

การศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดโพรพราโนลอล  
ในคนไทยปกติ

นางสาว ศิริมาศ นันทสมบูรณ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2535

ISBN 974-581-722-8

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

018670

117222421

STUDY OF THE BIOAVAILABILITY OF PROPRANOLOL TABLETS  
IN NORMAL THAI SUBJECTS

MISS SIRIMAS NUNTHASOMBOON

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Inter-Department of Pharmacology

Graduated School

Chulalongkorn University

1992

ISBN 974-581-722-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกาศของฮาเม็ดโพรพาราโนลอล  
ในคนไทยปกติ

โดย

นางสาว ศิริมาศ นันทสมบุรณ์

ภาควิชา

สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา

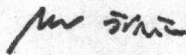
อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ จันทน์ อภิธานิชพงศ์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

รองศาสตราจารย์ ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา

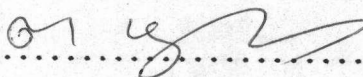
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต

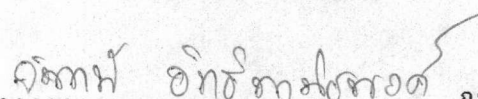



..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(ศาสตราจารย์ ดร.ถาวร วิชัยภิรมย์)

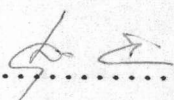
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ โสภิต ธรรมอารี)

  
..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา)

  
..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ จันทน์ อภิธานิชพงศ์)

  
..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไพโรจน์ ศิริวงษ์)

  
..... กรรมการ  
(อาจารย์ สุพีชา วิทยเลิศปัญญา)

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิจัยวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว



ศิริมาศ นันทลัมบุรณ : การศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดโพรพราโนลอลใน  
คนไทยปกติ (STUDY OF THE BIOAVAILABILITY OF PROPRANOLOL TABLETS IN  
NORMAL THAI SUBJECTS) อ.ที่ปรึกษา : รศ. สันathi อธิพานิชพงศ์, อ.ที่ปรึกษาร่วม  
รศ.ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, 122 หน้า. ISBN 974-581-722-8

จากการศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดโพรพราโนลอลที่ผลิต  
ภายในประเทศไทย 3 บริษัท เปรียบเทียบกับบริษัทต้นตำรับโดยให้ชายไทยปกติ 5 คน หญิง 5 คน  
รับประทานยาเม็ดโพรพราโนลอล 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ครั้งเดียว ตามแบบ complete crossover  
design หลังจากอาสาสมัครทั้ง 10 คน รับประทานยาเม็ดโพรพราโนลอล ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บที่เวลา 0,  
1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ เพื่อวิเคราะห์หาความเข้มข้นสูงสุดของ  
โพรพราโนลอลในพลาสมา ( $C_{pmax}$ ), เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด ( $t_{max}$ ), พื้นที่ใต้  
กราฟความเข้มข้นของยาโพรพราโนลอลในพลาสมาที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ( $AUC_{0-24}$ ), ค่าคงที่อัตรา  
เร็วการดูดซึมยา ( $K_a$ ), ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา ( $K_{el}$ ) และค่าครึ่งชีวิต ( $t_{1/2}$ ) ผลการศึกษาพบว่า  
ค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวในแต่ละบริษัท แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) แสดงให้เห็นว่า  
ยาเม็ดโพรพราโนลอลทั้ง 4 บริษัท จะมีชีวสมมูล (bioequivalence) ซึ่งน่าจะให้ประสิทธิภาพในการ  
รักษาที่ใกล้เคียงกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบระดับยาโพรพราโนลอลในเพศหญิงและเพศชาย พบว่า เพศหญิงมี  
ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาสูงกว่าเพศชาย และค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา  
ที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง มากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ผลของยาโพรพราโนลอล  
หลังจากให้อาสาสมัครรับประทานยาเม็ดโพรพราโนลอล 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด พบว่า ทำให้ลดอัตราการ  
เต้นของชีพจรและความดันโลหิตทั้ง systolic และ diastolic ลดลงอย่างชัดเจน แต่ความสัมพันธ์โดย  
ตรงระหว่างระดับยาโพรพราโนลอลในพลาสมา กับเปอร์เซ็นต์การลดลงของอัตราการเต้นของชีพจร และ  
เปอร์เซ็นต์การลดลงของความดันโลหิตทั้ง systolic และ diastolic ยังไม่ชัดเจน

ภาควิชา ..... สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา .....  
สาขาวิชา ..... เภสัชวิทยา .....  
ปีการศึกษา 2534 .....

ลายมือชื่อนิสิต ..... ศิริมาศ นันทลัมบุรณ .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... สันathi อธิพานิชพงศ์ .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... ณ อยุธยา .....

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมเพียงแผ่นเดียว

##C346849 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORD : BIOAVAILABILITY/PROPRANOLOL TABLETS/THAI SUBJECTS

SIRIMAS NUNTHASOMBOON : STUDY OF THE BIOAVAILABILITY OF PROPRANOLOL TABLETS IN NORMAL THAI SUBJECTS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. CHANDHANE ITTIPANICHPONG, THESIS COADVISOR : ASSO. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph. D. 122 pp. ISBN 974-581-722-8

Three local brands of film coated tablets of propranolol and one original product commercially available in Thailand were evaluated in vivo. The bioavailability of these products were evaluated in ten Thai healthy subjects, five males and five females, using complete cross-over design. A single dose of each propranolol product (40 miligrams x 2 tablets) was given to the subjects. Blood samples were drawn at 0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 and 24 hours after drug administration and the plasma drug concentration was determined by high-performance liquid chromatographic technique with a spectrofluorometer. The results showed that the pharmacokinetic parameters including peak plasma concentration ( $C_{pmax}$ ), time to peak plasma concentration ( $t_{max}$ ), area under the plasma concentration time curve from 0 to 24 hours ( $AUC_{0-24}$ ), absorption rate constant ( $K_a$ ), elimination rate constant ( $K_{el}$ ) and elimination half life ( $t_{1/2}$ ) of the four brands were not significantly difference. This finding indicated that all products were bioequivalent. Sex should be considered as one of the factors influencing pharmacokinetic process since the peak plasma concentration and the area under the plasma concentration time curve in females were significantly higher than those found in males ( $P < 0.05$ ). This study showed that the administration of 80 miligrams propranolol caused reduction in pulse rates and both systolic and diastolic blood pressure. However, linear correlation between the drug concentration and the percent reduction in pulse rates and both systolic and diastolic blood pressure could not be observed.

ภาควิชา ..... สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา.....

สาขาวิชา ..... เภสัชวิทยา.....

ปีการศึกษา ..... 2534.....

ลายมือชื่อนิสิต ..... สิทธิมา นันทสมบุญ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... อรรถาณี อิศริภากุล.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... ๑๗ ๔๕.....

### กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงต่อ รองศาสตราจารย์ จันทน์ อธิพานิชพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำ ให้กำลังใจ ตลอดจนติดต่อจัดหาทุนและเครื่องมือต่างๆ ที่ใช้ในการทำวิทยานิพนธ์ จนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อรุณยา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม และคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ ตรวจสอบแก้ไข ข้อบกพร่องต่างๆ ตลอดจนให้ความรู้ ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ต่องานวิทยานิพนธ์นี้

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ โสภิต ธรรมอารี หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาอนุญาตให้ใช้เครื่องมือและสถานที่เพื่อการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไพโรจน์ ศิริวงษ์ ที่กรุณาตรวจร่างกายอาสาสมัคร และควบคุมดูแลการเก็บตัวอย่างเลือดอย่างใกล้ชิดตลอดงานวิจัย

ขอขอบพระคุณ คณาจารย์ทุกท่าน ในภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์, คณะเภสัชศาสตร์, คณะทันตแพทยศาสตร์ และคณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความรู้ตลอดการศึกษาระดับมหาบัณฑิต

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในน้ำใจไมตรี และขอขอบคุณ นักวิทยาศาสตร์ของภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ช่วยเหลืออำนวยความสะดวกในการวิจัย

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ที่ให้การสนับสนุนผู้วิจัยด้วยดีตลอดมา

**สารบัญ**

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง .....	ฅ
สารบัญรูปภาพ .....	ฉ
คำอธิบายคำย่อ .....	ค
บทที่ 1 บทนำ .....	1
วัตถุประสงค์ .....	2
ปฏิกิริยาของ propranolol .....	3
บทที่ 2 วัสดุ อุปกรณ์ .....	24
ขั้นตอนดำเนินการวิจัย .....	26
บทที่ 3 ผลการทดลอง .....	33
บทที่ 4 วิจารณ์ผลการทดลอง .....	70

บทที่ 5 สรุป .....	76
เอกสารอ้างอิง .....	78
ภาคผนวก .....	91
ก. การศึกษาในหลอดทดลองเบื้องต้น .....	92
ข. อาสาสมัคร .....	94
ค. การทำกราฟมาตรฐาน .....	97
ง. การประเมินคุณสมบัติเทคนิควิธีวิเคราะห์ .....	99
จ. การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรม CSTRIP .....	101
ฉ. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ แบบห้องเดี่ยว .....	103
การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ แบบลำดับที่ 1 .....	104
ช. วิธีการคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ .....	106
ซ. แสดงข้อมูลอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากแต่ละบริษัท (A,B,C และ D) ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	110
ด. แสดงข้อมูลความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากแต่ละบริษัท (A,B,C และ D) ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	114
ด. แสดงข้อมูลความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากแต่ละบริษัท (A,B,C และ D) ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	118
ประวัติผู้เขียน .....	122



## สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1 แสดงถึงสภาวะต่างๆ ของผู้ป่วยต่อระดับยา propranolol ในเลือด .....	15
2 การให้ยา 4 บริษัท (A,B,C, และ D) แบบ Randomized crossover design .....	27
3 ความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด บริษัท A ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	38
4 ความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด บริษัท B ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	39
5 ความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด บริษัท C ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	40
6 ความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด บริษัท D ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	41
7 ความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา หลังจากได้ยา propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 4 บริษัท ในอาสาสมัคร 10 คน .....	52
8 เวลาที่ความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาสูงสุด หลังจากได้ยา propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 4 บริษัท ในอาสาสมัคร 10 คน .....	53

9 พื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของทั้ง 4 บริษัท ในอาสาสมัคร 10 คน .... 54

10 ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมยา ( $K_{12}$ ) ของยา propranolol หลังได้ยา propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 4 บริษัท ในอาสาสมัคร 10 คน 55

11 ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา ( $K_{21}$ ) ของยา propranolol หลังได้ยา propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 4 บริษัท ในอาสาสมัคร 10 คน 56

12 ค่าครึ่งชีวิต ( $t_{1/2}$ ) ของยา propranolol หลังได้ยา propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 4 บริษัท ในอาสาสมัคร 10 คน ..... 57

13 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา propranolol ทั้ง 4 บริษัท หลังได้ยา propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .... 58

14 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา propranolol ทั้ง 4 บริษัท ระหว่างอาสาสมัคร เพศหญิง 5 คน เพศชาย 5 คน หลังได้รับยา propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ..... 60

15 เปรียบเทียบผลของยา propranolol 80 มิลลิกรัม ของทุกบริษัท ต่อ ความดันโลหิต (มิลลิเมตรปรอท) และชีพจร (ครั้ง/นาที) โดยวัดในท่าหนึ่ง ในอาสาสมัคร 10 คน ..... 66

16 ลักษณะทางกายภาพของอาสาสมัคร ..... 94

17 ผลการตรวจเลือดทางชีวเคมีของอาสาสมัคร ..... 95

18 ผลการตรวจ complete blood counts ของอาสาสมัคร..... 96

19	ข้อมูลกราฟมาตรฐานสำหรับหาความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา ช่วงความเข้มข้น 0 ถึง 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร โดยใช้ความถดถอยเชิงเส้น ตรง (linear regression) .....	97
20	แสดงอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท A ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	110
21	แสดงอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท B ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	111
22	แสดงอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท C ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	112
23	แสดงอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท D ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	113
24	แสดงความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท A ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	114
25	แสดงความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท B ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	115
26	แสดงความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท C ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	116
27	แสดงความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท D ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน .....	117

- 28 แสดงความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท A ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน ..... 118
- 29 แสดงความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท B ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน ..... 119
- 30 แสดงความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท C ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน ..... 120
- 31 แสดงความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท D ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน ..... 121

## สารบัญรูปภาพ

รูปที่		หน้า
1	สูตรโครงสร้าง propranolol .....	3
2	แสดงถึงตำแหน่งที่ $\beta$ -blocker ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิต ผ่านทางระบบ renin-angiotensin aldosterone .....	7
3	ก. แสดงตำแหน่ง $\beta$ -blocker ออกฤทธิ์ตรงปลายประสาท sympathetic ทำให้หลั่ง noradrenaline ลดลง .....	9
	ข. แสดงให้เห็นว่า adrenaline ในกระแสโลหิต กระตุ้น $\beta$ -adrenoceptor ให้หลั่ง adrenaline และ noradrenaline เพิ่มขึ้น .....	9
4	แสดง Glycogenolysis pathway .....	10
5	ก. แสดงถึงความแตกต่างของระดับยา propranolol ในเลือดที่วัดได้ในคนปกติ และผู้ป่วยโรคไต ที่ได้ propranolol 40 มิลลิกรัมต่อวัน.....	13
	ข. แสดงถึงความแตกต่างของระดับยา propranolol ในเลือดที่วัดได้ในคนปกติ และผู้ป่วย cirrhosis ที่ได้ propranolol 80 มิลลิกรัม x 2 ครั้ง ต่อวัน .....	13
6	แสดง metabolite ของ propranolol .....	14
7	แผนผังแสดงขั้นตอนการสกัด propranolol จากพลาสมา .....	30
8	แสดง chromatogram ของ propranolol และ internal standard..	37

- 9      เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาของ  
      ทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่  
      อาสาสมัครคนที่ 1 ..... 42
- 10     เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาของ  
      ทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่  
      อาสาสมัครคนที่ 2 ..... 43
- 11     เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาของ  
      ทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่  
      อาสาสมัครคนที่ 3 ..... 44
- 12     เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาของ  
      ทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่  
      อาสาสมัครคนที่ 4 ..... 45
- 13     เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาของ  
      ทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่  
      อาสาสมัครคนที่ 5 ..... 46
- 14     เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาของ  
      ทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่  
      อาสาสมัครคนที่ 6 ..... 47
- 15     เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาของ  
      ทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่  
      อาสาสมัครคนที่ 7 ..... 48

- 16 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาของ  
ทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่  
อาสาสมัครคนที่ 8 ..... 49
- 17 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาของ  
ทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่  
อาสาสมัครคนที่ 9 ..... 50
- 18 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาของ  
ทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่  
อาสาสมัครคนที่ 10 ..... 51
- 19 เปรียบเทียบลักษณะกราฟของค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยา propranolol ใน  
พลาสมา ของแต่ละบริษัท(A,B,C และ D) หลังจากให้ยาเม็ด propranolol  
40 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 10 คน ..... 59
- 20 เปรียบเทียบลักษณะกราฟของความเข้มข้นของยา propranolol จากบริษัท A  
ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิง และเพศชาย ..... 61
- 21 เปรียบเทียบลักษณะกราฟของความเข้มข้นของยา propranolol จากบริษัท B  
ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิง และเพศชาย ..... 62
- 22 เปรียบเทียบลักษณะกราฟของความเข้มข้นของยา propranolol จากบริษัท C  
ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิง และเพศชาย ..... 63
- 23 เปรียบเทียบลักษณะกราฟของความเข้มข้นของยา propranolol จากบริษัท D  
ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิง และเพศชาย ..... 64

- 24 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol รวมทุกบริษัท (A,B,C และ D) ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิงและเพศชาย ..... 65
- 25 เปรียบเทียบลักษณะกราฟแสดงเปอร์เซ็นต์การลดอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol ของแต่ละบริษัท (A,B,C และ D) แก่อาสาสมัคร 10 คน ..... 67
- 26 เปรียบเทียบลักษณะกราฟแสดงเปอร์เซ็นต์การลดความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol ของแต่ละบริษัท (A,B,C และ D) แก่อาสาสมัคร 10 คน ..... 68
- 27 เปรียบเทียบลักษณะกราฟแสดงเปอร์เซ็นต์การลดความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol ของแต่ละบริษัท (A,B,C และ D) แก่อาสาสมัคร 10 คน ..... 69
- 28 กราฟมาตรฐานของความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา ในช่วงความเข้มข้น 6.25 - 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ..... 98
- 29 แสดงผลที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม CSTRIP จากข้อมูลความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครคนที่ 4 หลังจากรับประทานยาเม็ดบริษัท C ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ..... 102
- 30 แสดงเกล็ดจักรวาลศาสตร์แบบห้องเดี่ยว ..... 103
- 31 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับ เวลาของ ขบวนการดูดซึมยา การกำจัดยาแต่ละกระบวนการ และเมื่อรวมสองขบวนการ เข้าด้วยกัน ที่เกิดขึ้นเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน ..... 106



- 32 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $\log$  ความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา ( $C_p$ )  
ที่เกิดขึ้นหลังจากให้อาสาสมัครรับประทานยาหนึ่งขนาด โดยยานี้มีเภสัชจลนศาสตร์  
แบบห้องเดียว ..... 108
- 33 การหาพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา โดยใช้กฎพื้นที่สี่เหลี่ยม  
คางหมู ..... 109

## คำอธิบายคำย่อ

กก.	=	กิโลกรัม
ซม.	=	เซนติเมตร
นก.	=	นาโนกรัม
มก.	=	มิลลิกรัม
มม.ปรอท	=	มิลลิเมตรปรอท
มล.	=	มิลลิลิตร
ANOVA	=	analysis of variance
AUC	=	พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา (area under the plasma concentration-time curve)
BP.	=	ความดันโลหิต (blood pressure)
BUN	=	blood urea nitrogen
CO	=	cardiac output
Cpmax	=	ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (peak plasma concentration)
dl.	=	เดซิลิตร
g.	=	กรัม
HPLC	=	high performance liquid chromatography
Ka	=	ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึม (absorption rate constant)
Kel	=	ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัด (elimination rate constant)
mg.	=	มิลลิกรัม
ml.	=	มิลลิลิตร
$\mu$	=	ไมโครลิตร

N	=	จำนวนตัวอย่าง(sample size)
ng.	=	นาโนกรัม
PRA	=	plasma renin activity
RBF	=	renal blood flow
SGOT	=	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	=	serum glutamic pyruvic transaminase
U	=	unit
/	=	per
%	=	เปอร์เซ็นต์