เอกสารอ้างอิง

1. Weinsten, L. "Sulfonamides and Trimethoprim-Sulfamethoxazole" In Pharmacological Basis of Therapeutics pp. 1113-1129 5 th. ed. Edited by Goodman, L.S., and Gilman, A. New York, The Macmillan Co., 1975.
2. Stanley A. Kaplan, Robert E. Weinfeld, Charles W. Abruzzo and Margaret Lewis "Pharmacokinetics Profile of Sulfisoxazole following Intraveneous, Intramuscular and Oral Administration to Man" J. Pharm. Sci 61 (1972) : 773-778.
3. Gerald, W.A. Sylwka et. al. "Bioavailability of 11 Sulfisoxazole Products in Humans" J. Pharm. Sci. 65 (1976) : 1494-1497.
4. Dekay, H.G. "The Manufacture of Tablets" In Textbook of Pharmaceutical Compounding and Dispensing. 2nd. ed. pp. 366-394 Edited by R.A. Lyman, J.B. Sprowls and G Urdang, Philadelphia, Montreol : Lippinett Co., 1955.
5. Guncel, W.C., Swartz, C.J., and Kanig, J.L. "Tablets" In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy pp. 305-345. Edited by L. Lachmanm., H.A. Lieberman, and J.L. Kanig, Philadelphia : Lea & Febiger., 1970.
6. The United States Pharmacopoeia, 20th. ed. Easton : Mack Publishing Co., 1980.
7. The United States Pharmacopoeia, 17th. ed. Easton : Mack Publishing Co., 1965.

8. J.G. Wagner "Theory of Tablet Disintegration and Factors Affecting Disintegration Time of Tablets and Capsules" In Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics pp. 89-95. 1st. ed. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois., 1971.

9. A.S. Alam and E.L. Parrott "Effect of Dissolution Media on Disintegration and Dissolution of Hydrochlorothiazide Tablets" J. Pharm. Sci. 60 (1971) : 795-797.

10. Cooper, B.F. and Brecht, E.A. "Surfactants in Tablets to Improve Disintegration" J. Am. Pharm. Assoc. Sci. 46 (1957) : 520-524.

11. Bergman, L.A. and Bandelin, F.J. "Effect of Concentration, Aging and Temperature on Tablet Disintegrants in a Soluble Direct-Compression System" J. Pharm. Sci. 54 (1965) : 445-447.

12. Feinstein, W., and Bartilucei, A.J. "Comparative Study of Disintegrating agent" J. Pharm. Sci 55 (1966) : 332-334.

13. Alam, A.S., and Parrott, E.L. "Effect of Aging on Some Physical Properties of Hydrochlorothiazide Tablets" J. Pharm. Sci. 60 (1971) : 263-266.

14. Hill, P.M. "Effect of Compression Force and Corn Starch on Tablet Disintegration Time" J. Pharm. Sci. 65 (1976) : 1694-1696.

15. Strickland, W.A., Higuchi, T. and Busse, L.W. "The Physic of Tablet Compression X. Mechanism of Action and Evaluation of Tablet Lubricants" J. Am. Pharm. Assoc. Sci 49 (1960) : 35-40.

16. Knoechel, E.L., Sperry, C.C., Lintner, C.J. "Instrumented Rotary Tablet Machines II. Evaluation and Typical Applications in Pharmaceutical Research, Development and Product Studies" J. Pharm. Sci. 56 (1967) : 116-130.

17. Pernarowski "Dissolution Methodology" In Dissolution Technology pp. 58-59 Edited by L.J. Luson, and J.T. Carstensen. Washington : Whitlock Press., 1974.

18. Finholt, P., and Solvang, S. "Dissolution Kinetics of Drugs in Human Gastric Juice : The Role of Surface Tension" J. Pharm. Sci. 57 (1968) : 1322-1326.

19. Solvang, S., and Finholt. P. "Effect of Tablet Processing and Formulation Factors on Dissolution rate of the Active Ingredients in Human Gastric Juice" J. Pharm. Sci. 59 (1970) : 49-52.

20. Swarbrick "In Vitro Models of Drug Dissolution" In Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences : Biopharmaceutics. pp. 265-296 : Philadelphia : Lea & Febiger., 1970.

21. J.G. Wagner "Measurement of in Vitro Rates of Dissolution from Capsules and Tablets" In Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics pp. 110-114 1st. ed. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 1971.

22. The United States Pharmacopoeia, 19th. ed. Easton : Mack Publishing Co., 1975.

23. Hamlin, W.E., Nelson, E., Ballard, B.E., and Wagner, J.G. "Loss of Sensitivity in Distinguishing Real Differences in Dissolution Rate due to Increasing Intensity of Agitation" J. Pharm. Sci. 51 (1962) : 432-435.

24. Levy, G. and Hollister, L.E. "Dissolution Rate-Limitted Absorption in Man : Factors Influencing Drug Absorption from Prolonged-Release Dosage Form" J. Pharm. Sci : 54 (1965) : 1121-1125.

25. Finholt, F. "Influence of Formulation on Dissolution Rate" In Dissolution Technology pp. 106-117 Edited by L.T. Luson, and J.T. Carstensen. Washington : Whitelock Press., 1974.

26. J. Yen "The Dissolution Rate Principle in Practical Tablet Formulation" Can. Pharm. J. Sci. 97 (1964) : 25-31.

27. J.T. Jacob. and E.N. Plein "Factors affecting dissolution rat, of medicaments from tablets II : Effect of binder concentration, tablet hardness and storage conditions on the dissolution rate of phenobarbital from tablets" J. Pharm. Sci. 57 (1968) : 802-805.

28. Van Oudtshoorn, M.C.B., et al. "The Influence of Compression and Formulation on the Hardness Disintegration Dissolution Absorption and Excretion of Sulphadimidine Tablets" J. Pharm. Pharmaco. 23 (1971) : 583-586.

29. J.G. Wagner "Method of Estimation of Bioavailability" In Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics pp. 180-189 1st. ed. Drug Intelligence Publications, Hamiltion., Illinois., 1971.

30. W.A. Ristchel. "Bioavailability" In Handbook of Basic Pharmacokinetics pp. 281-304 1st. ed. Drug Intelligence Publication, Inc., Hamilton, Illinois, 1976.

31. W.A. Ristchel "Absorption Mechanism" Ibid. pp. 30-47.

32. Theodore R. Bates and Milo Gibaldi "Gastrointestinal Absorption of Drugs" In Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences : Biopharmaceutics. pp. 64. Edited by J.Swarbrick Philadelphia : Lea & Febiger 1970.

33. Adress Goth "Pharmacokinetics principles in the use of drugs" In the Medical Pharmacological Principles and Concepts pp. 15-29, 661., C.V. Mosby Co., S.T. Louis. Toronto. London., 1981.

34. Bousquet, W.F. "Role of Drug Disposition in Modifying Drug. Response" In Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences : Biopharmaceutics pp. 143-201. Edited by J. Swarbrick.Philadelphia : Lea & Febiger., 1970.

35. W.A. Ritschel "Renal Excretion and Clearance of Drugs" In Hanbook of Basic Pharmacokinetics pp. 143-169. 1st. ed. Drug Intelligence Publication, Inc., Hamiltion. Illinois., 1976.

36. Done, A.K. "Developmental Pharmacology" Cli Pharm. Ther. 5 (1964) : 432-479.

37. Horrom, N.J., and Brown, C.C. "Sex Difference in Drug Evaluation" J. Pharm. Sci. 66 (1977) : 739-741.

38. Kato, R., and Gillete, J.R. "Effect of Starvation on NADPH-Dependent Enzymes in Liver Microsome of Male and Female Rats" J. Pharmaco. Exp. Ther. 150 (1965) : 279-284.

39. Wilson, J.T. "An Investigation of the Decrease in the Metabolism of Hexobarbital Aminopyrine and p-Nitrobenzoic acid by Liver from Rats Bearing a Pituitary Mammotropic Tumor" J. Pharmaco. Exp. Ther. 160 (1968) : 179-188.

40. Ferguson, H.C. "Effect of Cedars Chip Bedding on Hexobarbital and Pentobarbital Sleep Time" J. Pharm. Sci. 55 (1966) : 1142-1143.

41. G.R. Van Petten., G.C. Becking "Studies on the Physiological Availability and Metabolism of Sulfonamides : I. Sulfadiazine" J. Cli. Pharmaco. 11 (1971) : 27-34.

42. G.R. Van Petten "Studies on the Physiological Availability and Metabolism of Sulfonamides : II Sulfisoxazole" J. Cli. Pharmaco. 11 (1971) : 35-41.

43. Fincher, J.H., Adams, A.G., Beal, H.M. "Effect of Particle Size on Gastrointestinal Absorption of Sulfisoxazole in Dogs" J. Pharm. Sci. 54 (1965) : 704-708.

44. J.G. Wagner. "Introduction to Disintegration of Dosage Forms In Vitro and In Vivo" In Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics pp. 64-67 Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois., 1971.

45. A.C. Bratton and E.K. Marshall., "A new coupling component for sulfanilamide determine" J. Biol. Chem. 128 (1939) : 537-550.

46. S. Kitazawa, I. Johno, Y. Ito, S. Teramura and J. Okada. "Effect of Hardness on the Disintegration Time and The Dissolution Rate of Uncoted Caffeine Tablets" J. Pharm. Pharmaco, 27 (1975) : 765.

47. M.S. Shubair and D. Dingwall "Fluid Volume Effects on Tablet, Properties" Mfg. Chem. & Aerosol News. 48 (1977) : 52.

48. A.M. Sakr, A.A. Kassem, S.A. Aziz. and A.H. Shalaby "Factors affecting physical standards of tablets" Mfg. Chem & Aerosol News. 44 (1973) : 41.

49. M.S. Shubair and D. Dingwall "Effect of Starch Concentration on Dissolution" Mfg Chem & Aerosol News. 47 (1976) : 54.

50. M.S. Shubair and D. Dingwall. "Starch Binder Solution and Tablet Properties" Mfg. Chem & Aerosol News. 47 (1976) : 43

51. H.C. Ansel "Tablet" In Introduction to Pharmaceutical Dosage Form., 2nd. ed. pp. 198-201 Philadelphia : Lea & Febiger 1976.

52. Khan, K.A., and Rhodes, C.T. "Disintegration Properties of Calcium Phosphate Dihydrate Tablets" J. Pharm Sci. 64 (1975) : 166-167.

53. Schwartz, J.B., Martin, E.T., and Dehner, E.J. "Intragranular Starch : Comparison of Starch U.S.P. and Modified Cornstarch" J. Pharm. Sci. 64 (1975) : 328-332.

54. บุญรอด ลิวะจินดา และคณะ. "การเปรียบเทียบแป้งและตัวยึดเกาะอื่น ๆ ในตำรับยาเม็ด" วารสารเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 3 (2519) : 219.

55. สุนทร วรกุล. "บทบาทของ starch ในการแตกตัวของยาเม็ด II ชนิด ปริมาณ และวิธีเติม" วารสารเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 5 (2521) : 15.

56. Lowenthal, W., and Burruss, R.A. "Mechanism of Action of Starch as a Tablet Disintegration IV : Effect of Medicaments and Disintegrants on Mean Pore Diameter and Porosity" J. Pharm. Sci. 60 (1971) : 1325-1332.

57. Lowenthal, W. "Disintegration of Tablets" J. Pharm. Sci. 61 (1972) : 1695-1711.

58. Higuchi, T., Rao, A.N., Busse, L.W. Swintosky, J.V. "The Physics of Tablet Compression II : The Influence of Degree of Compression on Properties of Tablets" J. Am. Pharm. Assoc. Sci. 42 (1953). 194-200.

59. สุนทร วรกุล "ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวของยาเม็ดชนิดไม่เคลือบ" วารสารเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. 5 (2521) : 121.

60. Lerk, G.K., Bolhuis and A.H. deBoer. Effect of Microcrystalline Cellulose on Liquid Penetration in and Disintegration of Directed Compressed Tablets" J. Pharm. Sci. 68 (1979) : 205-210.

61. สุทิน ศิริไพรวัน, ฤดี เล่าวศนธ์ "ส่วนประกอบของยาเม็ด" เภสัชอุตสาหกรรม 1 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล พิมพ์ครั้งที่ 1 พิมพ์โดยภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2525.

62. Schroeter, L.C., et al. "Specificity of The Relationship Between Rate of Dissolution and Disintegration Time of Compressed Tablets" J. Pharm. Sci. 51 (1962) : 865-874.

63. S.S. Kornblum. and J.O. Hirschorn. "Dissolution of Poorly Water-Soluble Drugs I : Some Physical Parameters Related to Method of Micronization and Tablet Manufacture of a Quinazolinone Compound." J. Pharm. Sci. 59 (1970) : 606.

64. S. Esizobo and N. Pipel "Some Formulation Factors Affecting the Tensile Strength, Disintegration and Dissolution of Uncoated Oxytetracycline Tablets" J. Pharm. Pharmaco. 28 (1976) : 8.

65. Thelma W. Underwood and Donald E. Cadwallader. "Influence of Various Starch on Dissolution Rate of Salicylic acid from Tablets" J. Pharm. Sci. 61 (1972) : 239-243.

66. G. Levy and R.H. Gumbow "Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of active ingredients : III Tablet Lubricant" J. Pharm. Sci. 52 (1963) : 1139.

67. Levy, G., et al. "Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredients II. Granule size, Starch concentration and Compression pressure" J. Pharm. Sci. 52 (1963) : 1047-1051.

68. White, T.A., and Evans, D.A.P. "The Acetylation of Sulfamethazine and Sulfamethoxypyridazine by Human Subjects" Cli. Pharmaco. Ther. 9 (1968) : 80.

69. Avraham Vacobi and Gerhard Levy "Effect of Serum Protein Binding on Sulfisoxazole Distribution, Metabolism and Excretion in Rats" J. Pharm. Sci. 68 (1979) : 742-745.

70. Kaplan, S.A. "Biopharmaceutics in the Preformulation Stages of Drug Development" In Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences : Dosage Forms Design and Bioavailability, pp. 1-33. Edited by J. Swarbrick. Philadelphia : Lea & Febiger; 1973.

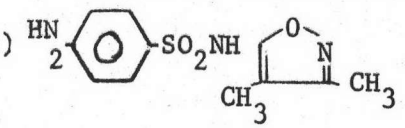
71. Robert E. Notari, "Transport of Drug" In Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics pp. 9-10 3th; New York, Marcel Dekker, Inc., 1980.

72. Milo Gibaldi and Donald Perrier "One-Compartment Model" In Drugs and The Pharmaceutical Sciences : Pharmacokinetics pp. 34, 41 Edited by J. Swarbrick, New York; Marcel Dekker, Inc., 1975.

73. J. Neter and W. Wasserman "Topic in Regression Analysis-I" In Applied Linear Statistical Model pp. 45, 166, Homewood, I llinois, Rhichard D. Irwin, Inc., 1974.

ภาคผนวก ก.

ซัลฟิซอคซาโซล

ซัลฟิซอคซาโซล (Sulfisoxazole) มีชื่อทางเคมีว่า Benzenesulfonamide, 4-amino-N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-N^1-(3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl) sulfanilamide ($C_{11}H_{13}N_3O_3S$)  มีน้ำหนักโมเลกุล 267.30 กรัม

<u>ลักษณะ</u> เป็นผงยาผลึกสีขาว หรือค่อนข้างเหลือง ไม่มีกลิ่น

<u>การละลาย</u> 1 ต่อ 6700 ในน้ำ ละลายได้ดีในอัลกอฮอร์ที่เตือด และในกรดเกลือเจือจาง

<u>ประโยชน์</u> Antibacterial ในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

<u>ขนาดรับประทาน</u> ตอนแรกใช้ 2-4 กรัม แล้วใช้ 1-2 กรัม วันละ 4 ครั้ง หรืออาจใช้ขนาด 2-12 กรัมต่อวัน

<u>ยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซล</u> (Sulfisoxazole Tablets)

ใน U.S.P.XX กำหนดว่าต้องประกอบด้วยซัลฟิซอคซาโซลไม่น้อยกว่า 99% และไม่มากกว่า 101.0% ของ $C_{11}H_{13}N_3O_3S$ ที่แห้ง

<u>เวลาการแตกกระจายตัว</u> (Disintegration Time) การกระจายตัวของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลกำหนดใน U.S.P.XVII คือ 30 นาที

<u>การละลาย</u> (Dissolution) การละลายของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลกำหนดไว้ใน U.S.P.XX คือ ในตัวกลางทำละลาย dilute hydrochloric acid (1 ต่อ 12.5) 900 มิลลิลิเตอร์ ด้วยความเร็ว 100 รอบต่อนาที กำหนดว่าในเวลา 30 นาทีต้องละลายไม่น้อยกว่า 70% ของจำนวนที่แจ้งไว้

ภาคผนวก ข.

การคำนวณหาอัตราคงที่ต่าง ๆ

การคำนวณค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k)

ในการทดลองหาอัตราการละลายของยาเม็ดซัลฟิซ่อคซาโซล 5 บริษัท โดยวิเคราะห์ปริมาณซัลฟิซ่อคซาโซลที่ละลายในช่วงเวลาต่าง ๆ (B_t) และปริมาณซัลฟิซ่อคซาโซลเมื่อเวลาสุดท้าย (B_∞)

จากสูตร $\ln B_\infty - B_t = \ln B_\infty - kt$ (71)

เมื่อ plot กราฟระหว่าง $\ln B_\infty - B_t$ กับเวลา (t) จะได้กราฟเส้นตรง มี slope $= -k$ (ดังแสดงในรูปที่ 5,7)

การคำนวณค่าคงที่ของการดูดซึม (k_a)

ในการวิเคราะห์หาปริมาณซัลฟิซ่อคซาโซลอิสระในปัสสาวะของอาสาสมัคร 8 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ จะได้ X_u

จากสูตร $$\frac{dX_u}{dt} = \frac{\beta_u k_a F X_0}{(k_a - \beta)} \left(e^{-\beta t} - e^{-k_a t}\right)$$ (72)

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

$$= \frac{\text{ความเข้มข้นของยา} \times \text{ปริมาตรของปัสสาวะ}}{\text{ช่วงเวลา}}$$

β_u = Urinary excretion rate

k_a = อัตราคงที่ของการดูดซึม (Absorption rate Constant)

β = elimination rate constant

X_0 = ปริมาณยาในร่างกายครั้งแรก

F = fraction ของยาที่ถูดดูดซึม

t = ช่วงกึ่งกลางเวลา (mid point)

$$A = \frac{\beta_u k_a F X_o}{k_a - \beta}$$

ถ้า $k_a >> \beta$ เมื่อเวลาผ่านไปจนกระทั่ง $e^{-k_a t}$ มีค่าใกล้เคียง 0

$$\therefore \frac{dX_u}{dt} = Ae^{-\beta t}$$

ดังนั้นเมื่อ plot กราฟระหว่าง $\frac{dX_u}{dt}$ กับเวลา ส่วนปลายกราฟ (ตรงที่ t มีค่ามาก) จะได้เส้นตรงซึ่งมี slope = β และ intercept = A

$$\therefore \frac{dX_u}{dt} = A(e^{-\beta t} - e^{-k_a t})$$

$$\therefore Ae^{-\beta t} - \frac{dX_u}{dt} = e^{-k_a t}$$

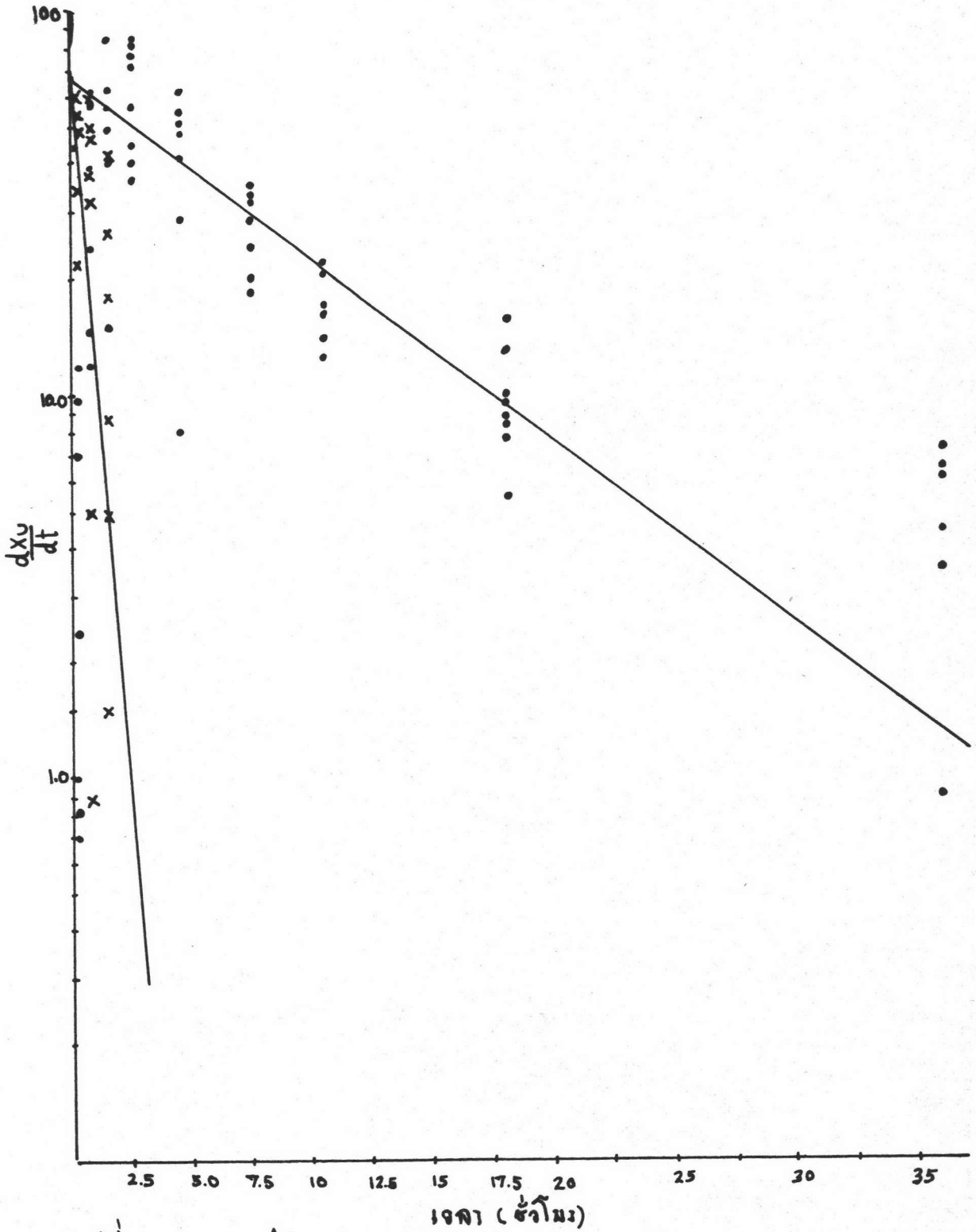
ดังนั้นเมื่อใช้ Method of residual (Feathering Method) จะได้กราฟเส้นตรงเส้นใหม่ มี slope คือ k_a

ตัวอย่าง

ยาเม็ดซัลฟิซ่อคซาโซลของบริษัท ก. เมื่อ plot กราฟ $\frac{dX_u}{dt}$ กับ t ได้ slope ช่วงปลาย คือ $\beta = 11.825 \times 10^{-2}$ (โดยใช้ข้อมูลทั้งหมดของส่วนปลายกราฟทำ exponential curve fit)

เวลา (ชั่วโมง)	$\frac{dX_u}{dt}$ (บนกราฟตรงส่วนปลาย)
0	50.5709
0.25	49.6290
0.75	47.7974
1.5	45.1760

ใช้ Method of residual คือ นำค่า $\frac{dX_u}{dt}$ บนเส้นกราฟข้างบนลบกับ $\frac{dX_u}{dt}$ ของการทดลอง นำค่าต่าง ๆ ที่ลบได้ไป plot กับเวลา จะได้กราฟอีกเส้นหนึ่ง ที่มี slope= k_a = -1.5031 (ดังแสดงในรูปที่ 9)



รูปที่ 9. การหา k_a และ β.

ภาคผนวก ค.

การคำนวณทางสถิติ

การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยใช้ t-test

ในการเปรียบเทียบบริษัททั้ง 4 กับบริษัท ก. ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เราสามารถคำนวณได้จากสูตร Unpaired T-test

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}} \quad \text{ที่} \quad n_1+n_2-2 \text{ degree of freedom}$$

$\bar{X}_1$ = รายเฉลี่ยตัวอย่างกลุ่มที่ 1

$\bar{X}_2$ = รายเฉลี่ยตัวอย่างกลุ่มที่ 2

$S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$ = Standard Error ของรายเฉลี่ยต่างกัน

$$= S_p\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

S_p = pooled standard deviation

$$S_p^2 = \frac{(n_1-1)S_1^2+(n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2}$$

S_1 = Standard deviation ของกลุ่มที่ 1

S_2 = Standard deviation ของกลุ่มที่ 2

การคำนวณ

เปรียบเทียบความแตกต่างของความแข็งของบริษัท ก. กับ ง. จากตารางที่ 3

$\bar{X}_1$ = 8.48 (n_1 = 6)

$\bar{X}_2$ = 3.01 (n_2 = 6)

S_1 = 0.42

S_2 = 0.63

จากสูตร

$$S_p^2 = \frac{(n_1-1)S_1^2+(n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2}$$

$$= \frac{5(0.42)^2+5(0.63)^2}{6+6-2}$$

$$= 0.28665$$

$$S_p = 0.5354$$

จากสูตร

$$S_{\bar{X}_1-\bar{X}_2} = S_p\sqrt{\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}}$$

$$= 0.5354\sqrt{\frac{1}{6}+\frac{1}{6}}$$

$$= 0.3091$$

จากสูตร t $$= \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{\bar{X}_1-\bar{X}_2}}$$

$$= \frac{8.48 - 3.01}{0.3091}$$

$$= 17.6365$$

ที่ degree of freedom = 10 เมื่อระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$, $t = 2.228$ แสดงว่ายาเม็ดของบริษัท ง. มีความแข็งน้อยกว่าของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

<u>การเปรียบเทียบ slope (k) ของ 2 บริษัท โดยใช้ t-test</u> (73)

นำข้อมูลทั้งหมดทุกจุดไปหาค่า k (slope) และ ln B_∞ (intercept) โดยทำ exponential curve fit แล้วคำนวณหา SSE (Sum square error) ของทั้ง 2 บริษัท โดยใช้สูตร

$$SSE = \Sigma Y_i^2 - b_0 \Sigma Y_i - b_1 \Sigma X_i Y_i$$

โดยที่ Y_i คือ $\ln B_t$

b_0 คือ $\ln B_\infty$

b_1 คือ slope (k)

แล้วนำค่า SSE มาหา MSE (F) โดยใช้สูตร

$$MSE\ (F) = \frac{SSE_1 + SSE_2}{n_1+n_2-4}$$

n_1 = จำนวนข้อมูลของบริษัทที่ 1

n_2 = จำนวนข้อมูลของบริษัทที่ 2

$$S^2(b_1-b_2) = MSE\ (F) \left[\frac{1}{\Sigma(X_{i1}-\bar{X}_1)^2} + \frac{1}{\Sigma(X_{i2}-\bar{X}_2)^2} \right]$$

$S^2(b_1-b_2)$ = คือ Standard error ของ slope ทั้งสอง

$$t = \frac{b_1 - b_2}{S(b_1-b_2)}$$

b_1 คือ slope ของบริษัทที่ 1

b_2 คือ slope ของบริษัทที่ 2

ตัวอย่าง

ยาเม็ดซัลฟิซ่อคซาโซลบริษัท ก. ได้ข้อมูล $B_\infty - B_t$ ดังนี้

ครั้งที่ / เวลา (นาที)	1	2	3	4	5	6
5	86.97	90.53	89.80	90.35	89.91	89.90
10	77.63	80.00	77.18	79.77	79.89	77.42
20	71.97	73.60	73.15	73.54	73.06	71.41
30	68.95	70.53	68.05	70.85	69.02	67.90
40	64.47	66.27	64.29	66.72	64.44	64.10
50	65.73	64.00	63.09	63.44	63.75	62.65
60	59.87	58.40	57.05	57.60	58.16	59.54
90	48.92	53.60	53.02	53.42	53.49	48.71
120	47.37	50.40	48.99	50.20	49.20	47.16

$$\Sigma Y_i^2 = \Sigma(\ln B_\infty - B_{t_i})^2 = 945.3027$$

$$\Sigma Y_i = \Sigma \ln(B_\infty - B_{t_i}) = 225.7163$$

$$\Sigma X_i Y_i = \Sigma t_i \ln(B_\infty - B_{t_i}) = 10318.8537$$

เมื่อทำ exponential curve fit

$$a = \text{intercept} = 82.3914$$

$$b = \text{slope} = -4.9034\times10^{-3}$$

$$r^2 = 0.914$$

$$SSE_n = \Sigma Y_i^2 - b_0 \Sigma Y_i - b_1 \Sigma X_i Y_i$$

$$= 945.3027 - 4.412\times225.7163 - (-4.9034\times10^{-3})\times10318.8537$$

$$= 0.0399$$

ยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลของบริษัท ง. มีข้อมูล $B_\infty - B_{t_i}$ ดังนี้

ครั้งที่ / เวลา (นาที)	1	2	3	4	5	6
5	97.19	95.33	96.68	96.99	95.79	96.40
10	93.78	92.99	92.76	93.68	92.60	93.19
20	87.81	85.07	86.74	87.04	85.89	86.70
30	79.73	77.33	79.08	79.33	77.98	78.80
40	71.22	68.93	72.84	71.74	70.17	71.00
50	66.49	63.87	69.08	67.13	65.69	66.01
60	62.84	59.07	63.16	62.12	60.98	62.01
90	54.73	54.27	50.79	53.72	52.38	53.59
120	49.32	50.00	45.92	48.72	47.74	48.79

$\Sigma Y_i^2 = 983.9685$; $a = 95.4204$

$\Sigma Y_i = 230.1752$; $b = -6.2600\times10^{-3}$

$\Sigma X_i Y_i = 10435.0974$; $r^2 = 0.956$

$SSE_ง = 983.9685-4.5583\times230.1752-(-6.260\times10^{-3})\times10435.0974$

$= 0.0846$

$$MSE(F) = \frac{SSE_ก + SSE_ง}{n_1+n_2-4}$$

$$= \frac{0.0399+0.0846}{54+54-4}$$

$$= 1.1971\times10^{-3}$$

$$S^2(b_ก - b_ง) = MSE\ (F)\left[\frac{1}{\Sigma(X_{iก} - \bar{X}_ก)^2} + \frac{1}{\Sigma(X_{iง} - \bar{X}_ง)^2}\right]$$

$$= 1.1971\times10^{-3}\left[\frac{1}{69333.3336} + \frac{1}{69333.3336}\right]$$

$S(b_ก - b_ง) = 1.8583\ 10^{-4}$

$$t = \frac{b_ก - b_ง}{S(b_ก - b_ง)}$$

$$= \frac{-4.9034\ 10^{-3}-(-6.260\ 10^{-3})}{1.8583\times10^{-4}}$$

$$= 7.3002$$

เมื่อ degree of freedom = 104 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% จะมี t = 1.980

∴ บริษัท ก. มี slope น้อยกว่าบริษัท ง. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเปรียบเทียบ slope อื่น ๆ เช่น k_a ก็ใช้วิธีเดียวกันนี้

ภาคผนวก ง.

Cross over design

ในการวิจัยนี้ ใช้วิธี Single blind cross over design คืออาสาสมัครไม่ทราบว่าได้รับประทานยาของบริษัทใด แต่ผู้ทำการวิจัยทราบ ในแต่ละครั้งที่ทำการทดลองอาสาสมัครจะรับประทานยาต่างบริษัทกัน (ดังตารางที่ 2) โดยผู้ทำการวิจัยเป็นผู้จัดยาส่งให้โดยไม่เจาะจง (random) ในการทดลองครั้งแรก และอาสาสมัครทุกคนจะรับประทานยาครบทุกบริษัท เมื่อทำการทดลองครบ 5 ครั้ง

ตารางที่ 24 แสดงปริมาณยาซัลฟิซ่อคซ่าโซล เมื่อยา เม็ดละลายหมดในของเหลวต่าง ๆ

บริษัท	ปริมาณซัลฟิซ่อคซ่าโซล (มิลลิกรัม) (S.E.)		
	HCl (1 ต่อ 12.5)	Simulated Gastric Fluid	Simulated Intestinal Fluid
ก	514.79 (9.31)	513.67 (5.22)	525.06 (1.97)
ข	503.76 (5.71)	500.46 (4.65)	525.34 (1.71)
ค	500.00 (5.81)	510.26 (14.23)	524.36 (2.58)
ง	505.69 (5.53)	512.53 (6.83)	523.55 (2.16)
จ	513.78 (9.53)	510.71 (4.39)	526.42 (1.72)

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 25 แสดงปริมาณของซัลฟิซ็อคซาโซลทั้งหมดของบริษัท ก. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ

อาสาสมัคร / เวลา (ชม.)	ปริมาณซัลฟิซ็อคซาโซล (มิลลิกรัม)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	SD
0.5	0.0000	5.8087	1.4761	0.6765	0.3554	5.9423	6.9734	4.6128	3.23	2.88
1	8.8231	21.3933	11.8451	13.6743	6.0554	19.4989	40.1822	36.2081	19.71	12.52
2	83.0980	74.3660	55.2866	20.5466	55.9510	48.8383	80.2582	124.3166	67.83	30.51
3	112.5285	87.8967	62.2248	54.4872	37.1090	88.9522	120.4537	120.5866	85.53	31.73
6	261.1845	185.2468	137.8797	39.3128	217.1412	169.0964	238.8003	232.7354	185.17	71 42
9	120.3265	180.0000	124.0319	134.9088	89.3227	88.079	141.2794	190.7802	133.59	37.39
12	73.3485	121.7692	92.7107	72.6726	69.3926	65.6037	103.0372	92.0501	86.32	19.57
24	174.2977	226.8428	224.4685	223.8420	251.5475	250.9339	173.9560	193.4396	214.92	31.03
48	166.7503	140.8990	222.2521	147.8189	196.9081	154.9203	110.3486	186.3257	165.78	35.28

ตารางที่ 26 แสดงปริมาณของซีลฟิซ่อคซ่าโซลทั้งหมดของบริษัท ข. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ

อาสาสมัคร / เวลา (ชม.)	ปริมาณซีลฟิซ่อคซ่าโซล (มิลลิกรัม)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	SD
0.5	3.5732	5.8633	5.6036	6.3022	0.1800	4.3250	1.2642	1.4617	3.57	2.35
1	16.2265	13.5535	29.0433	26.6788	14.3508	13.3637	12.8816	3.7191	16.23	8.11
2	54.5164	57.0539	55.0273	85.1082	46.5260	44.4191	49.7646	43.7312	54.52	13.35
3	60.0785	31.4028	55.6264	51.7084	72.6082	69.6811	60.9339	78.5877	60.08	14.66
6	191.3844	157.5308	177.8740	273.0448	168.4510	153.8155	125.8542	283.1245	191.38	56.88
9	137.1192	122.2191	154.5103	146.6667	116.9551	121.8792	92.9765	204.5900	137.11	33.29
12	91.6467	101.9742	71.6211	100.7973	86.2281	80.3909	83.5080	117.0160	91.65	14.43
24	212.5241	216.3554	155.3433	208.9279	254.3675	157.9916	254.2977	240.4139	212.53	38.81
48	135.7280	131.3044	187.2187	149.2787	108.2460	101.3713	220.3592	55.4442	136.12	51.27

ตารางที่ 27 แสดงปริมาณของซัลฟิซอคซาโซลทั้งหมดของบริษัท ค. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ

เวลา (ชม.) \ อาสาสมัคร	ปริมาณซัลฟิซอคซาโซล (มิลลิกรัม)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	SD
0.5	2.5831	0.1344	0.0000	1.0023	3.6355	3.0752	1.8231	2.3326	1.82	1.34
1	11.0554	11.3250	1.3667	6.1807	24.7722	14.3660	10.6972	5.8238	10.70	7.00
2	30.1230	71.2983	11.7882	41.6629	53.4548	34.5960	35.7518	7.3273	35.75	20.80
3	64.7304	36.2377	62.7050	51.9362	61.3136	86.1328	66.0160	99.0604	66.02	19.33
6	187.8890	143.9160	127.3178	219.8519	160.8770	179.7358	176.4796	215.7745	176.48	32.26
9	99.0205	152.4108	149.3926	161.4142	133.9408	116.3154	133.3186	120.7289	133.32	20.83
12	59.1495	108.0865	115.7935	113.6105	120.4442	103.9863	100.0345	79.1762	100.04	20.83
24	179.1797	215.7935	166.1374	124.5216	231.8147	265.3303	200.8655	224.0486	200.96	43.72
48	207.6446	125.0842	179.7358	94.1436	251.0486	185.1822	170.7611	151.5498	170.64	48.43

ตารางที่ 28 แสดงปริมาณของซัลฟิซ็อคซ่าโซลทั้งหมดของบริษัท ง. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ

อาสาสมัคร / เวลา (ชม.)	ปริมาณซัลฟิซ็อคซ่าโซล (มิลลิกรัม)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	SD
0.5	4.5353	0.0729	0.0000	0.3174	0.0000	0.6378	10.4389	2.2883	2.29	3.65
1	34.5809	3.2316	1.3876	1.7221	4.5786	4.4115	13.5915	9.0686	9.07	11.09
2	80.8314	10.0228	9.4569	20.9894	49.2164	52.8853	74.3356	42.5365	42.53	27.37
3	90.1101	54.6697	52.6195	44.2587	88.8383	104.4989	61.9476	70.9925	70.99	21.40
6	239.3698	68.5649	147.1523	243.5649	228.5877	227.1830	109.7032	194.8727	182.37	66.30
9	153.6750	143.5079	149.3733	87.3576	151.5869	174.2597	82.2889	134.5804	134.58	32.71
12	111.7312	145.6036	72.2854	91.6970	126.8660	124.5596	66.2184	105.5647	105.57	27.53
24	176.1503	187.7145	54.2140	234.2020	165.0532	217.6917	146.2851	168.7577	168.76	54.42
48	168.1124	84.0622	49.2384	158.6728	85.7388	176.8375	46.5641	109.8915	109.89	52.36

ตารางที่ 29 แสดงปริมาณของซัลฟิซ่อคซ่าโซลทั้งหมดของบริษัท จ. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ

เวลา (ชม.) \ อาสาสมัคร	ปริมาณซัลฟิซ่อคซ่าโซล (มิลลิกรัม)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	SD
0.5	0.7775	0.0000	0.0000	2.4197	1.6705	8.4085	3.8542	2.2323	2.42	2.75
1	13.2726	3.0334	1.8595	12.1507	0.0000	24.4647	31.9818	10.4404	12.15	11.25
2	46.8489	27.6385	27.6878	51.7079	35.0228	71.8337	101.6515	51.2711	51.71	24.95
3	71.5642	56.5528	53.3124	90.1998	121.2661	88.7623	146.3554	93.5877	90.20	31.56
6	216.0858	145.6796	258.9217	200.9851	183.6902	260.1746	209.5729	132.7618	200.98	46.56
9	155.6568	211.3820	114.3013	161.0166	106.3307	211.8451	190.8656	136.7425	161.02	41.06
12	99.6583	184.3470	78.2212	118.7743	119.3736	160.2961	86.9419	102.6100	118.78	36.47
24	172.5255	279.4259	191.7190	190.6822	205.0175	191.8755	87.4784	206.7175	190.68	52.54
48	74.0129	167.4532	163.0789	128.6323	135.9211	86.3402	138.9416	134.6772	128.63	33.08

ตารางที่ 30 แสดงค่าความเข้มข้นของตัวยาซัลฟิซ่อคซ่าโซลกับค่า Absorbance ที่ 550 nm. ของเส้นโค้งมาตรฐานของตัวยาซัลฟิซ่อคซ่าโซล

ความเข้มข้น (ไมโครกรัม)	ค่า Absorbance ที่ 550 nm.
5.0	0.071 (1.89×10^{-3})
10.0	0.140 (2.75×10^{-3})
15.0	0.208 (4.85×10^{-3})
20.0	0.259 (2.95×10^{-2})
22.5	0.305 (1.42×10^{-2})
25.0	0.338 (1.30×10^{-2})
27.5	0.372 (1.38×10^{-2})
30.0	0.404 (1.78×10^{-2})
32.5	0.435 (1.43×10^{-2})
35.0	0.467 (1.79×10^{-2})
40.0	0.522 (1.68×10^{-2})
45.0	0.590 (2.57×10^{-2})
50.0	0.652 (3.31×10^{-2})
60.0	0.754 (1.20×10^{-2})

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ นางสาว วราภรณ์ ผิวเหลือง

ประวัติการศึกษา เภสัชศาสตรบัณฑิต เหรียญทอง (เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง) คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจุบันรับราชการในตำแหน่งอาจารย์ระดับ 3 ในภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย