะห์หาปริมาณเมทิลโดปาในพลาสมา (n = 6)	101
38 ความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยาเม็ด บริษัท A ขนาด 250 มิลลิกรัม แก่อาสาสมัครชายไทย 12 คน	103
39 ความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยาเม็ด บริษัท B ขนาด 250 มิลลิกรัม แก่อาสาสมัครชายไทย 12 คน	103
40 ความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยาเม็ด บริษัท H ขนาด 250 มิลลิกรัม แก่อาสาสมัครชายไทย 12 คน	105
41 ความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยาเม็ด บริษัท I ขนาด 250 มิลลิกรัม แก่อาสาสมัครชายไทย 12 คน	106
42 การ stripping แบบ biexponential จากข้อมูลความเข้มข้นของ เมทิลโดปาในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครคนที่ 11 หลังจาก รับประทานยาเม็ดบริษัท H ขนาด 250 มิลลิกรัม 1 เม็ด	111

ตาราง

หน้า

43 การวิเคราะห์ความแปรปรวนสำหรับแผนแบบ Completely randomized design (CRD)

119



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูป		หน้า
1	สูตรโครงสร้างของเมทิลโดปา	3
2	Dissolution profile ของยาเม็ดเมทิลโดปาทั้ง 9 บริษัทใน 0.1 N HCl	32
3	HPLC. chromatogram ของเมทิลโดปาและ internal standard (3,4-dihydroxybenzylamine)	36
4	เปรียบเทียบลักษณะกราฟของค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมาของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ดเมทิลโดปาขนาด 250 มิลลิกรัม 1 เม็ดแก่อาสาสมัคร 12 คน	37
5	ลักษณะกราฟของค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมา (\pm ค่าเบี่ยงเบนของค่าคาดประมาณ, SE) ของ 4 บริษัท คือ A, B, H, I (ก, ข, ค, ง ตามลำดับ) หลังจากให้ยาเม็ดเมทิลโดปา 250 มิลลิกรัม 1 เม็ดแก่อาสาสมัคร 12 คน	38
6	กราฟมาตรฐานของความเข้มข้นเมทิลโดปาใน 0.1 N HCl	84
7	กราฟมาตรฐานของความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมา	87
8	กราฟ First order ของขบวนการละลายของยาเม็ดเมทิลโดปาเม็ดที่ 4 บริษัท A	100
9	ขั้นตอนของการเกิดปฏิกิริยา electrochemical	108

รูป		หน้า
10	Analytical cell ของ electrochemical detector	109
11	ตัวอย่างการหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยวิธี Residual method ของโปรแกรมคอมพิวเตอร์ RSTRIP โดยการนำค่าความเข้มข้นของของเมทิลโดปาในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครคนที่ 11 หลังจากรับประทานยาเม็ด 250 มิลลิกรัม 1 เม็ด plot บนกราฟ semilogarithm	112
12	ผลการวิเคราะห์ข้อมูลความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครคนที่ 1 หลังจากรับประทานยาเม็ดบริษัท H ขนาด 250 มิลลิกรัม โดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ RSTRIP	113



คำอธิบายคำย่อ

$^{\circ}\text{C}$	=	องศาเซลเซียส
%	=	เปอร์เซ็นต์
ซม.	=	เซนติเมตร
กก.	=	กิโลกรัม
ตร.ม.	=	ตารางเมตร
K_a	=	ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึม (absorption rate constant)
K_{e1}	=	ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัด (elimination rate constant)
C_{pmax}	=	ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (peak plasma concentration)
t_{max}	=	เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (time to peak plasma concentration)
t_0	=	เวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนกระทั่งยาเริ่มถูกดูดซึม (lag time)
MRT	=	mean residence time
$T_{1/2}$	=	ค่าครึ่งชีวิต (half-life)
AUC	=	พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลา (Area under the plasma concentration-time curve)
SGOT	=	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	=	serum glutamic pyruvic transaminase