

ผลการวิจัย

ความแข็งของยา เม็ดซัลพิซอคซาโซล

จากการทดลองหาความแข็งของยาเม็ดซัลพิซอคซาโซล ซึ่งมีตัวยาอยู่ 500 มิลลิกรัม ของ 5 บริษัท ได้ผลดังค่าเฉลี่ยที่แสดงไว้ในตารางที่ 3 เมื่อใช้บริษัท ก. เป็นมาตรฐาน พบว่า ยาเม็ดซัลพิซอคซาโซลของบริษัท ข. ง. และ จ. มีความแข็งน้อยกว่าของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% แต่ของบริษัท ค. มีความแข็งที่ไม่แตกต่างจากบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่นเดียวกันนี้

การศึกษาการแตกกระจายตัวของยาเม็ดซัลพิซอคซาโซล

สำหรับการศึกษาการกระจายตัวของยาเม็ดซัลพิซอคซาโซลทั้ง 5 บริษัท โดยการหาการกระจายตัวเฉลี่ย 6 เม็ด ในน้ำกลั่นใน HCl (1 ต่อ 12.5) ใน Simulated Gastric Fluid และใน Simulated Intestinal Fluid ผลที่ได้แสดงไว้ในตารางที่ 5 ซึ่งพบว่า ยาเม็ดของบริษัท ก. ข. ง. และ จ. มีการกระจายตัวเข้าตามมาตรฐานที่กำหนดใน U.S.P. (เร็วกว่า 30 นาที) ส่วนยาเม็ดของบริษัท ค. มีการกระจายตัวไม่เข้ามาตรฐานที่กำหนดในน้ำกลั่นใน HCl (1 ต่อ 12.5) และใน Simulated Gastric Fluid แต่ใน Simulated Intestinal Fluid ยาเม็ดของบริษัท ค. มีการกระจายตัวค่อนข้างช้าเมื่อเทียบกับบริษัทอื่น แต่ยังเข้ามาตรฐานของ U.S.P.

เมื่อเปรียบเทียบการกระจายตัวของยาเม็ดของบริษัทต่าง ๆ โดยใช้บริษัท ก. เป็นมาตรฐาน ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 6 พบว่า ยาเม็ดของบริษัท ข. มีเวลาของการกระจายตัวเร็วกว่าของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% เมื่อใส่ยาเม็ดไว้ใน HCl (1 ต่อ 12.5) ใน Simulated Gastric Fluid และ Simulated Intestinal Fluid แต่ในน้ำกลั่น ยาเม็ดของบริษัท ข. มีเวลาของการกระจายตัวไม่แตกต่างจากของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% (แต่เร็วกว่าอย่างมี

นัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 90%)

ยาเม็ดของบริษัท ค. มีเวลาของการกระจายตัวช้ามากในน้ำกลั่น ใน HCl (1 ต่อ 12.5) และใน Simulated Gastric Fluid คือมากกว่า 30 นาที ดังนั้นถือว่าไม่ได้มาตรฐานตามที่กำหนดไว้ใน U.S.P.XVII ส่วนใน Simulated Intestinal Fluid มีเวลาของการกระจายตัวเร็วกว่า 30 นาที แต่ช้ากว่าของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ยาเม็ดของบริษัท ง. มีเวลาของการกระจายตัวเร็วกว่าของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% เมื่อใส่ยาเม็ดไว้ในน้ำกลั่น ใน HCl (1 ต่อ 12.5) ใน Simulated Intestinal Fluid แต่ใน Simulated Gastric Fluid เวลาของการกระจายตัวเร็วกว่าบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 90%

ตารางที่ 3 แสดงค่าเฉลี่ยของความแข็งของยาเม็ดซิลฟิออกซาโซล 5 บริษัท

บริษัท	ความแข็ง (กก.) (S.E) [*]
ก	8.48 (0.42)
ข	7.41 (0.37)
ค	8.38 (0.97)
ง	3.01 (0.63)
จ	4.06 (0.59)

ตารางที่ 4 แสดง t-test ของความแข็งของยาเม็ดซิลฟิออกซาโซลเมื่อเทียบกับบริษัท ก.

บริษัท	t ที่คำนวณได้
ข	-4.6363
ค	-0.2280
ง	-17.6364
จ	-14.9139

เมื่อ degree of freedom $(n_1+n_2-2) = 10$ ที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$, $t = 2.228$

* S.E = ความผิดพลาดมาตรฐาน

ตารางที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ยของเวลาของการกระจายตัวของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล 6 เม็ด
ของแต่ละบริษัท

บริษัท	เวลาในการกระจายตัว (วินาที) (S.E)			
	น้ำกลั่น	HCl(1 ต่อ 12.5)	Simulated Gastric Fluid	Simulated Intestinal Fluid
ก	142.90(21.82)	153.47(21.02)	110.13(21.09)	184.80(8.55)
ข	84.40(30.88)	77.53(15.17)	63.80(5.52)	82.93(27.03)
ค	>30 นาที	>30 นาที	>30 นาที	1,418.60(62.31)
ง	95.93(18.44)	60.87(15.93)	72.80(14.92)	48.47(14.84)
จ	391.07(20.09)	382.67(23.86)	392.13(15.31)	394.53(18.62)

ตารางที่ 6 แสดง t-test ของเวลาการกระจายตัวของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซลเมื่อเทียบกับบริษัท ก.

บริษัท	t ที่คำนวณได้			
	น้ำกลั่น	HCl(1 ต่อ 12.5)	Simulated Gastric Fluid	Simulated Intestinal Fluid
ข	- 2.6800	- 5.0739	- 3.6808	- 6.2235
ค	*	*	*	+33.9800
ง	- 2.8479	- 6.0816	- 2.5031	-13.7883
จ	+14.4952	+12.4854	+18.7403	+17.7305

เมื่อ degree of freedom $(n_1+n_2-2) = 4$ ที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha=0.05$ $t=2.776$

ที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha=0.10$ $t=2.132$

* บริษัท ค. มีการกระจายตัว > 30 นาที

ยาเม็ดของบริษัท จ. มีเวลาของการกระจายตัวช้ากว่าของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ใน medium ทั้ง 4 ชนิด ที่ทำการทดลอง

การศึกษาการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล

การศึกษาการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล จำเป็นต้องหาเส้นโค้งมาตรฐานของซัลฟิซอกซาโซลที่ 550 nm. ดังแสดงในรูปที่ 3 เพื่อใช้เปรียบเทียบหาปริมาณของซัลฟิซอกซาโซลที่ละลายในช่วงเวลาต่าง ๆ

จากการทดลองหาการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล ในเวลา 30 นาที ใน HCl (1 ต่อ 12.5) ดังแสดงในตารางที่ 7 ผลปรากฏว่า ยาบริษัท ก. ง. และ จ. มีการละลายเข้ามาตรฐานที่กำหนดไว้ใน U.S.P. แต่บริษัท ข. และ ค. มีการละลายไม่เข้ามาตรฐาน เมื่อทำ t-test ดังแสดงในตารางที่ 8 โดยใช้บริษัท ก. เป็นมาตรฐาน พบว่าบริษัท ข. ค. และ ง. มีการละลายน้อยกว่าบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญ แต่บริษัท จ. มีการละลายไม่แตกต่างจากบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ผลการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล 5 บริษัท ใน Simulated Gastric Fluid ในช่วงเวลาต่าง ๆ ได้ผลดังที่แสดงไว้ในกราฟรูปที่ 4 และรูปที่ 5 เมื่อนำมาคำนวณหาค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 9

ถ้าใช้ผังการละลายที่ง่ายที่สุด ดังนี้

ยาเม็ด (A) \xrightarrow{k} ยาในรูปสารละลาย (B)

สามารถหา k ได้โดยใช้สูตร

$$\ln B_{\infty} - B_t = \ln B_{\infty} - kt$$

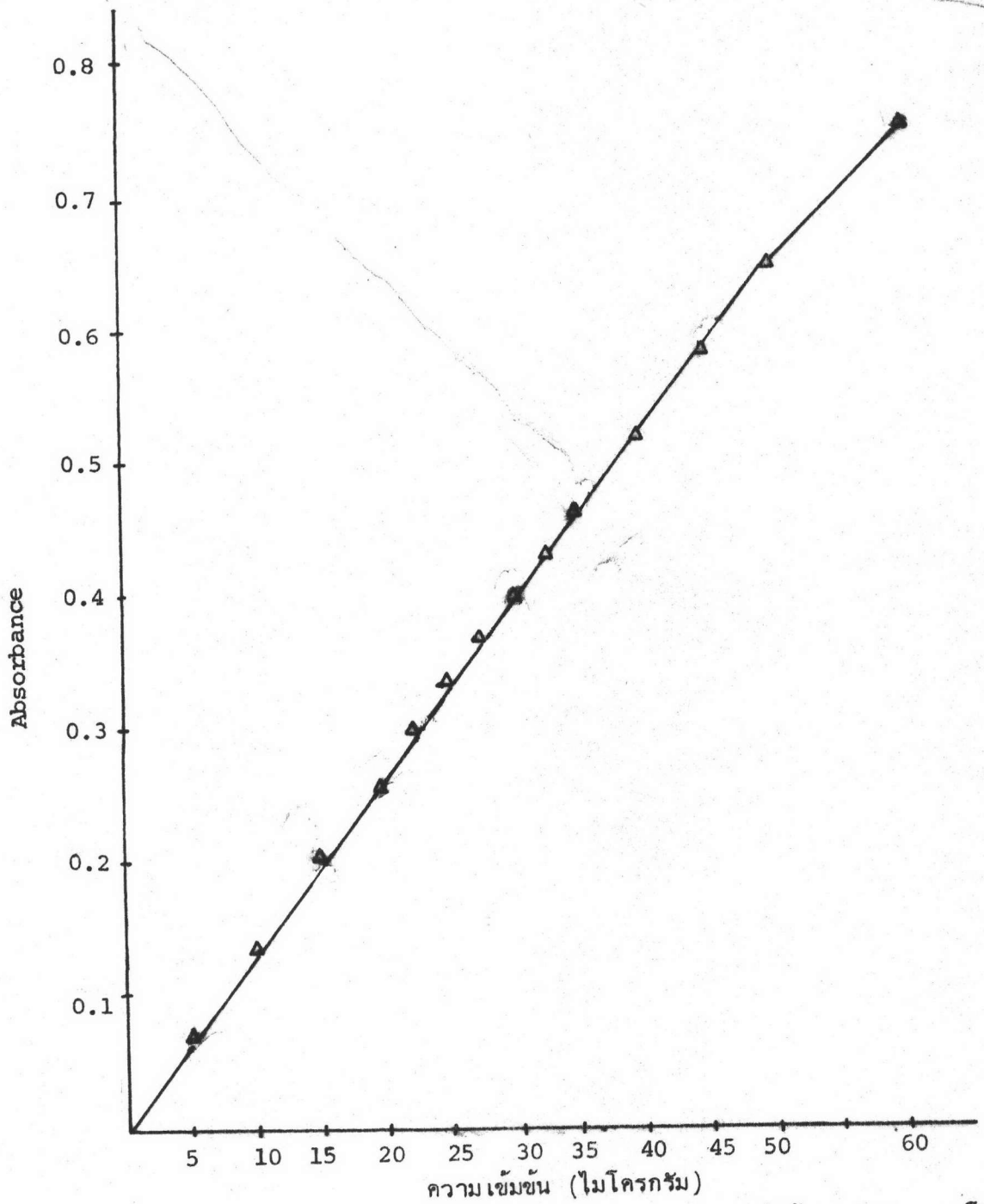
B_{∞} = เปอร์เซนต์การละลายของยาที่เวลา ∞

B_t = เปอร์เซนต์การละลายของยาที่เวลา t

k = ค่าคงที่ของอัตราการละลาย

t = เวลาใด ๆ

เขียนกราฟระหว่าง $\ln B_{\infty} - B_t$ และ t จะได้ slope เท่ากับค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ดังแสดงในกราฟรูปที่ 5



รูปที่ 3 เส้นโค้งมาตรฐานระหว่าง absorbance และความเข้มข้นของซัลไฟซอกซาโซล ที่ 550 nm. ($r^2 = 0.996$)

ตารางที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ยเป็นเปอร์เซ็นต์ของการละลายของยาเม็ดซัลฟิออกซาโซล 5 บริษัท ใน 30 นาที ใน HCl (1 ต่อ 12.5)

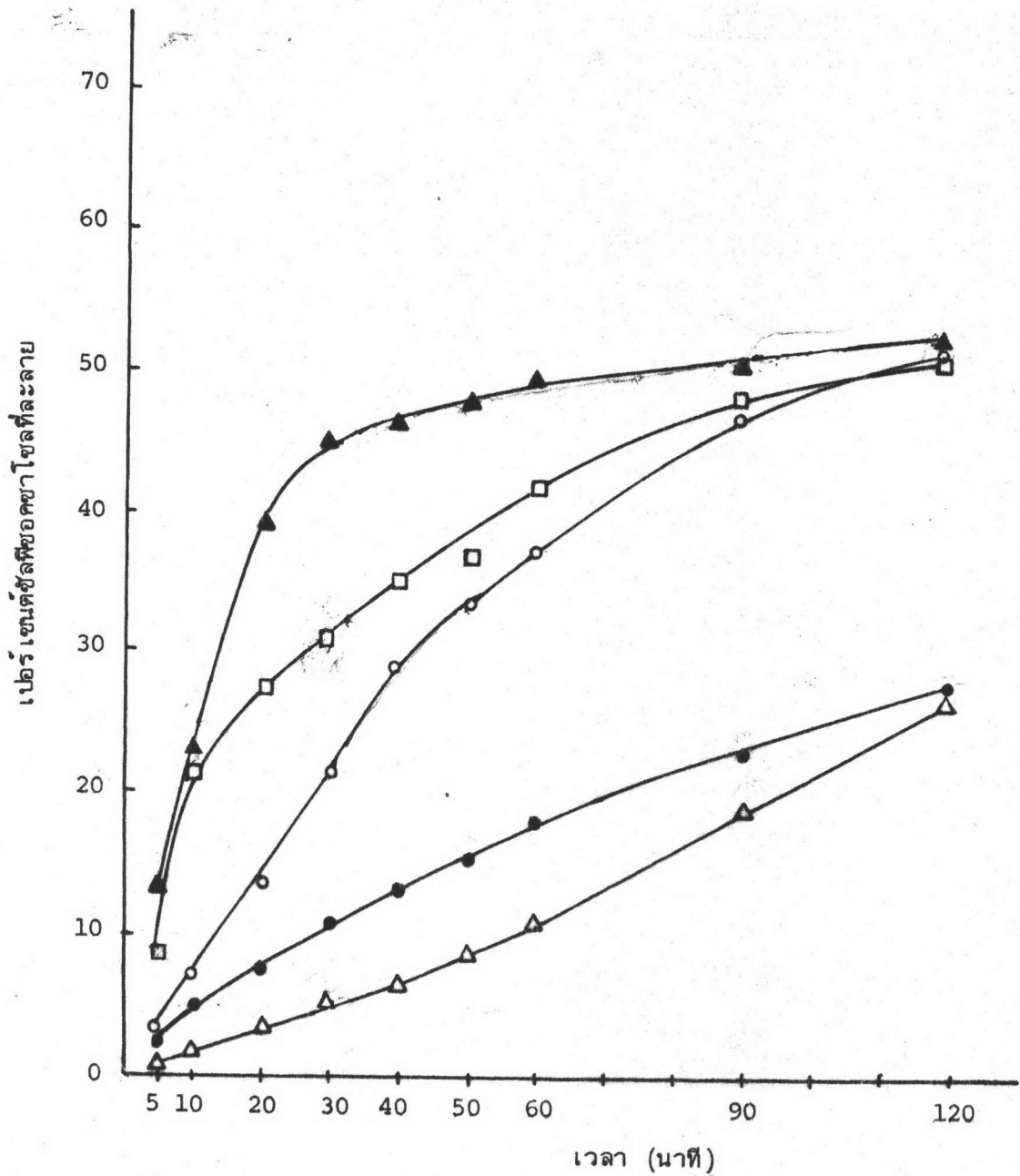
บริษัท	เปอร์เซ็นต์ซัลฟิออกซาโซลที่ละลาย (S.E)
ก	90.83 (2.28)
ข*	54.08 (1.40)
ค*	10.12 (0.45)
ง	80.34 (2.04)
จ	91.98 (1.13)

* = ไม่เข้ามาตรฐาน U.S.P.XX

ตารางที่ 8 แสดง t-test ของการละลายของยาเม็ดซัลฟิออกซาโซล ใน HCl (1 ต่อ 12.5) เมื่อเทียบกับบริษัท ก.

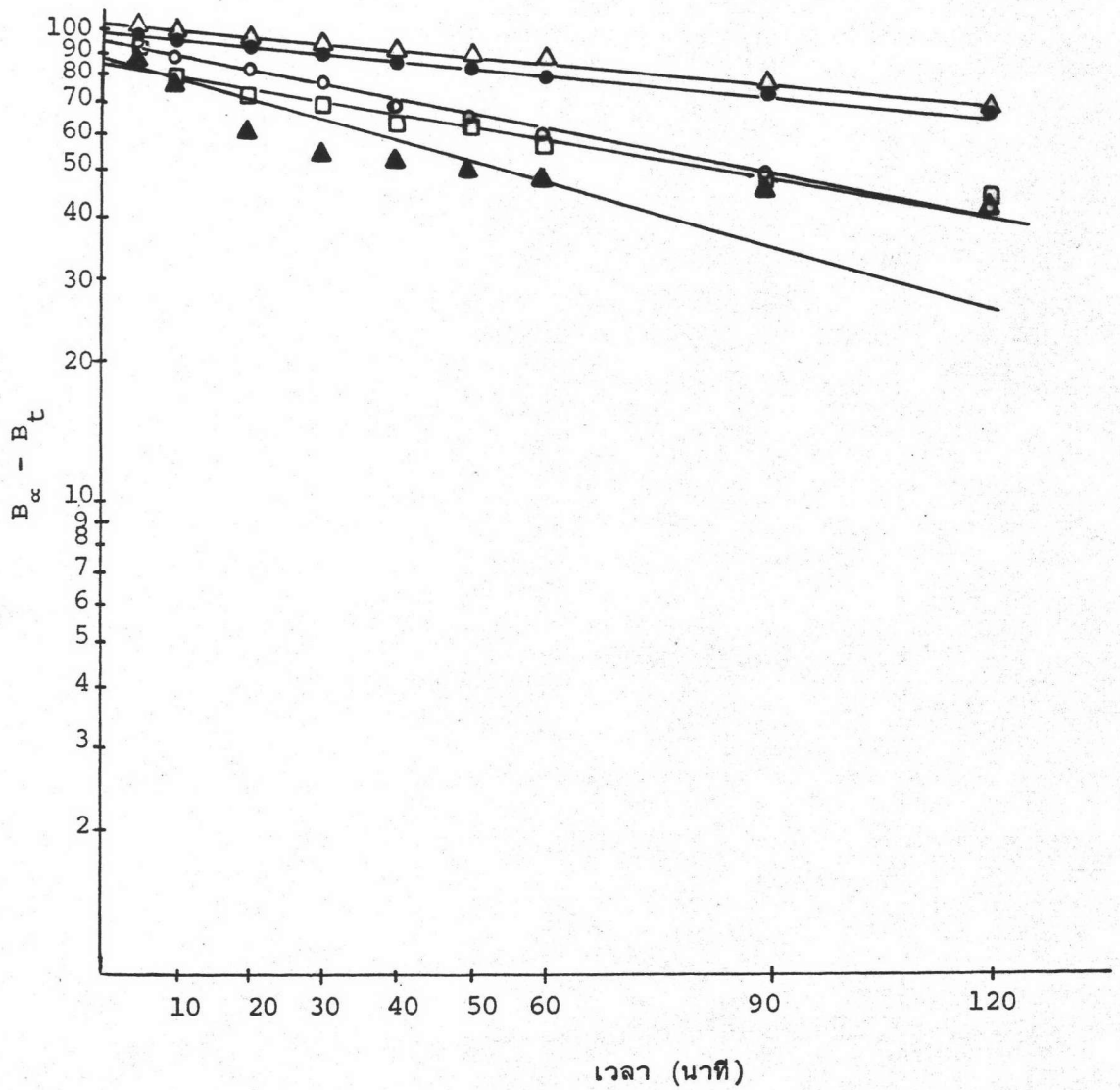
บริษัท	t ที่คำนวณได้
ข	-33.6431
ค	-84.9364
ง	- 8.3959
จ	+ 1.1121

เมื่อ degree of freedom = 10 ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$ $t = 2.228$



รูปที่ 4 การละลายของยาเม็ดชนิดช็อคชาโซล 5 บริษัทใน Simulated Gastric Fluid

□ = ก, ● = ข, △ = ค, ○ = ง, ▲ = จ



รูปที่ 5 แสดง first order plot ของการละลายของยาเม็ดซาลิไซลิกในของเหลวจำลองกระเพาะอาหารทั้ง 5 บริษัท ใน Simulated Gastric Fluid

□ = ก ($r^2 = 0.929$), ● = ข ($r^2 = 0.984$),

△ = ค ($r^2 = 0.979$), ○ = ง ($r^2 = 0.962$),

▲ = จ ($r^2 = 0.751$)

ผลจากตารางที่ 9 ปรากฏว่า เมื่อเรียงลำดับค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) จากมากมาน้อย คือ จ.>ง.>ก.>ค.>ข. เมื่อทำ t-test โดยใช้ยาเม็ดของบริษัท ก. เป็นมาตรฐานดังแสดงในตารางที่ 10 พบว่ายาเม็ดของบริษัท ข. และ ค. มีค่าคงที่ของอัตราการละลายต่ำกว่าของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ส่วนของบริษัท จ. และ ง. มีค่าคงที่ของอัตราการละลายสูงกว่าของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ดังนั้นใน Simulated Gastric Fluid พบว่าบริษัท ง. และ จ. มีการละลายเร็วกว่าบริษัท ก. บริษัท ข. และ ค. มีการละลายช้ากว่าบริษัท ก.

การละลายของยาเม็ดซิลฟิออกซาโซล 5 บริษัท ใน Simulated Intestinal Fluid ในช่วงเวลาต่าง ๆ ได้ผลดังที่แสดงไว้ในกราฟรูปที่ 6 เมื่อนำมาทำ first order plot ดังที่แสดงไว้ในกราฟรูปที่ 7 เพื่อหาค่า slope ออกมาเป็นค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ใน Simulated Intestinal Fluid ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 11 พบว่าเมื่อเรียงตามลำดับของค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) จากมากไปหาน้อย คือ จ.>ง.>ข.>ค.>ก. เมื่อทำ t-test โดยใช้บริษัท ก. เป็นมาตรฐานดังแสดงไว้ในตารางที่ 12 พบว่า ยาเม็ดของบริษัท ข. ง. และ จ. มีค่าคงที่ของอัตราการละลายสูงกว่าของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ส่วนยาเม็ดของบริษัท ค. มีค่าคงที่ของอัตราการละลายไม่ต่างจากของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่นเดียวกันนี้ ดังนั้นการละลายใน Simulated Intestinal Fluid พบว่าบริษัท ข. ง. และ จ. มีการละลายเร็วกว่าบริษัท ก. และบริษัท ก. และ ค. มีการละลายเท่า ๆ กัน อย่างไรก็ตาม มีข้อที่น่าสังเกตว่า ลักษณะของกราฟรูปที่ 5 และ 7 อาจจะสามารถอธิบายด้วยสมการแบบ bi-exponential ได้ดีกว่า mono-exponential แสดงว่าการละลายของยาเม็ดซิลฟิออกซาโซลคงจะมีขั้นตอนที่ซับซ้อนกว่าที่ตั้งสมมุติฐานไว้ ต้องอาศัยการทดลองที่ละเอียดถึงกลไกการละลายจึงจะสามารถอธิบายได้ชัดเจน

ความสัมพันธ์ระหว่างการแตกกระจายตัวและการละลาย

เมื่อพิจารณาในตารางที่ 5 และ 7 พบว่าใน HCl (1 ต่อ 12.5) การกระจายตัวและการละลายของยาเม็ดซิลฟิออกซาโซล มีความสัมพันธ์กันบ้าง เช่น บริษัท ค. มีการกระจายตัวมากกว่า 30 นาที และการละลายก็ช้าที่สุด คือใน 30 นาที ละลายได้เพียง

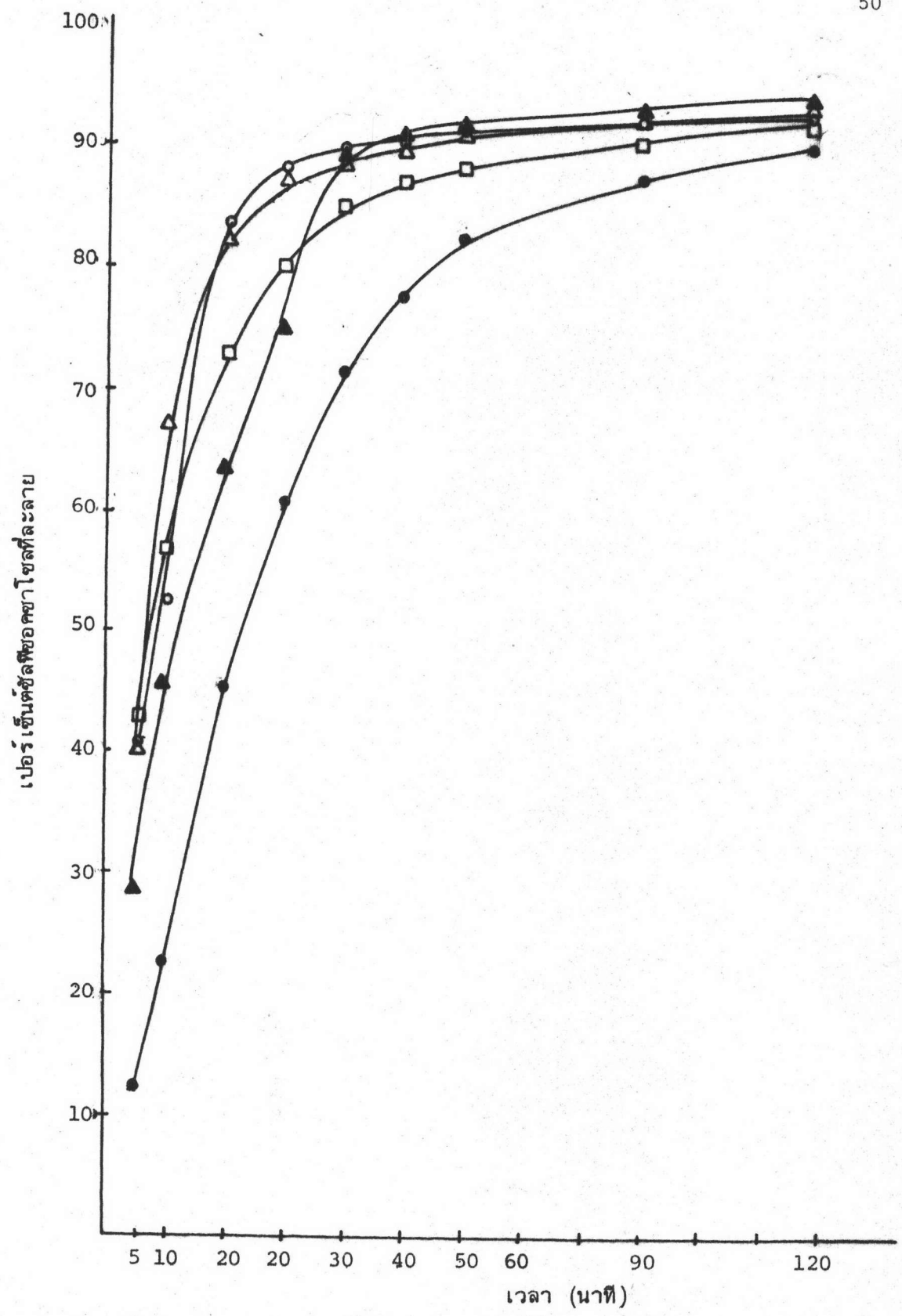
ตารางที่ 9 แสดงค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ของการละลายของยาเม็ดซัลฟี-
ซอกซาโซลทั้ง 5 บริษัท ใน Simulated Gastric Fluid

บริษัท	ค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) (S.E)
ก	4.9034×10^{-3} (7.940×10^{-5})
ข	2.5337×10^{-3} (1.859×10^{-4})
ค	2.5573×10^{-3} (1.491×10^{-4})
ง	6.2600×10^{-3} (5.201×10^{-5})
จ	6.7421×10^{-3} (1.496×10^{-4})

ตารางที่ 10 แสดง t-test ของค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ของบริษัทต่าง ๆ
เมื่อเทียบกับบริษัท ก.

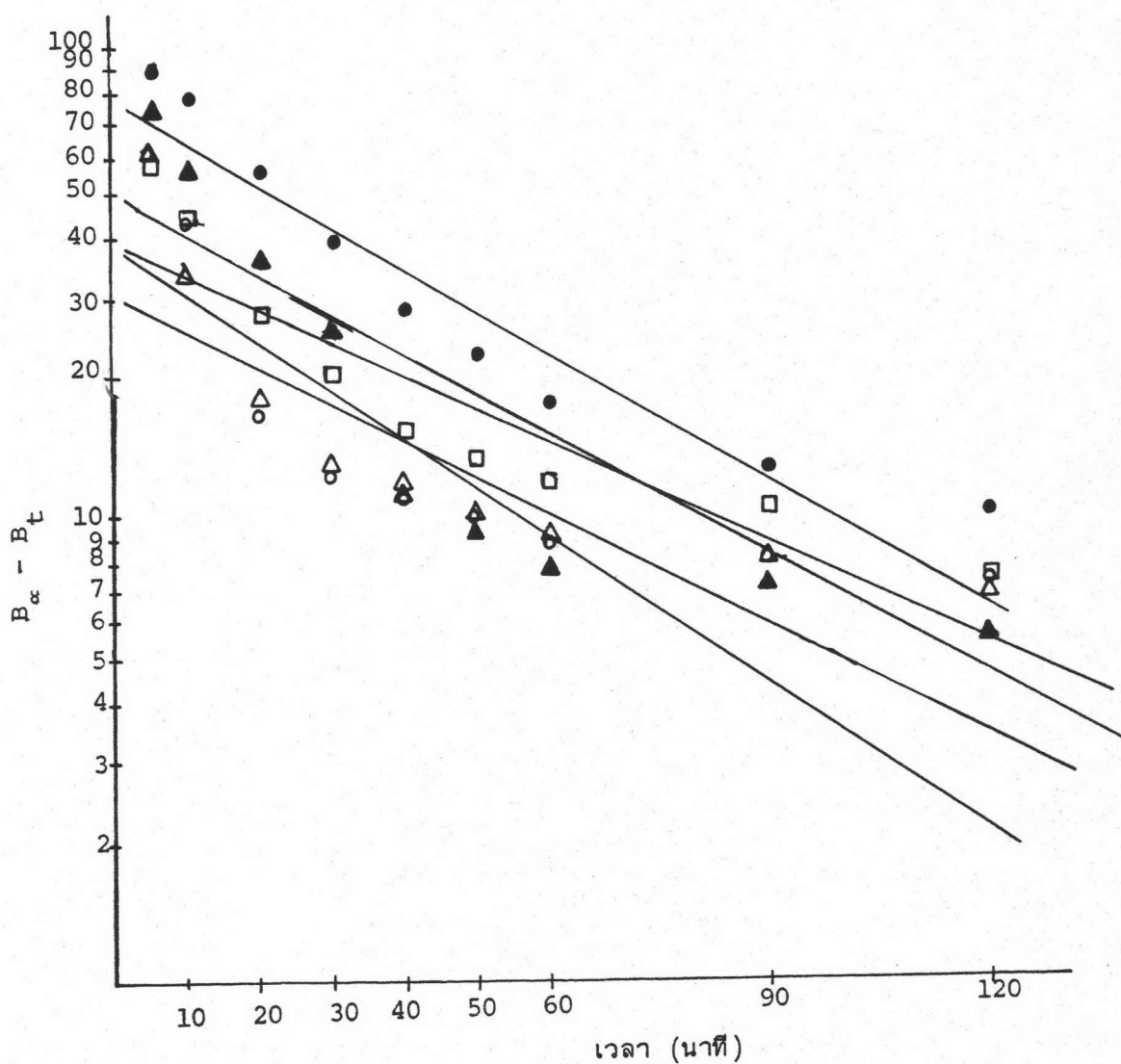
บริษัท	t ที่คำนวณได้
ข	- 9.4326
ค	- 11.0529
ง	+ 7.3002
จ	+ 13.0021

เมื่อ degree of freedom = 104 ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$ $t = 1.980$



รูปที่ 6 การละลายของยาเมทซอลโทลไดไฮดรอกไซด์ 5 บริษัท ใน Simulated Intestinal Fluid

□ = ก ● = ข △ = ค ◇ = ง ▲ = จ



รูปที่ 7 แสดง first order plot ของการละลายของยาเมทิลฟีนิลอะซิเตทไฮโดรคลอไรด์ใน Simulated Intestinal Fluid

□ = ก ($r^2 = 0.802$) ● = ข ($r^2 = 0.914$) △ = ค ($r^2 = 0.700$)
 ○ = ง ($r^2 = 0.692$) ▲ = จ ($r^2 = 0.801$)

ตารางที่ 11 แสดงค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ของการละลายของยาเม็ด ซัลฟิ-
ซอกซาโซล 5 บริษัท ใน Simulated Intestinal Fluid

บริษัท	ค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) (S.E.)
ก	1.541×10^{-2} (7.625×10^{-4})
ข	1.935×10^{-2} (3.794×10^{-3})
ค	1.540×10^{-2} (3.892×10^{-3})
ง	2.189×10^{-2} (2.305×10^{-3})
จ	2.243×10^{-2} (8.308×10^{-4})

ตารางที่ 12 แสดง t-test ของค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ของบริษัทต่าง ๆ
เมื่อเทียบกับบริษัท ก.

บริษัท	t ที่คำนวณได้
ข	+ 2.0049
ค	+ 0.8926
ง	+ 3.4521
จ	+ 7.0247

เมื่อ degree of freedom = 104 ที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$ $t = 1.980$

10.12±0.45% แต่บางบริษัทก็ไม่ได้มีความสัมพันธ์กัน เช่น บริษัท ข. และ ง. มีการกระจายตัวเร็ว แต่มีการละลายช้า

จากตารางที่ 5, 9 และ 11 พบว่า ใน Simulated Gastric Fluid และ Simulated Intestinal Fluid การกระจายตัวและการละลายมีความสัมพันธ์กันเป็นบางบริษัท เช่น ยาเม็ดของบริษัท ค. มีการกระจายตัวช้าที่สุด และการละลายก็ช้าที่สุดด้วย และของบริษัท ง. มีการกระจายตัวเร็ว และการละลายก็ค่อนข้างเร็ว แต่ก็มีบางบริษัทที่ผลการกระจายตัวและการละลายตรงข้ามกัน เช่น ยาเม็ดของบริษัท ข. มีการกระจายตัวเร็ว แต่มีการละลายช้าใน Simulated Gastric Fluid ส่วนใน Simulated Intestinal Fluid จะมีการละลายเร็ว ส่วนของบริษัท จ. มีการกระจายตัวช้า แต่มีการละลายเร็ว เป็นต้น

ชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดซีลฟิซอคซาโซล

ในการศึกษาชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดซีลฟิซอคซาโซลทั้ง 5 บริษัท ในอาสาสมัครเพศชาย 8 คน ตารางที่ 13-17 แสดงปริมาณของซีลฟิซอคซาโซลของแต่ละบริษัทที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน ส่วนตารางที่ 18 แสดงปริมาณสะสมเฉลี่ยของซีลฟิซอคซาโซลอิสระที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครของทั้ง 5 บริษัท ในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน

จากกราฟรูปที่ 8 ซึ่ง plot ระหว่างปริมาณสะสมเฉลี่ยของซีลฟิซอคซาโซลอิสระในเวลาที่ต่าง ๆ กับเวลา และตารางที่ 18 พบว่าในเวลาเพียงครึ่งชั่วโมงหลังจากรับประทานยา ก็สามารถวัดระดับยาซีลฟิซอคซาโซลที่ถูกขับถ่ายออกมาได้ และภายหลังจากรับประทานยาไปแล้ว 48 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยของปริมาณสะสมของยาซีลฟิซอคซาโซลอิสระที่ขับถ่ายออกมาในปัสสาวะหลังจากรับประทานยาเม็ด จะได้ผลเรียงตามลำดับจากมากไปหาน้อย คือ ก.>ง.>จ.>ค.>ข. แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ยกเว้น ยาเม็ดของบริษัท ข. มีปริมาณน้อยกว่าบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 19

เมื่อนำข้อมูลของปริมาณซีลฟิซอคซาโซลอิสระที่ถูกขับถ่ายออกมาทางปัสสาวะในช่วงเวลาต่าง ๆ (จากตารางที่ 13-17) มาคำนวณหาอัตราคงที่ของการดูดซึม (k_a) โดยตั้งสมมุติฐานว่า เกล็ดขงของซีลฟิซอคซาโซลเป็น one-compartment model

ตารางที่ 13 แสดงปริมาณของซิลฟอสฟอรัสของ บริษัท ก. ที่ถูกขยับถ่ายในปลั้วโลหะของผู้อาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน

อาสาสมัคร เวลา (ชม.)	ปริมาณซิลฟอสฟอรัส (มิลลิกรัม)								Mean	SD
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0.5	0.0000	3.4852	1.1754	0.5429	0.3554	5.9423	4.9446	4.0433	2.56	2.32
1	6.3022	15.8125	7.3349	12.1109	6.0554	19.4989	28.7016	30.9742	15.85	9.86
2	62.8428	60.9264	39.9582	15.4726	55.9510	48.8383	52.6196	84.2825	52.61	19.79
3	70.9795	56.4920	43.8497	39.8783	36.3208	86.4465	76.6439	82.8967	61.69	20.13
6	154.5781	123.1055	84.5292	23.9484	187.7221	152.8322	143.7965	162.7088	129.15	52.20
9	84.9127	106.3326	72.5399	95.8332	55.7024	68.2156	60.3455	99.4988	80.42	18.97
12	66.3630	61.4844	42.8474	37.4335	51.6230	50.5695	49.7722	48.7927	51.11	9.28
24	101.2741	123.0433	104.6431	115.8382	158.2840	187.8132	65.9833	93.0562	118.74	38.37
48	42.1064	53.6827	78.5058	52.7259	87.7311	73.4396	10.7494	74.4844	59.30	24.98

ตารางที่ 14 แสดงปริมาณของซิลฟอสฟอรัสของ บริษัท ข. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน

อาสาสมัคร เวลา (ชม.)	ปริมาณซิลฟอสฟอรัส (มิลลิกรัม)								Mean	SD
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0.5	3.0225	4.5011	4.5103	5.6720	0.0000	4.3250	0.9973	1.1693	3.02	2.06
1	11.3383	8.5839	23.7282	20.9355	12.0729	11.0246	0.9557	2.0395	11.33	8.00
2	37.7395	35.2392	40.2939	52.1071	30.0379	33.5608	40.2962	32.6727	37.74	6.85
3	39.7773	15.4803	27.5626	30.0683	50.6834	54.7494	47.6097	52.2779	39.78	14.11
6	119.7498	92.9385	112.6803	165.7100	116.5603	112.5163	71.5642	166.2680	119.75	32.58
9	78.2025	83.8516	71.4484	80.1822	57.9233	86.3894	37.4260	130.1936	78.20	26.53
12	43.5079	39.8861	28.0904	48.4055	43.3390	42.4922	43.9453	58.3827	43.51	8.43
24	94.9196	111.3440	75.1435	102.7760	87.8982	85.6112	112.4138	89.2787	94.92	13.07
48	5.9758	17.4731	41.4237	45.2809	12.4282	24.2368	61.6564	5.9605	26.80	20.49

ตารางที่ 15 แสดงปริมาณของซิลฟอสฟอรัสของ บริษัท ค. ที่ถูกขบถายในปลั้วสารของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน

อาสาสมัคร เวลา (ชม.)	ปริมาณซิลฟอสฟอรัส (มิลลิกรัม)								Mean	SD
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0.5	1.7221	0.0000	0.0000	0.6682	2.5513	3.0752	1.4795	2.3326	1.48	1.17
1	9.3546	8.7024	0.0000	3.9332	18.5364	12.2445	8.2565	5.0342	8.26	5.61
2	24.4419	52.3917	6.1503	33.1891	33.8648	27.9347	26.0009	4.0300	26.00	15.55
3	52.3728	31.0858	21.4863	36.6439	42.5968	54.8116	44.3845	71.7008	44.39	15.51
6	125.7553	96.4293	97.2342	125.2088	76.8793	128.5400	112.9627	140.6891	112.96	21.21
9	61.5033	94.6773	53.3409	92.5228	65.3891	74.4417	73.1315	70.0456	73.13	14.33
12	35.9566	57.0918	41.5718	57.7790	47.9992	55.1252	47.9311	39.9962	47.93	8.28
24	73.3484	125.1602	113.0524	46.2737	101.7373	149.4305	105.3850	128.6865	105.38	32.66
48	84.6164	52.1875	77.7009	19.2856	68.5741	64.5899	61.8936	66.2992	61.89	19.81

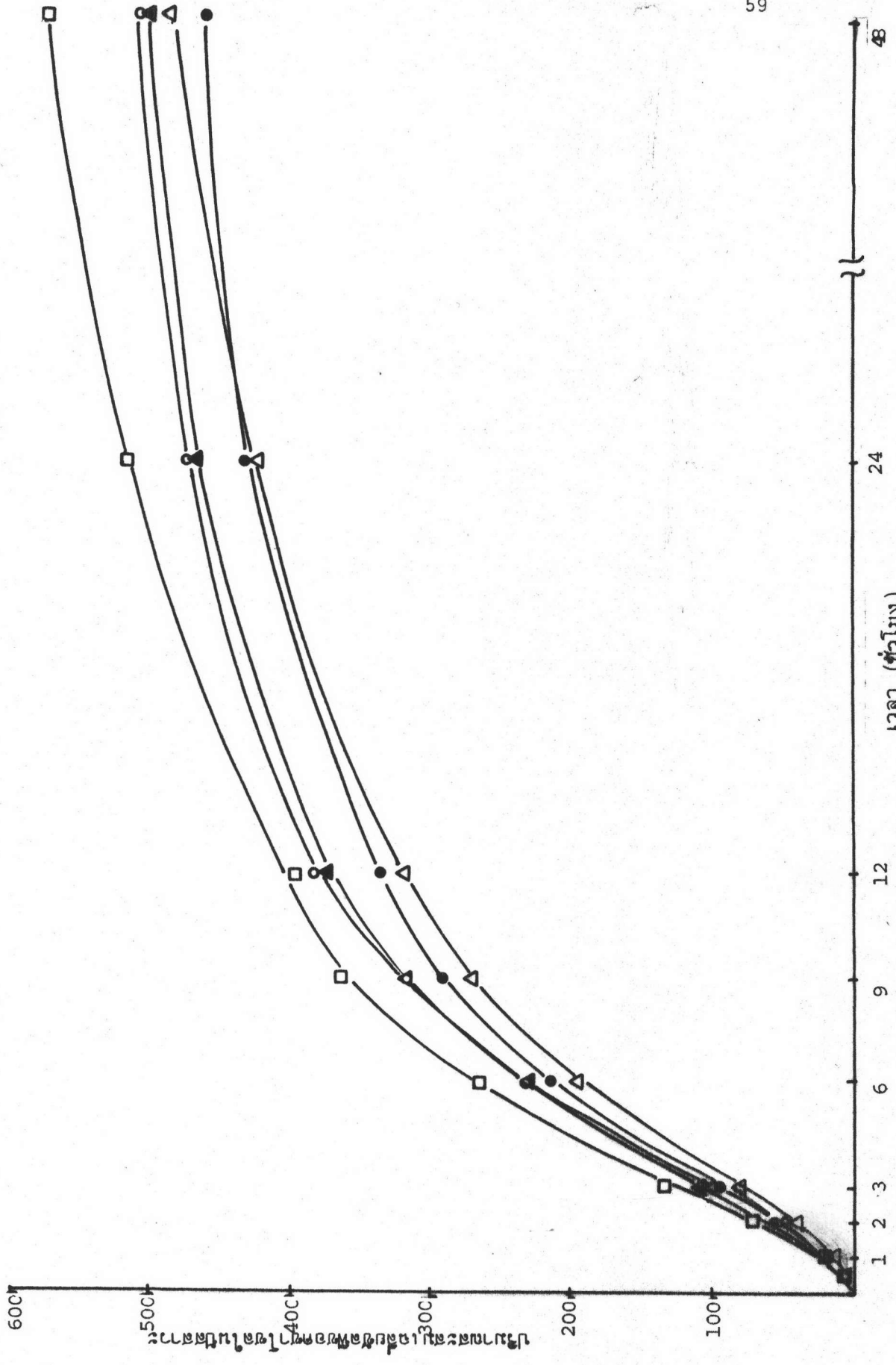


ตารางที่ 16 แสดงปริมาณของซิลฟิออกไซด์ในปลั้วโลหะของบริษัท ง. ที่ถูกขบถ่ายในปลั้วโลหะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน

อาสาสมัคร เวลา (ชม.)	ปริมาณซิลฟิออกไซด์ (มิลลิกรัม)								Mean	SD
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0.5	2.8861	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.6378	7.7601	1.6123	1.61	2.69
1	26.7327	2.0167	1.3876	1.4658	3.4396	3.5080	12.4525	7.3256	7.29	8.70
2	44.4305	5.6795	7.6725	17.2475	37.1344	36.4617	65.9833	30.6178	30.65	20.16
3	58.0809	36.4465	51.1160	40.0636	58.7320	73.1777	57.1640	53.5400	53.54	11.50
6	154.9734	99.4305	145.8539	154.9537	148.8895	140.3189	92.4823	133.8434	133.84	24.49
9	86.8109	95.9908	120.5407	64.6783	97.5854	100.3607	59.0546	89.2905	89.29	19.78
12	48.0030	86.2260	49.8253	80.0968	66.8394	61.0554	44.5327	62.3690	62.37	15.06
24	80.7753	95.8542	28.6559	172.4267	82.0805	113.4776	55.9070	89.8813	89.88	42.18
48	64.2004	7.3379	2.4487	83.1633	9.6204	64.4874	0.0000	33.0230	33.04	33.19

ตารางที่ 17 แสดงปริมาณของซิลฟิออกไซด์อิสระของบริษัท จ. ที่ถูกขบถ่ายในปลั้ววาระของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน

อาสาสมัคร เวลา (ชม.)	ปริมาณซิลฟิออกไซด์ (มิลลิกรัม)								Mean	SD
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0.5	0.0000	0.0000	0.0000	1.9651	0.9689	7.5900	3.1777	2.0197	1.97	2.55
1	3.9119	0.0000	1.4594	7.5759	0.0000	20.9112	18.5573	8.1435	7.57	8.14
2	33.7312	21.7919	20.4214	36.4605	14.5216	57.8929	58.7320	45.2301	36.10	16.87
3	42.9385	34.7324	40.3151	59.9117	62.6481	62.4525	105.9226	72.9840	60.24	22.70
6	129.7172	87.3273	125.2847	120.1020	99.2255	174.8671	128.4738	94.4587	119.93	27.66
9	81.2529	114.5634	59.0507	87.5948	50.0190	132.1090	101.8508	75.6378	87.76	27.57
12	33.2194	86.2377	44.2633	55.9694	44.7874	80.1481	42.4544	61.1332	56.03	18.86
24	70.2992	143.6515	97.3963	92.5784	98.4017	98.3486	33.3523	106.4910	92.56	31.39
48	0.0000	58.3620	54.8041	34.0529	23.8838	23.9256	21.0979	55.8314	33.99	20.80



รูปที่ 8 ปริมาณสะสมเฉลี่ยของช่วงพักของนักศึกษาโศลกอิสระในปีศึกษาของเพศชาย 8 คน

□ = ก ● = ข △ = ค ○ = ง ▲ = จ

ตารางที่ 18 แสดงปริมาณสะสมเฉลี่ยของชุดฟิชออกซ์ฟา โคลนีสรีระที่ถูกขบท้ายในปีส่ววระของอาสาสมัครเพศชาย 8 คน ของทั้ง 5 บริษัท ในช่วง

เวลาต่าง ๆ

บริษัท เวลา (ช.ม.)	ปริมาณสะสมเฉลี่ยของชุดฟิชออกซ์ฟา โคลนีสรีระ (มิลลิกรัม) (S.E.)				
	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
0.5	2.56 (2.32)	3.02 (2.06)	1.48 (1.17)	1.61 (2.69)	1.97 (2.55)
1	18.41 (11.83)	14.36 (9.48)	9.74 (6.43)	8.90 (10.48)	9.54 (10.49)
2	71.02 (26.95)	52.10 (14.46)	35.74 (19.05)	39.56 (28.65)	45.63 (26.93)
3	132.71 (44.03)	91.88 (13.36)	80.12 (22.76)	93.10 (36.20)	105.87 (45.65)
6	261.86 (87.08)	211.63 (40.27)	193.08 (32.85)	226.94 (42.17)	225.80 (63.58)
9	364.36 (63.60)	289.83 (59.35)	266.22 (40.47)	316.23 (43.97)	313.56 (81.55)
12	393.40 (91.71)	333.34 (64.55)	314.15 (44.29)	378.60 (36.11)	369.59 (87.94)
24	512.14 (98.74)	428.26 (61.42)	419.53 (55.50)	468.48 (54.76)	462.15 (84.19)
48	571.44(106.91)	458.04 (56.69)	481.42 (55.43)	501.51 (85.18)	496.15 (87.16)

ตารางที่ 19 แสดง t-test ของปริมาณสะสมเฉลี่ยของซีลที่ข้อต่อท่อโพลีเอทิลีน 48 ชั่วโมง หลังจากการบำบัดประทุษยาของบริษัทต่าง ๆ เทียบกับของบริษัท ก.

บริษัท	t ที่คำนวณได้
ข	-2.6506
ค	-2.1142
ง	-1.4469
จ	-1.5439

เมื่อ degree of freedom = 14 ที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$ $t_c = 2.145$

ซึ่งมีสูตรที่ใช้คำนวณ ดังนี้

$$\frac{dX_u}{dt} = \frac{\beta_u k_a F X_0}{(k_a - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-k_a t}) \quad (\text{ดูภาคผนวก ค.})$$

$$\frac{dX_u}{dt} = \text{Urinary excretion rate}$$

$$\beta_u = \text{Urinary excretion rate constant}$$

$$k_a = \text{อัตราคงที่ของการดูดซึม (absorption rate constant)}$$

$$F = \text{fraction of dose}$$

$$X_0 = \text{ปริมาณยาในเลือด}$$

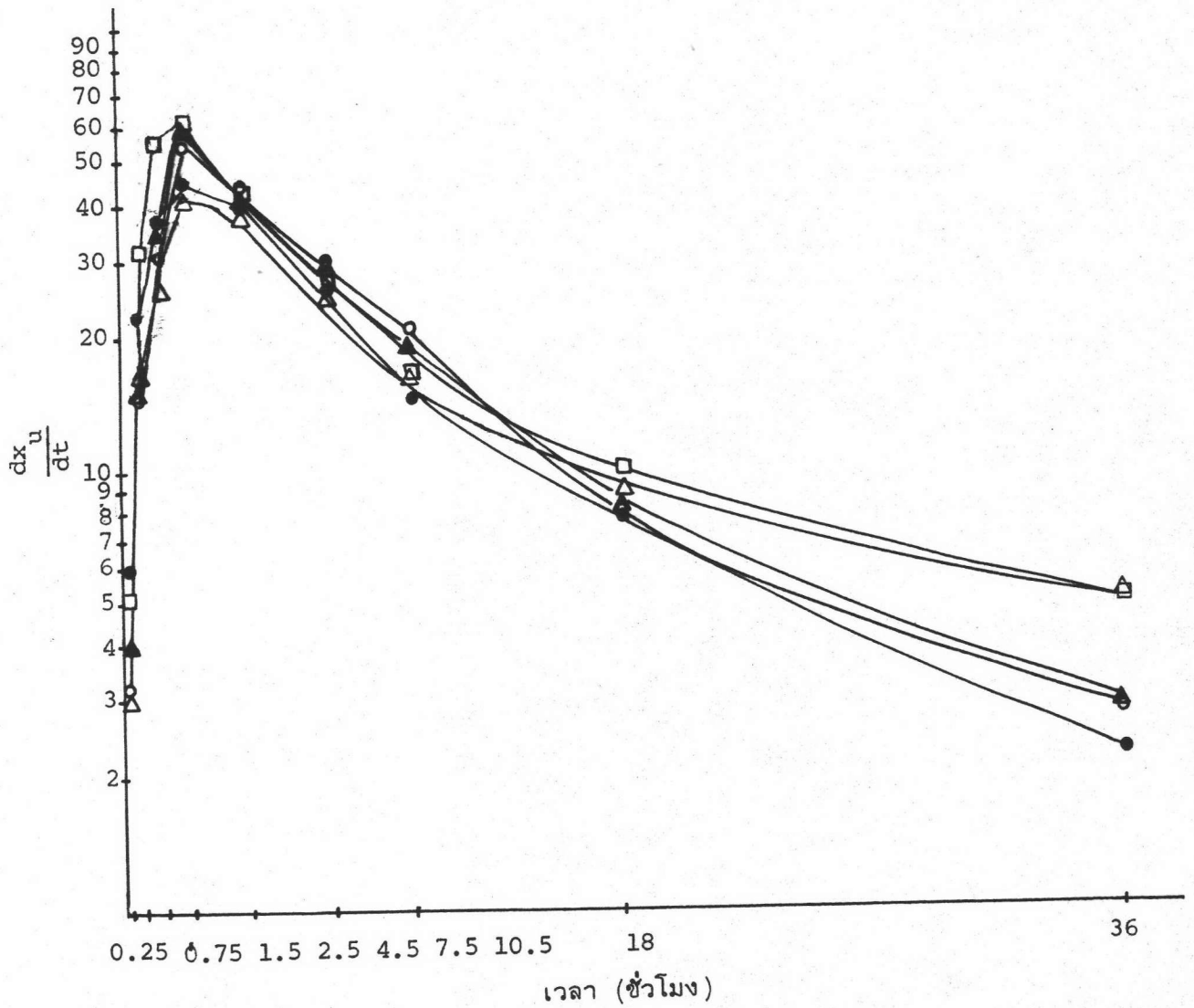
$$\beta = \text{Elimination rate constant}$$

เมื่อเขียนกราฟระหว่าง $\frac{dX_u}{dt}$ กับ t ดังรูปที่ 9 จะได้ค่า β จาก slope ของเส้นตรง ส่วนปลายกราฟ เมื่อใช้ Method of residual จะได้อัตราคงที่ของการดูดซึม (k_a) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 20 เมื่อพิจารณาจากค่า k_a พบว่า บริษัท ก. > ข. > ค. > ง. แต่เมื่อทำ t-test โดยใช้บริษัท ก. เป็นมาตรฐาน พบว่า บริษัท ก. ข. และ ค. มี k_a ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ส่วนบริษัท ง. และ จ. มี k_a น้อยกว่าบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่นเดียวกันนี้ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 21

จากตารางที่ 22 ซึ่งแสดงถึงปริมาณสะสมเฉลี่ยของซิลฟิออกซาโซลทั้งหมด (ปริมาณซิลฟิออกซาโซลอิสระ รวมกับปริมาณซิลฟิออกซาโซลที่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย) ในช่วงเวลาต่าง ๆ ซึ่งพบว่า บริษัท ก. > จ. > ข. > ค. > ง. แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ดังแสดงไว้ในตารางที่ 23 ยาเม็ดซิลฟิออกซาโซลทั้ง 5 บริษัท จะขับถ่ายออกมาในปัสสาวะในรูปอิสระ 46-57% และในรูปทั้งหมด 84-96%

ความสัมพันธ์ระหว่างการละลายและชีวอนุเคราะห์

จากตารางที่ 9 และ 18 พบว่าใน Simulated Gastric Fluid ยาเม็ดของบริษัท ก. จ. และ ง. มีค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) สูง ส่วนของบริษัท ข. และ ค. มีค่าคงที่ของอัตราการละลายต่ำ



รูปที่ 9 แสดง first order plot ของอัตราการขับถ่ายคลอโรฟิลล์ในปัสสาวะ กับเวลาของยาเม็ดคลอโรฟิลล์ทั้ง 5 บริษัท

□ = ก ● = ข △ = ค ○ = ง ▲ = จ

ตารางที่ 20 แสดงค่า k_a และ β พร้อมทั้ง Intercept (A และ B) ของยาเม็ดซิลฟอสฟาโซลทั้ง 5 บริษัท ในอาสาสมัครเพศชาย 8 คน

บริษัท	A (S.E.)	k_a (S.E.)	B (S.E.)	β (S.E.)
ก	72.90 (0.2151)	1.5031 (0.3181)	68.65 (0.2356)	11.825×10^{-2} (5.46×10^{-3})
ข	72.93 (0.2354)	1.2960 (0.2777)	62.33 (0.7407)	11.662×10^{-2} (1.40×10^{-2})
ค	61.93 (0.1089)	1.1045 (0.1331)	49.67 (0.5945)	9.201×10^{-2} (1.661×10^{-2})
ง	69.48 (0.1051)	0.6062 (0.1273)	68.08 (1.282)	11.483×10^{-2} (8.260×10^{-2})
จ	63.34 (0.1051)	0.8903 (0.0990)	59.27 (0.3860)	10.063×10^{-2} (9.19×10^{-3})

ตารางที่ 21 แสดง t-test ของ k_a ของยาเม็ดชัลฟิออกซาโซลบริษัทต่าง ๆ เมื่อเทียบกับของบริษัท ก.

บริษัท	t ที่คำนวณได้
ย ^a	-0.4912
ค ^b	-1.1932
ง ^b	-2.7317
จ ^c	-2.0988

a = เมื่อ degree of freedom = 53 ที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$, $t = 2.000$

b = เมื่อ degree of freedom = 56 ที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$, $t = 2.000$

c = เมื่อ degree of freedom = 58 ที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$, $t = 2.000$

ตารางที่ 22 แสดงปริมาณสะสมเฉลี่ยของซิลฟอสเฟตในปัสสาวะของผู้อาสาสมัครเพศชาย 8 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ

บริษัท เวลา (ชม.)	ปริมาณสะสมเฉลี่ยของซิลฟอสเฟตในปัสสาวะทั้งหมด (มิลลิกรัม) (S.E.)				
	ก	ข	ค	ง	จ
0.5	3.23 (2.88)	3.57 (2.35)	1.82 (1.34)	2.29 (3.65)	2.42 (2.75)
1	22.94 (14.97)	19.80 (9.80)	12.52 (8.03)	11.36 (13.46)	14.57 (13.37)
2	90.77 (40.85)	74.32 (21.50)	48.27 (25.80)	53.89 (39.30)	66.28 (37.94)
3	176.30 (69.44)	134.39 (17.81)	114.29 (21.11)	124.88 (54.20)	156.48 (63.68)
6	361.48 (129.28)	325.78 (68.00)	290.77 (41.14)	319.76 (80.83)	357.46 (83.10)
9	495.07 (147.80)	462.89 (95.86)	423.84 (38.76)	454.34 (97.68)	518.48 (101.44)
12	581.39 (158.33)	554.54 (105.11)	524.12 (45.48)	559.90 (113.97)	637.26 (108.06)
24	796.31 (139.18)	767.07 (113.03)	725.08 (63.28)	727.41 (147.06)	827.94 (98.47)
48	962.09 (136.73)	903.19 (97.66)	895.73 (82.07)	838.55 (192.42)	956.57 (94.90)

ตารางที่ 23 แสดง t-test ของปริมาณสะสมเฉลี่ยของซิลิโคคฮาโลลทั้งหมดใน 48 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาของบริษัทต่าง ๆ เทียบกับของบริษัท ก.

บริษัท	t ที่คำนวณได้
ข	-0.9919
ค	-1.1770
ง	-0.2487
จ	-0.0937

เมื่อ degree of freedom = 14 ที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$, $t = 2.145$

และยาเม็ดของบริษัท ก. จ. และ ง. ก็มีปริมาณยาที่ถูกขบถ่ายในปัสสาวะสูง ส่วน
 ของบริษัท ข. และ ค. มีปริมาณยาที่ขบถ่ายในปัสสาวะต่ำ แสดงว่าการละลายและชีวอนุเคราะห์
 ของยา เม็ดซัลฟิซอกซาโซลพอลจะมีความสัมพันธ์กันบ้างคือ ยาเม็ดของบริษัทที่มีการละลายเร็ว
 ก็มีแนวโน้มที่จะมีชีวอนุเคราะห์สูงกว่าของบริษัทที่มีการละลายช้า เช่น ในช่วงเวลาที่ 6 หลัง
 จากรับประทานยา พบว่าปริมาณยาของบริษัท ก. > ง. = จ. > ข. > ค. แต่เมื่อพิจารณาจากค่า
 อัตราคงที่ของการดูดซึม (k_a) พบว่า การละลายและอัตราคงที่ของการดูดซึมไม่สัมพันธ์กัน
 โดยตรง เช่น ยาเม็ดของบริษัท จ. มีการละลายเร็วกว่าของบริษัท ก. แต่ k_a ของบริษัท
 ก. มากกว่าของบริษัท จ. อย่างมีนัยสำคัญ เป็นต้น