

เอกสารอ้างอิง

ภาษาไทย

ดวงสมร ลิ้มปิติ. Fluorescence spectrophotometer. ใน สเปกโตรสโคปีกับงานวิเคราะห์ยา, หน้า 111-125. เชียงใหม่ : ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2532.

พิภตรพริ้ง แสงดี. เกล็ดขี้จอนศาสตร์แบบห้องเดี่ยว. ใน เภสัชจลนศาสตร์, หน้า 37-58. เชียงใหม่ : ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2531.

_____ . ชีวสมมูลย์. ใน อัตราและปริมาณยาที่เข้าสู่กระแสโลหิตและชีวสมมูลย์, หน้า 66-111. เชียงใหม่ : ภาควิชาเภสัชกรรมคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2531.

สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ. การศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดพาราเซตตามอลที่จำหน่ายในประเทศไทย, หน้า 14 - 15. วิทยานิพนธ์ปริญญามหาบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2529.

สมพงษ์ จินายน. การวิเคราะห์ปริมาณสารกลับคืน. ใน หลักการประเมินผลคุณสมบัติเทคนิควิเคราะห์สำหรับห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก, หน้า 141-152. กรุงเทพมหานคร : ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2529.

อรพรรณ มาตังคสมบัติ. Beta adrenergic blocking drugs. ใน ฟื้นฟูวิชาการด้านเภสัชกรรมคลินิกครั้งที่ 8 เรื่อง ยาที่ใช้ในโรคหัวใจและหลอดเลือด, หน้า 6-35. กรุงเทพมหานคร : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2526.

เต็มศรี ชำนิจารกิจ. การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบทางเดี่ยว. ใน สถิติประยุกต์ทางการแพทย์, หน้า 249-259. กรุงเทพมหานคร : ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2531.

ภาษาอังกฤษ

- Abramowicz, M. Drugs used in migraine. Medical letter 26(1984): 95.
- Ahnve, S., and Vallin, H. Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on QT interval. Circulation 65(1982): 435-439.
- Albani, F., Riva, R., and Baruzzi, A. Simple and rapid determination of propranolol and its active metabolite, 4-hydroxypropranolol in human plasma by liquid chromatography with fluorescence detection. Journal of chromatography 228(1982): 362-365.
- American Hospital Formulary Service. Propranolol hydrochloride. In Drug information, pp. 832-838 n.p., 1986.
- Bahr, C.V., Hermansson, J., and Lind, M. Oxidation of (R)- and (S)-propranolol in human and dog liver microsomes. Species differences in stereoselectivity. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 26(April 1982): 458-462.
- Bataille, C., Bercoff, C., Papeente, E.A., Valle, D., and Lebrec, D. Effect of propranolol on renal blood flow and renal function in patients with cirrhosis. Gastroenterology 86(1984): 123-133.
- Benet, L.Z., and Williams, R. Design and optimization of dosage regimens: Pharmacokinetic data. In Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P. (eds.) Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, vol 2. 8th ed. pp.1704. New York: Pergamon publishing, Co., 1991.

Biswas, N.R., Garg, S.K., Kumar, N., Mukhejee, S., and Sharma, P.L.

Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic study of four different brands of propranolol in normal volunteers.

International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology 27 (1989): 515-519.

Biswas, N.R., Garg, S.K., Lal, R., Kumar, N., Gyawali, K., Narendranath, K.A., and Sharma, P.L. Pharmacokinetic study of new sustained

release preparation of propranolol in normal volunteers.

International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology 26(1988): 436-438.

Black, J.W., Crowther, A.F., Shanks, R.G., Smith, L.H., Dornhorst, A.C.

A new adrenergic beta receptor antagonist. Lancet 1(1964): 1080.

British Pharmacopeia Commission. Propranolol tablets. In British

Pharmacopeia, pp. 996. London: Her Majesty's Stationary office, 1988.

Buhler, F.R., Laragh, J.H., Baer, L., Vanghau, ed., and Brunner, H.R.

Propranolol inhibition of renin secretion: a specific approach to diagnosis and treatment of renin dependent hypertensive

disease. New England Journal of Medicine 287(1972): 1209-1214.

Clark, R.G., Araki, M., and Rawling, J.L. Propranolol induced dyspnea

in a nonasthmatic male. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy

46(1982): 776-777.

Costteden, C.M., and George, C.F. The effect of aging on the hepatic clearance of propranolol. British Journal of Clinical Pharmacology 7(1979): 49-54.

Distler, A., Keim, H.J., Cordes, U., Philipp, T., and Wolff, H.P. Sympathetic responsiveness and antihypertensive effect of beta-receptor blockade in essential hypertension. The American Journal of Medicine 64(1978): 446-451.

Dossel, M.T., and Bogaert, M.G. High performance liquid chromatographic determination of propranolol and 4-hydroxypropranolol in plasma. Journal of Pharmaceutical Sciences 79(June 1981): 688-689.

Drummer, O.H., Mcneil, J., Pritchard, E., and Louis, W.J. Combine high performance liquid chromatography procedure for measuring 4-hydroxypropranolol and propranolol in plasma: Pharmacokinetics measurements following conventional and slow release propranolol administration. Journal of Pharmaceutical Sciences 70(September 1981): 1030-1032.

Duff, T.J., et al. D-propranolol : Non adrenergically mediated electrophysiologic actions in human. Circulation 66 Supp II(October 1982): II-372 (Abstr)

Dupont, E., Hanson, H.J., and Dolby, M.A. Treatment of benign essential tremor with propranolol. Acta Neurologica Scandinavica 49(1973): 75-84.

- Esler, M., Zweitler, A., Randall, O., and Quattro, V. Pathophysiologic and pharmacokinetic determinants of the antihypertensive response to propranolol. Clinical Pharmacology of Therapy 22(1977): 299-308.
- Evans, D.A., Mahgoub, A., Sloan, T.P., Idle, J.R., and Smith, R.L. A family and population study of genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. Journal of Medical Genetics 17 (1980): 102-105.
- Fishman, W., et al. Clinical Pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 4 adverse effect. Choosing a β -adrenoceptor blocker. American Heart Journal 98 (1975): 256-262.
- Frishman, W. H. Beta adrenoceptor antagonist : New drugs and new indications. New England Journal of medicine 305(1981): 500.
- Frishman, W., and Silverman, R. Clinical pharmacology of the new beta adrenergic blocking drugs. Part 2 physiologic and metabolic effect. American Heart Journal 97(1979): 797-807.
- Gross, G.J., and Winbary, M. M. Beta adrenergic blockade on intramyocardial distribution of coronary blood flow. Journal Pharmacology of Experimental Therapy. 187(1973): 451-464.
- Hadden, D.R., Montgomery, A.D., Shanks, R.G., and Weaver, J.A. Propranolol and iodine-131 in management of thyrotoxicosis. Lancet 2 (1968): 852.

- Hager, W.D., Pieniasack, H.J., Perrier, D., Mayersshn, M., and Goldberger, V. Assessment of beta-blockade with propranolol. Clinical Pharmacology and Therapeutics 30(September 1981): 283-289.
- Halland, B.O., and Kaplan, N.B. Propranolol in the treatment of hypertension. The New England Journal of Medicine 294(1976): 933-934
- Harrison, M.D., et al. Pharmacodynamics of propranolol on left ventricular function : Assessment by Doppler echocardiography. Clinical Pharmacology of Therapeutics 48(October 1990): 431-438.
- Harvey, S.C. Propranol hydrochloride. In Remington's pharmaceutical sciences, 16th ed. pp. 845-846. Pennsylvania: Mack Publishing, Co., 1980.
- Hjalmarson, A. International Beta-Blocker reveiw in acute and post myocardial infarction. American Journal of Cardiology 61(1988) : 26B-29B.
- Hoffman, B., and Lefkowitz, R. Adrenergic receptor antagonist. In Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P. (eds.) Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, vol 2. 8th ed. pp. 221-243. New York: Pergamon publishing, Co., 1991.
- Howe, R., and Shanks, R.G. Optical isomers of propranolol. Nature (Lond) 210(1966): 1336-1338.

Inaba, T., Otton, S.V., and Kalow, W. Debrisoquine hydroxylation capacity. Problems of assessment in two population.

Clinical of Pharmacology of Therapeutics 29 (1981): 218-223.

James, D. B. et al. Blood pressure and norepinephrine spillover during propranolol infusion in humans. American Journal of Physiology 248(1985): R400-R406.

Kawashima, K., Levy, A., and Spector, S. Stereospecific radioimmunoassay for propranolol isomers. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 196(1976): 517-523.

Kelliher, G.J., and Buckley, J.P. Central hypotensive activity of dl- and d-propranolol. Journal of Pharmaceutical Sciences 50(1978): 1276.

Kelow, W., Otton, S.V., Kedar, D., Endrenyl, L., and Inaba, T. Ethnic differences in drug metabolism: debrisoquine 4-hydroxylation in Caucasian and Orientals. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 58(1980): 1142-1144.

Koshakji, R.P., and Wood, J.J. Improve high performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of propranolol and 4-hydroxypropranolol in plasma with fluorescence detection. Journal of Chromatography 422 (1987): 244-300.

Krukenyer, J.J., Boudoulas, H., Binkley, P.F., and Lima, J.J. Comparison of hypersensitivity to adrenergic stimulation after abrupt withdrawal of propranolol and nadolol: Influence of half life differences. American Heart Journal 120 (September 1990): 572-584.

- Kwong, C.E., and Shen, D.D. Versatile isocratic high performance liquid chromatographic assay for propranolol and its basic neutral and acidic metabolites in biological fluids. Journal of Chromatography 414 (1987): 365-379.
- Lefkowitz, R.J. Direct binding studies of adrenergic receptor: Biochemical physiological and clinical implications. Annual of Internal Medicine 91 (1976): 450-458.
- Leidholm, H., Wahlin, Boll, E., and Melander, A. Mechanisms and variations in the food effect on propranolol bioavailability. European Journal of Clinical Pharmacology 38(1990): 469-475.
- Lennard, M.S., Turker, G.T., and Woods, H.F. The polymorphic oxidation of beta adrenoceptor antagonist: clinical pharmacokinetic consideration. Clinical Pharmacokinetics 1(1986): 1-17.
- Lennard, M.S., et al. Oxidation phenotype a major determinant of metoprolol metabolism and response. The New England Journal of Medicine 18 (December 1982): 1558-1560.
- Lo, M., and Reigelman, S. Determination of propranolol and its major metabolites in plasma and urine by high performance liquid chromatography without solvent extract. Journal of Chromatography 183(1980): 213-220.
- Mak, I.T., Arroyo, C.M., and Weglicki, W.B. Inhibition of sarcolemma carbon-centered free radical formation by propranolol. Circulation research 65(1989): 1151-1156.

Malcolm, J. Adrenergic beta-receptor inhibition and hyperthyroidism.

Acta Cardiologica suppl 15(1972): 307-326.

Majewski, H., and Rand, M.J. Adrenaline mediated hypertension: a due to the antihypertensive effect of β -adrenoceptor blocking drug.

Trends in Pharmacological Sciences 2(1981): 24-26.

Meier, J. Pharmacokinetic comparison of pindolol with other beta adrenoceptor blocking agents. American Heart Journal 104(1982): 364-373.

Milo, B., and Donald, P. Drug concentration in plasma. In Pharmacokinetics, 3rd ed. pp. 224-225. Philadelphia: Lea Marcel Dekker, inc., 1982.

_____. Drug concentration in plasma. In Pharmacokinetics, 2nd ed. revised and expanded pp. 169-175. New York : Marcel Dekker, inc., 1982.

Milo, G. Polymorphic oxidation. In Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, 3rd ed. pp.224-225. Philadelphia: Lea and Febiger, 1984.

Mullane, J.F., Kanfman, J., Drornik, N., and Coelho, J. Propranolol dosage, plasma concentration and beta-blockade. Clinical Pharmacology of Therapeutics 32(1982): 692-700.

- Murray, K.T., et al. Suppression of ventricular arrhythmias in man by d-propranolol independent of beta adrenergic receptor blockade. Journal of Clinical Investigation 8(March 1990): 836-842.
- Nace, G.S., and Wood, A.J. Pharmacokinetics of long acting propranolol implications for therapeutic use. Clinical Pharmacokinetics 13 (1987): 51-64.
- Pagliariaro, L., Pasta, L., and Amico, G.D. A randomised controlled trial of propranolol for prevention of initial bleeding in cirrhotic patients with portal hypertension. Drug 37(Suppl 2)(1989): 48-51.
- Paterson, J.W., Conolly, M.E., Dollevy, C.T., Hayes, A., and Cooper, R.G. The pharmacodynamics and metabolism of propranolol in man. Clinical Pharmaceutical Sciences 38(1970): 10p.
- Richard, L.L., et al. Effect of age on the protein binding and disposition of propranolol stereoisomers. Clinical Pharmacology of Therapeutic 47(1990): 447-475.
- Salle, E.D., et al. A sensitive gas chromatographic method for the determination of propranolol in human plasma. Journal of Chromatography 84(1973): 347-355.
- Sever, P.S. : 1985 The year of hypertension trials : Interpreting the results. Trends in Pharmacological Sciences 7(1986): 134-139.
- Shanol, D.C. Drug Therapy : Propranolol New England. Journal of Medicine 293(1975): 280-289.

- Sood, S.P., et al. Routine methods in toxicology and therapeutic drug monitoring by high performance liquid chromatography IV. A rapid microscale method for determination of propranolol and 4-hydroxypropranolol in plasma. Therapeutic Drug Monitoring 10(1988): 224-230.
- Takamashi, H., et al. Decreased absorption a possible cause for the lower bioavailability of a sustained release propranolol. Journal of Pharmaceutical Sciences 79(March 1990): 212-215
- Takci, H., Ogata, H., and Ejima, A. Determination of propranolol and its major metabolite, naphthoxylactic acid in human plasma by high performance liquid chromatography. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 31(1983): 1392-1394.
- Tarazi, P.C., and Dustan, H.P. Beta adrenergic blockade in hypertension. American Journal of Cardiology 29(1972): 63.
- Thadani, U., and Parker, J.O. Propranolol in angina pectoris comparison of therapy given two and four times daily. American Journal of Cardiology 46(1980): 117-123.
- Todtong, J. Pharmacokinetic profile of propranolol in healthy Thai. Master's Thesis, Mahidol University, 1986.
- United States Pharmacopeia Convention. Propranolol hydrochloride. The United States Pharmacopeial XXII 21st rev The National Formulary XVII, pp. 1175-1178. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, inc., 1990.

- Walle, T., Byington, R.P., Furberg, C.D., McIntyre, K.M., and Vokonas, P.S. Biologic determinants of propranolol disposition: Results from 1308 patients in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. Clinical Pharmacology of Therapeutics 38(1985): 509-518.
- Walle, U.K., Walle, T., Bai, S., and Olanoff, S. Stereoselective binding of propranolol to human plasma, alpha-1-acid glycoprotein, and albumin. Clinical Pharmacology of Therapeutics 34(1983): 718-723.
- Watson, R.G., et al. A comparative pharmacokinetic study of conventional propranolol and long acting preparation of propranolol in patient's with cirrhosis and normal controls. British Journal of Pharmacology 24 (1987): 527-535.
- Weber, M.A., Stokes, G.S., and Gain, J.M. Comparison of the effect of renin release of beta adrenergic antagonist with differing properties. Journal of Clinical Investigation 54(1979): 1413-1419.
- Weksler, B.B., Glik, M., and Pink, J. Effect of propranolol on platelet function. Blood 49(1977): 185-196.
- Wool, N.M., Audoh, B., Mahgoub, A., Sloan, T.P., Idle, J.R., and Smith, R.L. Debrisoquin hydroxylation polymorphism among Guenaians and Ceucasians. Clinical Pharmacology and Therapeutics 26(November 1979):584-591.
- Yazigi, A.E., and Martin, C.R. Determination of propranolol in plasma by radical compression liquid chromatography with fluorometric detection. Clinical Chemistry 31(1985): 1196-1197.

Zhou, H.H., Silberstein, D.J., Koshakji, R.P., and Wood J.J. Interindividual differences in β -receptor density contribute to variability in response to β -adrenoceptor antagonists. Clinical Pharmacology of Therapeutics 45(June 1989): 587-592.

Zhou, H.H., Silberstein, D.J. Koshakji, R.P., Wood J.J. and Wilkinson, G.P. Racial differences in drug response : Altered sensitivity to and clearances of propranolol in men of Chinese descent as compared with Americans Whites. The New England Journal of Medicine 320 (March 1989): 565-570.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

การศึกษาประสิทธิภาพของยาเม็ด propranolol ภายนอก ร่างกาย

เพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกยาเม็ดที่นำมาศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายนของยาเม็ด propranolol ดังนี้ ยาเม็ด propranolol มาตรฐาน จากบริษัทต้นแบบ หนึ่งชนิด และ ยาเม็ด propranolol จากบริษัทอื่นที่ผลิตภายในประเทศอีกสามชนิด

ศึกษาตามมาตรฐาน United State Pharmacopeia XXII ดังนี้

1. ศึกษาการแตกกระจายตัวของยา : Disintegration studies
2. ศึกษาการละลาย : Dissolution studies

วิธีดำเนินการทดลอง การศึกษาประสิทธิภาพของยาเม็ด propranolol ภายนอก ร่างกาย

1. ศึกษาการแตกกระจายตัวของยาเม็ด propranolol โดยใช้ Disintegration apparatus ซึ่งควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ $37 \pm 2^{\circ} \text{C}$

การทดลองจะใส่ยาเม็ดในหลอดแก้วทั้ง 6 หลอด หลอดละ 1 เม็ด ซึ่งบรรจุน้ำกลั่น ที่อุณหภูมิห้อง วางทิ้งไว้ 5 นาที เพื่อละลายสารที่เคลือบภายนอก หลังจากนั้น ปิดแท่งแก้วพลาสติก (disk) ในหลอดแก้วทั้ง 6 หลอด และนำมาทดสอบการกระจายตัวในน้ำย่อยเทียมในกระเพาะอาหาร โดยเปิดเครื่องให้ชักขึ้นลง พร้อมกับจับเวลาที่เม็ดยาทั้งหมดกระจายตัวตลอดตะแกรง เม็ดยาทั้งหมดจะต้องกระจายตัวให้หมดภายในเวลาที่กำหนดไว้ใน USPXXII คือ 30 นาที ถ้ามี 1 หรือ 2 เม็ด ที่แตกกระจาย ไม่หมดจึงทำซ้ำอีก 12 เม็ด ซึ่งการกระจายตัวไม่ควรน้อยกว่า 16 เม็ด ในการทดสอบทั้งหมด 18 เม็ด

2. ศึกษาการละลายของยาเม็ด propranolol ทั้ง 7 บริษัท โดยใช้เครื่องมือ Apparatus I ทดสอบในสารละลาย 1% HCl ปริมาตร 1,000 มิลลิลิตร

เครื่องมือ Apparatus I ประกอบด้วย basket ขนาดเล็ก 6 อัน ซึ่งยึดติดกับแกนกลางที่หมุนได้ อัตรา 1,000 รอบต่อนาที ให้ทั้งหมดอยู่ในสารละลาย 1% HCl 1,000 ml

จากนั้น นำสารละลายไปทดสอบหาปริมาณที่เวลา 30 นาที โดยใช้ UV spectrophotometer
อ่านค่า absorbance ที่ wave length 289 nm แล้วคำนวณหาปริมาณ propranolol โดย
ใช้เส้นโค้งมาตรฐาน (standard curve)

ภาคผนวก ข

ตารางที่ 16 ลักษณะทางกายภาพของอาสาสมัคร

อาสาสมัคร	เพศ	อายุ (ปี)	ส่วนสูง (ซม.)	น้ำหนัก (กก.)
1	หญิง	26	149.0	43.0
2	หญิง	23	157.0	54.5
3	หญิง	24	157.0	55.5
4	หญิง	33	156.5	49.0
5	หญิง	35	150.5	48.5
6	ชาย	33	162.0	56.0
7	ชาย	36	172.0	76.5
8	ชาย	25	175.0	61.5
9	ชาย	20	175.0	58.0
10	ชาย	34	163.0	57.0
\bar{X}		28.96	161.70	55.95
SE		1.76	2.86	2.71
SD		5.56	9.05	8.56

หมายเหตุ ผลการตรวจร่างกายโดยแพทย์ พบว่าปกติทุกคน หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับ
การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ถ้าผิดปกติจะไม่นำเข้าร่วมการวิจัย

ตารางที่ 17 ผลการตรวจเลือดทางชีวเคมีของอาสาสมัคร

ทดสอบ	ค่าปกติ	อาสาสมัคร									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Glucose	65-110 mg/DL	85	81	78	75	91	98	105	100	90	80
BUN	10-20 mg/DL	13	12	9	9	8	21	13	10	13	6
Creatinine	0.5-2.0 mg/DL	0.8	0.8	0.9	1.0	0.9	1.1	1.1	0.9	1.1	1.0
Albumin	3.4-5.5 G/DL	4.5	4.8	4.8	5.2	4.8	4.5	4.7	4.7	4.9	4.4
SGOT	0-38 U/DL	16	15	24	18	26	31	21	15	27	19
SGPT	0-38 U/DL	8	12	24	17	23	15	36	17	14	11

หมายเหตุ mg/DL = มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

G/DL = กรัมต่อเดซิลิตร

U/DL = ยูนิตต่อเดซิลิตร

ภาคผนวก ค

ตารางที่ 19 ข้อมูลกราฟมาตรฐานสำหรับหาความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา
ช่วงความเข้มข้น 0 ถึง 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร โดยใช้ความถดถอยเชิงเส้นตรง
(linear regression)

มาตรฐาน ที่	ความเข้มข้น (ng/ml) (X)	อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ ของ peak PL*/IS** (Y)	ความเข้มข้น คำนวณย้อนกลับ (ng/ml)	สัมประสิทธิ์ ความแปรปรวน (%CV)	%recovery
1	0	0	-	-	-
2	6.25	0.3555	5.9665	7	95
3	12.5	0.6687	11.4806	1	92
4	25	1.3378	23.2606	3	93
5	50	3.0127	52.9481	7	105
6	100	5.7408	100.7782	5	101
7	150	8.7600	152.8768	3	102
8	200	11.2259	197.3468	6	99

1. แต่ละค่าเป็นค่าเฉลี่ยของ 3 ตัวอย่าง

2. จากสมการเส้นตรง $y = a + bx$

$$a = 0.0166 \quad b = 0.05684 \quad r = 0.9996$$

3. ความเข้มข้นคำนวณย้อนกลับ = $\frac{\text{อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟของ peak PL/IS} - a}{b}$

4. %recovery = $\frac{\text{ความเข้มข้นย้อนกลับ} \times 100}{\text{ความเข้มข้นที่ทราบ}}$

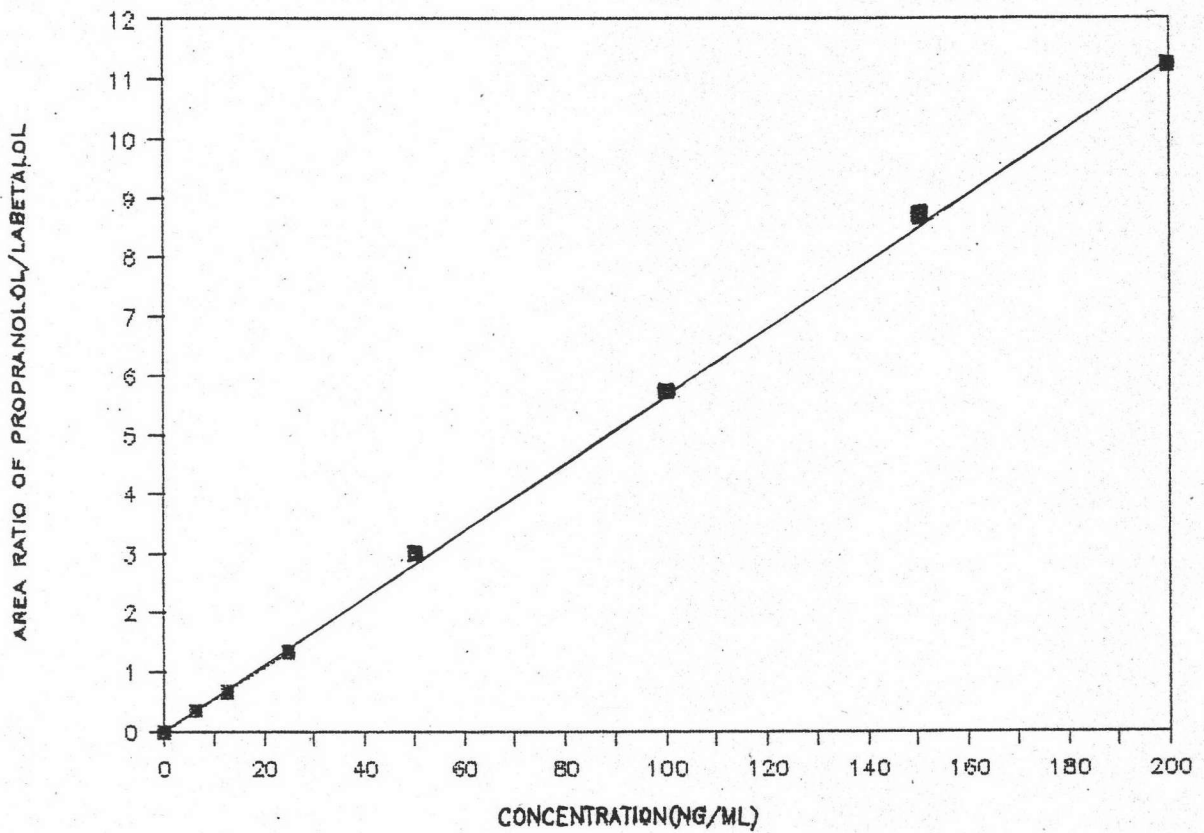
* propranolol

** Internal standard

5. สัมประสิทธิ์ของความแปรปรวน (coefficient of variation)

$$= \frac{\text{ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน} \times 100}{\text{ค่าเฉลี่ย}}$$

STANDARD CURVE



รูปที่ 28 กราฟมาตรฐานของความเข้มข้น propranolol ในพลาสมาในช่วงความเข้มข้น 0 - 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ภาคผนวก ง

การประเมินคุณสมบัติของเทคนิควิธีวิเคราะห์ปริมาณยา propranolol ในพลาสมาโดยใช้ HPLC

โดยหาค่า ความไว (sensitivity) ความเที่ยงตรง (precision) และความแม่นยำ (accuracy) ดังนี้

1. ศึกษาความเป็นเส้นตรง ในช่วงความเข้มข้น 0-200 ng/ml ดังนี้

1.1 เตรียมสารละลายมาตรฐาน propranolol ในพลาสมา ให้มีความเข้มข้น 6.25, 1.25, 25, 50, 100, 150 และ 200 ng/ml

1.2 นำสารละลายมาตรฐาน propranolol ในพลาสมา ที่ความเข้มข้นต่างๆ ผ่านขั้นตอนการสกัดดังกล่าว (หน้า 30) และฉีดเข้าเครื่อง HPLC

1.3 จากโครมาโตแกรมที่ได้ นำมาสร้างกราฟมาตรฐานระหว่าง propranolol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ (แกน x) กับ ค่าอัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟของ propranolol กับ labetalol (แกน y)

1.4 จากกราฟมาตรฐาน นำมาหาค่า correlation coefficient (r)

2. การหาค่า with in-run precision โดย

ทำการวิเคราะห์หาปริมาณ propranolol ในพลาสมา แต่ละความเข้มข้น ทำ 3 ตัวอย่าง ดังนี้

คำนวณหาค่าเฉลี่ยของอัตราส่วน peak area ของ propranolol และ labetalol (internal standard) จากโครมาโตแกรมที่ได้ ทำ 3 ตัวอย่าง นำค่าเฉลี่ย (x) มาหาค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

$$S.D. = \sqrt{(x-\bar{x})^2/N-1}$$

จากค่า \bar{x} และ S.D. นำมาหาค่าสัมประสิทธิ์การกระจาย (coefficient of variation) จากสูตร
$$\%CV = \frac{S.D.}{\bar{x}} \times 100$$

ค่า %CV ที่ยอมรับได้ไม่ควร > 10 %

3. การหาค่า % recovery

จากกราฟมาตรฐานระหว่างอัตราส่วนของ peak area ของ propranolol ต่อ labetalol ที่ความเข้มข้นต่างๆ จะได้สมการเส้นตรง

$$y = a + bx$$

y = อัตราส่วน peak area ของ propranolol ต่อ labetalol
(peak area ratio)

x = ความเข้มข้นของ propranolol ที่เตรียมในพลาสมาที่ความเข้มข้นต่างๆ

จากกราฟมาตรฐาน สามารถนำมาหาค่าความเข้มข้นต่างๆ ที่วิเคราะห์ได้ จาก peak area ratio ที่ได้ โดย

ความเข้มข้นของ propranolol ที่วิเคราะห์ได้

$$= \frac{\text{peak area ratio ของ propranolol ต่อ labetalol} - a}{b}$$

จากความเข้มข้นของ propranolol ที่วิเคราะห์ได้ นำมาหาค่า % recovery จากสูตร

$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{ความเข้มข้นของ propranolol ที่วิเคราะห์ได้}}{\text{ความเข้มข้นของ propranolol ที่เตรียม}} \times 100$$

ภาคผนวก จ

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรม CSTRIP

ค่าความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาตัวอย่างที่เวลาต่างๆ หลังจากได้รับยาเม็ด propranolol 80 mg ของทั้ง 4 บริษัท ถูกนำมาวิเคราะห์ หาค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ได้โดยใช้โปรแกรม CSTRIP จากสูตร

$$C_p = A_1 e^{-k_1 t} - A_2 e^{-k_2 t} \quad (1)$$

$$C_p = A_1 e^{-k_1 t} + A e^{-k_2 t} - A_3 e^{-k_3 t} \quad (2)$$

ซึ่งแสดงว่ายาไม่มีพารามิเตอร์ในร่างกายนแบบหนึ่งหรือแบบแสดง compartment ตามลำดับจากพารามิเตอร์ต่างๆ ที่ได้จะนำมาพิจารณาพร้อมกับการ plot กราฟความเข้มข้น propranolol ที่เวลาต่างๆ พบว่าเหมาะสมที่จะเป็น one compartment.

ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากสมการ biexponential (สมการ 1) คือ

$$C_p = \text{ค่าความเข้มข้นของยาที่เวลา } t$$

$$k_1 = \text{ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา}$$

$$k_2 = \text{ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมยา}$$

$$A = \text{ค่าคงที่จุดตัดแกน } y \text{ เมื่อต่อเส้นตรงของระยะการกำจัดไปตัดแกนตั้ง}$$

จากโปรแกรม CSTRIP จะได้ค่า C_{pmax} , T_{max} , $t_{1/2}$ และ $AUC_{0 \rightarrow 24}$ ดังนี้

$$C_{pmax} = A (e^{-k_{el} T_{max}} - e^{-k_a T_{max}}) \quad (3)$$

$$T_{max} = \frac{1}{K_a - K_{e1}} \frac{\ln K_a}{K_{e1}} \quad (4)$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{e1}} = \frac{0.693}{K_{e1}} \quad (5)$$

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = A \left(\frac{1}{K_{e1}} - \frac{1}{K_a} \right) \quad (6)$$

.....CURVE STRIPPING.....

DATA SET NUMBER 1

THE NUMBER OF EXPONENTIALS = 2
SUMMARY OF EXPONENTIAL STRIPPING

THE NUMBER OF POINTS IN THE EXPONENTIAL PHASES (LAST TO FIRST)

L1= 6
L2= 3

THE BEST ESTIMATES OF THE COEFFICIENTS AND EXPONENTS ARE

A1= 0.208703E+03 B1= 0.313209E+00
A2= -0.208703E+03 B2= 0.219372E+01
F= 0.391956E+03

NO LAG TIME WAS NEEDED TO DESCRIBE THESE DATA
THEREFORE, THE SUM OF THE EXPONENTIAL TERMS WAS FORCED THROUGH ZERO.

R SQUARE(2) = 0.97466

NO.	TIME	C(OBS)	C(EST)	/ DEV
1	0.0000	0.0000	0.0000	0.00
2	1.0000	117.3600	129.3118	-10.13
3	1.5000	124.5700	122.6940	1.51
4	2.0000	118.4900	108.9579	3.04
5	2.5000	104.2300	94.5158	9.36
6	3.0000	75.6700	81.2665	-7.40
7	4.0000	56.1300	59.5930	-6.17
8	6.0000	28.3200	31.8695	-12.53
9	8.0000	18.9000	17.0346	9.87

THE NUMBER OF EXPONENTIALS = 3
SUMMARY OF EXPONENTIAL STRIPPING

THE NUMBER OF POINTS IN THE EXPONENTIAL PHASES (LAST TO FIRST)

L1= 2
L2= 4
L3= 3

THE BEST ESTIMATES OF THE COEFFICIENTS AND EXPONENTS ARE

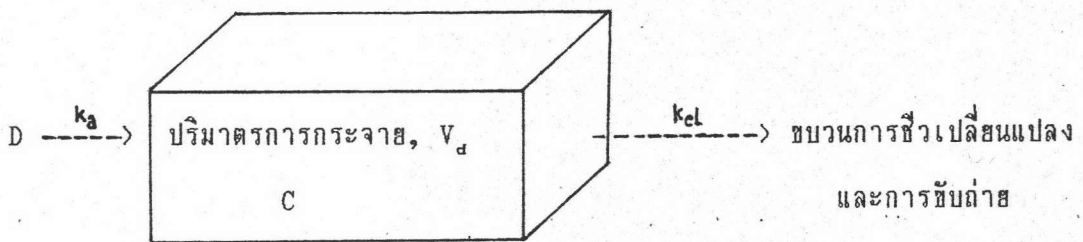
A1= 0.952785E+02 B1= 0.202200E+00
A2= 0.249926E+03 B2= 0.734738E+00
A3= -0.345205E+03 B3= 0.159491E+01
F= 0.439801E+03

รูปที่ 29 แสดงผลที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม CSTRIP จากข้อมูลความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครคนที่ 4 หลังจากรับประทานยาเม็ดบริษัท C ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด

ภาคผนวก จ

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ propranolol

เมื่อสมมติให้ propranolol มีเภสัชจลนศาสตร์แบบห้องเดียว (One compartment model) ดังรูป ซึ่งมีการดูดซึมและการขับถ่ายยาเป็นแบบลำดับที่หนึ่ง (first order) โดยมีข้อสันนิษฐาน ดังนี้



รูปที่ 30 แสดงเภสัชจลนศาสตร์แบบห้องเดียว

1. การกระจายตัวของยาในปริมาตรของการกระจายตัว (volume of distribution, V_d) ต่างๆ เป็นไปอย่างรวดเร็วและสม่ำเสมอ เมื่อเทียบกับการดูดซึม และการกำจัดยา
2. ความเข้มข้นของตัวยาในพลาสมา และเนื้อเยื่อต่างๆ เท่ากันหมด ถ้าไม่เท่ากัน ความแตกต่างนั้นก็ไม่มี ความหมายในการศึกษา
3. ขบวนการดูดซึม และขบวนการกำจัดมีจลนศาสตร์เป็นแบบลำดับที่ 1 โดยยาเข้าสู่ร่างกายทางเดียวและออกจากร่างกายทางเดียว มี

K_u = ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึม

K_{e1} = ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัด

D = ขนาดของยา

4. ขบวนการซึ่งเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย มีการลำเลียงแบบคล่องตัว (Active transport) และการจับรวมตัวของยากับโมเลกุลขนาดใหญ่ เป็นขบวนการไม่มีจุดอิ่มตัว
5. ตัววัดต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์มีค่าคงที่ตลอดเวลา

จลนศาสตร์ลำดับที่หนึ่ง (First order or Exponential kinetics)

จลนศาสตร์ลำดับที่หนึ่ง เป็นลักษณะของจลนศาสตร์ที่อัตราเร็วของขบวนการแปรโดยตรงกับความเข้มข้นของยาหรือสารที่เข้าทำปฏิกิริยา ในจลนศาสตร์แบบนี้ ความเข้มข้นของยา (C) ที่ลดลงนี้เป็นอัตราส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของยาที่เหลือ นั่นคืออัตราที่ยาลดลง สามารถนำมาเขียนเป็นรูปสมการได้ดังนี้

$$dc/dt = -K_1 C^1 \quad \text{----- (1)}$$

ตัวเลขหนึ่งเหนืออักษร A เป็นที่มาของจลนศาสตร์ลำดับที่หนึ่ง สมการ (1) นี้ เมื่อเขียนเป็นเลขจำนวนเต็มจะได้

$$\ln C_t = -K_1 t + \ln C_0 \quad \text{----- (2)}$$

เมื่อ C_t และ C_0 คือความเข้มข้นที่เวลา t และ $t = 0$ ตามลำดับ ซึ่งเขียนเป็นเลขยกกำลังในพีชคณิต (exponential form) ได้เป็น

$$C_t = C_0 e^{-K_1 t} \quad \text{----- (3)}$$

สมการ 3 นี้ ยังเขียนเป็น \log ฐาน 10 ($2.303 \log C = \ln C$) ได้ดังนี้

$$\log C_t = \log C_0 - K_1 / 2.303 \quad \text{----- (4)}$$

ในสมการ (4) กราฟที่ได้จะเป็นเส้นตรง โดยมีจุดตัดบนแกนตั้งคือ C_0 และความลาดชันของเส้นตรง = $- K_1 / 2.303$ เครื่องหมายลบของ K_1 แสดงให้เห็นถึงความเข้มข้นที่ลดลงเมื่อเวลาผ่านไป

จากสมการ (2) ถ้าให้ K_{e1} = อัตราเร็วคงที่ของการกำจัดยา, แทนค่า K ด้วย K_{e1} จะได้สมการ

$$\ln C_u/C_o = - K_{e1}t_{1/2} \quad \text{----- (5)}$$

และเมื่อ $t = t_{1/2}$ จะทำให้

$$C_u/C_o = 0.5$$

แทนค่าในสมการ (5) จะได้

$$\begin{aligned} \ln 0.5 &= - K_{e1}t_{1/2} \\ - 0.693 &= - K_{e1}t_{1/2} \\ t_{1/2} &= 0.693/K_{e1} \quad \text{----- (6)} \end{aligned}$$

$t_{1/2}$ นี้ เรียกว่า "เวลาครึ่งชีวิตของการกำจัด" (half-time of elimination) หรือ (biological half time)

ลักษณะที่สำคัญของจลนศาสตร์ลำดับที่หนึ่ง คือ

1. อัตราเร็วของการที่ยาสูญเสียหายไปหรือหมดไป (rate of drug loss) เป็นอัตราส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของยาที่มีอยู่
2. เวลาครึ่งชีวิตของขบวนการคงที่ตลอดเวลา จากสมการ (6) ซึ่งคือ

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= 0.693/K_{e1} \\ \text{ซึ่ง } K_{e1} &= \text{ค่าคงที่อัตราเร็วของการกำจัดยา} \end{aligned}$$

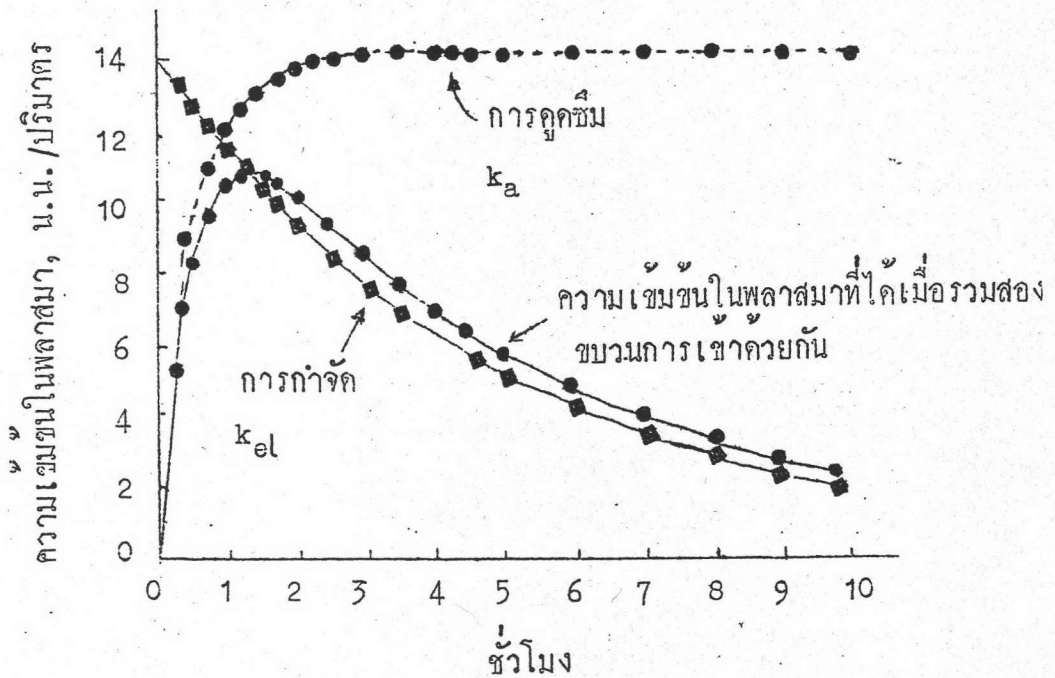
จากสมการ (6) จะเห็นว่าทั้ง $t_{1/2}$ และ K_{e1} ไม่ขึ้นอยู่กับปริมาณของยาที่มีอยู่ ซึ่งเป็นหลักสำคัญของจลนศาสตร์ลำดับที่หนึ่ง และยาที่ๆ ไป มีการกำจัดแบบ exponential นี้

ภาคผนวก ข

วิธีการคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์

จากข้อมูลที่ได้จากการวิจัย นำมาหาค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้แบบจำลองแบบห้องเดียวลำดับหนึ่ง ดังนี้

1. จากข้อมูลความเข้มข้นของยาในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ นำมาเขียนกราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาต่างๆ จะได้เส้นโค้งแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยาในพลาสมาที่เวลาต่างๆ จะได้ค่าต่างๆ เหล่านี้



รูปที่ 31 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา ของขบวนการดูดซึม การกำจัดแต่ละขบวนการ และเมื่อรวมสองขบวนการนี้เข้าด้วยกัน ที่เกิดขึ้นเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน

1.1 AUC_{0-24} (the area under the plasma concentration-time curve)

คือ พื้นที่ใต้ส่วนโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา จากเวลา 0 ถึง เวลา 24 ชั่วโมง คำนวณใช้เป็นเครื่องชี้วัดถึงปริมาณของการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา ซึ่งแสดงถึงปริมาณทั้งหมดของ active drug ซึ่งเข้าสู่ระบบไหลเวียนของเลือด หน่วยของ AUC คือ ความเข้มข้น \times เวลา เช่น $ng./ml. \times$ ชม.

1.2 C_{Pmax} (the peak plasma concentration) คือ ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาหลังจากให้รับประทานยา ยาส่วนมากจะพบว่าผลทางเภสัชวิทยาของยามีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในพลาสมา จึงเป็นตัวบ่งชี้ว่า ยานี้ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเพียงพอที่จะให้ผลในการรักษาหรือไม่ และ/หรือ ระดับยาสูงเกินไปจนทำให้เกิดพิษ (toxic) หรือไม่ หน่วยของ C_{Pmax} คือหน่วยของความเข้มข้น เช่น $ng./$ ชม.

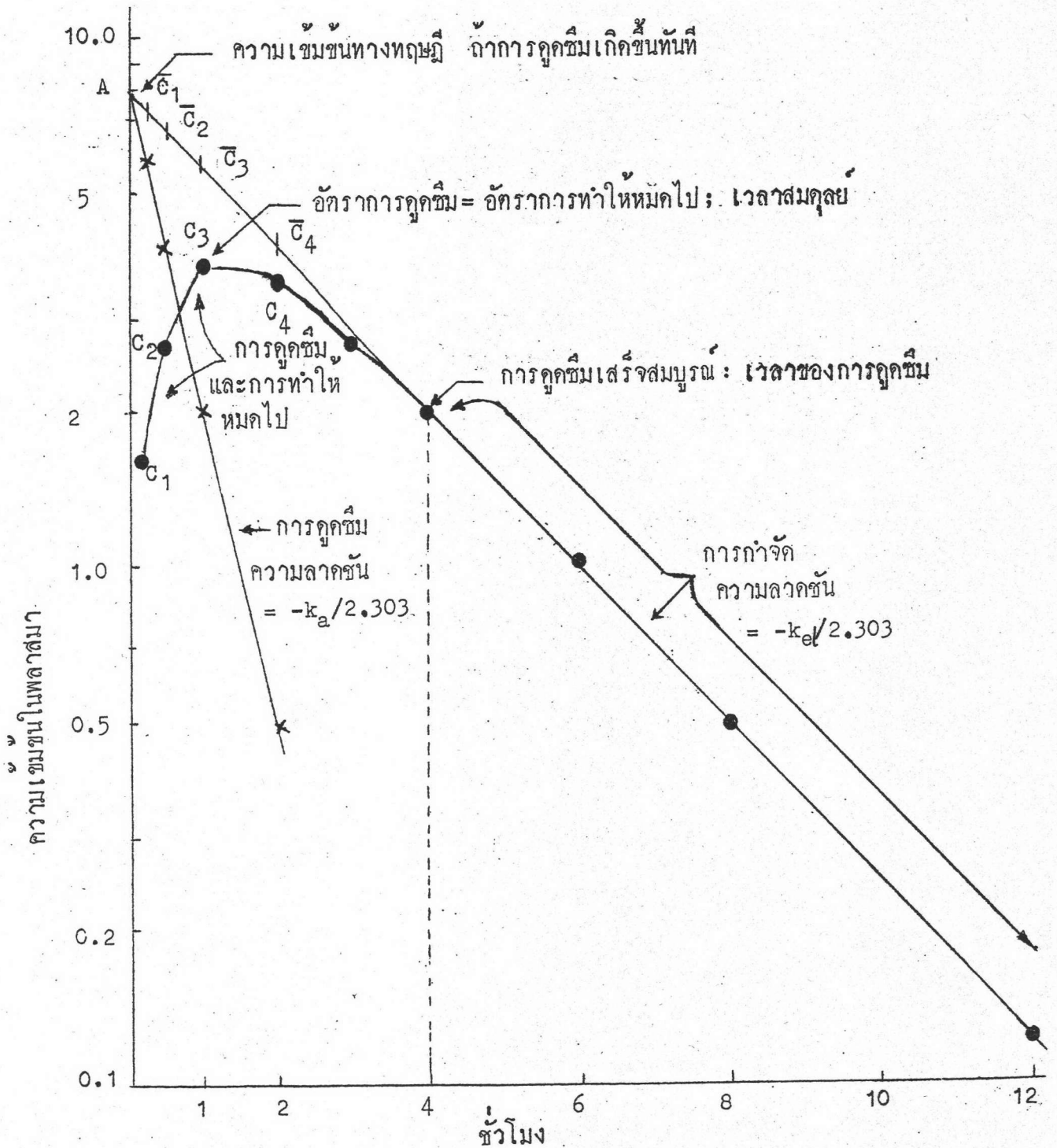
1.3 t_{max} (the time of peak plasma concentration) คือ เวลาหลังจากเริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมา ถึงจุดสูงสุด ณ เวลา t_{max} การดูดซึมจะสูงสุด และอัตราเร็วของการดูดซึมจะเท่ากับอัตราเร็วของการขจัดยา หน่วย t_{max} คือ เวลา เช่น นาที

จากกราฟจะพบว่า มีระยะที่ความเข้มข้นในพลาสมาเพิ่มขึ้นก่อน เมื่อเวลาผ่านไปความเข้มข้นในพลาสมาลดลง และความลาดชันของเส้นตรงส่วนหลังเป็นเส้นตรง (log-linear) ใช้เส้นตรงส่วนนี้คำนวณค่า $t_{1/2}$ และ K_{01}

2. คำนวณหาค่า K_{01}

สำหรับการให้ยาทางอื่นนอกเหนือจากการให้โดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรงแล้ว ยาที่เข้าสู่ร่างกายจะต้องผ่านขบวนการต่างๆ 3 ขบวนการคือ การดูดซึม การกระจาย และการกำจัดยา ในเภสัชจลนศาสตร์แบบห้องเต็ย การศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยานี้ในพลาสมา กับเวลา จะได้เส้นแสดงความสัมพันธ์ของขบวนการต่างๆ ดังรูปที่ 32 แสดงถึงแต่ละขบวนการของการดูดซึม การกำจัด และผลรวมของสองขบวนการนี้ในทางปฏิบัติ การเขียนกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาจะเป็นแบบกึ่ง log

จากข้อมูลที่ได้จากการวิจัย คือระดับความเข้มข้นของยาโพพรานอลอลในพลาสมาที่ เวลาต่างๆ ใช้กระดาษกราฟกึ่ง log เขียนกราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา โดยใช้แกน log เป็นความเข้มข้น จะได้กราฟ ดังรูป



รูปที่ 32 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง log ความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา (C_p) ที่เกิดขึ้นหลังจากการให้อาสาสมัครรับประทานยาหนึ่งขนาด ยานี้มีเภสัชจลนศาสตร์แบบห้องเดียว

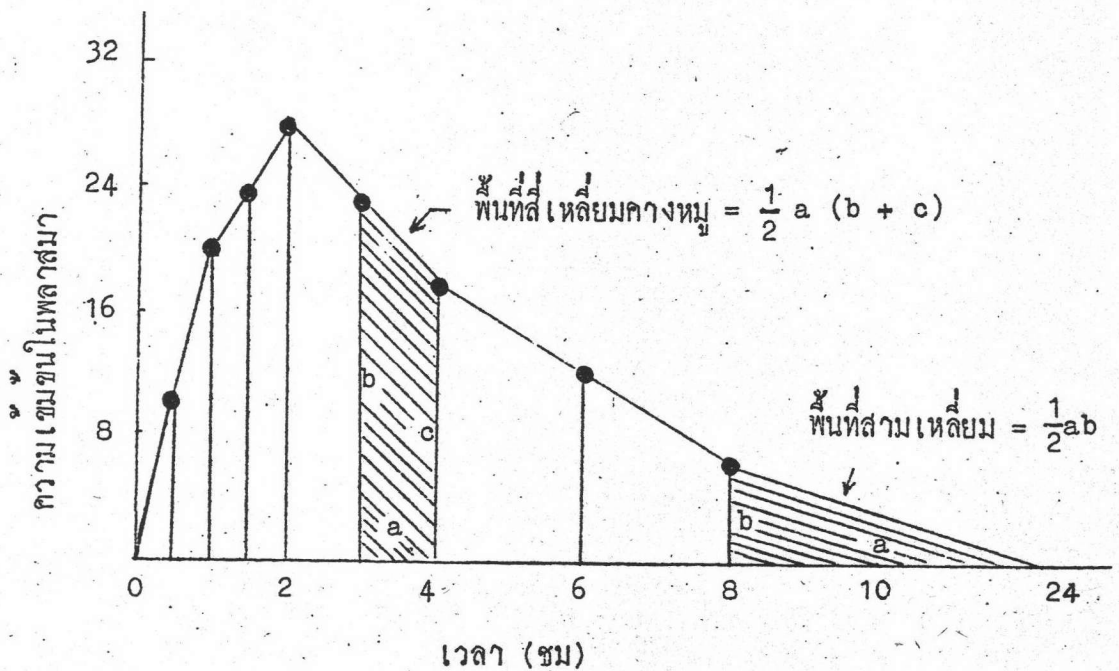
จากรูปที่ 32 ระยะที่ความเข้มข้นของตัวยาในพลาสมาเพิ่มขึ้นเป็นระยะของการดูดซึม แต่ความสัมพันธ์ที่ได้ไม่เป็นเส้นตรง เนื่องจากมีขบวนการกำจัดยาเข้ามาเกี่ยวข้องกับตัวที่เข้าสู่กระแสโลหิต จนเมื่อการดูดซึมของยาเสร็จสมบูรณ์ ความเข้มข้นของตัวยาในพลาสมาจึงลดลงเป็นเส้นตรง ระยะนี้จึงเป็นระยะของการกำจัดยา

การหาค่าคงที่อัตราเร็วของการดูดซึม (K_u) หาได้จากวิธีของส่วนที่เหลือ (Method of residual)

วิธีหาค่า AUC

1. จากสูตร $AUC = C_0 / K_{e1}$
2. จาก Trapezoidal rule

โดยใช้สูตรพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมู และพื้นที่สามเหลี่ยม โดยแบ่งพื้นที่ภายใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา ออกเป็นส่วนๆ ที่พอเหมาะ ดังรูป รูปสี่เหลี่ยมสองด้านจะเป็นพื้นที่สามเหลี่ยม นำพื้นที่ทั้งหมด ที่คำนวณได้ตั้งแต่เวลา $t = 0$ และ $t = n$ มารวมกัน เป็นพื้นที่ภายใต้โค้งทั้งหมด มีหน่วยเป็น ความเข้มข้น x เวลา



รูปที่ 33 การหาพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา โดยใช้กฎพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมู

ภาคผนวก ข

ตารางที่ 20 แสดงอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท A ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	80	-	-	66	70	-	72	74	74	76
2	80	72	72	72	72	80	70	74	74	82
3	76	66	60	60	64	60	68	66	68	-
4	80	60	64	60	56	60	60	64	60	-
5	88	-	72	66	70	-	76	72	-	-
6	72	-	66	-	-	-	-	72	68	70
7	80	62	60	60	68	66	64	66	66	80
8	96	88	80	76	78	76	76	80	76	74
9	74	70	60	64	64	64	60	60	60	60
10	72	60	60	62	64	76	74	72	72	72

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ตารางที่ 21 แสดงอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol

จากบริษัท B ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	72	72	66	74	76	76	88	76	78	80
2	80	84	68	62	76	66	64	72	68	74
3	88	66	64	68	72	66	80	74	80	88
4	76	70	52	56	60	60	60	56	60	-
5	84	76	72	68	68	68	66	68	66	-
6	68	66	64	64	60	66	60	64	64	68
7	80	68	64	60	68	76	68	54	70	80
8	96	72	70	68	72	76	84	76	76	76
9	64	56	54	60	60	58	58	60	62	64
10	80	72	62	70	70	66	70	76	66	70

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ตารางที่ 22 แสดงอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท C ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	80	64	-	-	-	72	74	70	72	80
2	80	70	70	56	60	88	80	68	-	-
3	76	72	66	66	60	68	75	64	66	84
4	64	64	60	60	60	68	72	80	82	-
5	80	66	64	68	66	64	68	68	72	-
6	66	76	70	68	70	70	70	70	64	70
7	84	68	68	66	66	60	80	68	76	70
8	82	78	80	72	76	80	76	80	78	84
9	62	60	54	60	60	54	60	60	56	76
10	72	70	58	72	72	72	72	76	72	74

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ตารางที่ 23 แสดงอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท D ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	78	70	64	64	72	76	70	70	70	66
2	76	72	68	64	62	-	64	64	60	68
3	78	72	68	70	70	76	70	74	68	72
4	80	-	70	58	64	64	80	68	66	-
5	84	72	70	66	60	70	70	70	72	-
6	72	66	66	64	70	64	70	70	70	72
7	80	62	68	64	66	66	68	70	64	72
8	82	-	80	80	80	80	88	74	88	68
9	64	58	54	60	56	62	60	60	52	70
10	80	64	64	64	64	70	70	70	74	-

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ภาคผนวก ๗

ตารางที่ 24 แสดงความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท A ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	110	-	-	100	100	-	90	90	90	94
2	100	98	96	90	90	90	90	94	90	88
3	106	104	90	100	98	98	104	100	108	-
4	110	100	100	94	90	96	90	100	100	-
5	120	-	130	120	120	120	-	100	120	-
6	110	100	-	-	-	-	-	102	110	110
7	130	110	100	116	126	110	110	100	100	120
8	120	120	110	108	100	100	100	96	100	100
9	110	110	100	100	100	100	100	100	110	100
10	110	100	100	100	90	90	100	100	100	110

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ตารางที่ 25 แสดงความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท B ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	100	100	100	90	90	90	90	90	90	100
2	100	110	100	100	110	100	90	100	90	90
3	104	90	98	90	88	90	90	90	90	100
4	110	110	110	90	90	96	94	90	100	-
5	100	120	120	110	120	100	100	100	100	-
6	90	100	100	110	98	100	92	90	90	90
7	130	120	118	106	110	110	110	100	110	120
8	120	116	104	100	100	110	100	100	100	120
9	110	116	110	100	110	110	110	96	100	130
10	110	130	110	110	110	90	90	130	120	110

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ตารางที่ 26 แสดงความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท C ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	110	90	-	-	-	100	94	88	92	120
2	120	100	94	100	96	90	100	100	-	-
3	110	110	100	90	90	100	90	90	90	98
4	100	98	110	90	90	90	80	98	100	-
5	120	110	120	120	110	104	110	100	110	-
6	100	110	120	110	110	110	110	100	104	100
7	130	110	120	130	120	110	120	120	120	120
8	120	110	100	100	100	90	90	90	90	110
9	120	118	100	100	100	106	104	100	100	110
10	104	100	98	108	110	110	100	110	110	100

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ตารางที่ 27 แสดงความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท D ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	114	100	86	86	100	90	90	86	90	110
2	104	90	90	90	90	-	90	90	90	110
3	100	90	94	100	94	90	96	90	94	110
4	120	-	110	90	100	100	90	90	100	-
5	124	110	110	110	100	100	100	100	120	-
6	110	110	90	90	90	100	100	90	90	110
7	130	120	120	116	106	120	110	110	114	140
8	120	110	110	110	100	90	100	90	90	100
9	120	110	110	90	90	100	100	100	90	110
10	110	100	100	100	100	100	98	100	108	-

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ภาคผนวก ๗

ตารางที่ 28 แสดงความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท A ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	70	-	-	70	70	-	60	60	60	60
2	60	70	68	60	58	60	58	60	60	60
3	70	70	60	70	64	70	70	68	70	-
4	70	70	60	60	60	70	60	74	70	-
5	90	-	90	90	90	90	-	80	80	-
6	80	70	-	-	-	-	-	84	70	70
7	90	70	60	86	80	70	70	70	74	90
8	70	70	70	70	60	70	70	70	78	70
9	70	80	70	70	70	70	70	70	80	60
10	70	60	70	70	64	56	70	70	70	80

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ตารางที่ 29 แสดงความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท B ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	78	80	60	60	60	60	60	60	60	60
2	70	88	70	60	70	60	70	60	60	60
3	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
4	70	70	70	60	60	66	64	60	60	-
5	80	90	90	80	80	70	70	64	80	-
6	60	80	80	70	70	74	60	60	60	70
7	90	94	94	90	70	80	80	70	80	90
8	70	80	78	80	70	80	70	60	60	90
9	80	70	60	70	80	70	70	70	60	80
10	70	70	80	70	80	70	60	70	70	70

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ตารางที่ 30 แสดงความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท C ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	70	60	-	-	-	70	60	60	60	90
2	70	70	60	70	60	70	60	60	-	-
3	70	70	70	70	60	60	60	60	60	60
4	66	70	80	60	60	60	50	60	70	-
5	80	70	86	80	70	70	70	70	80	-
6	70	70	90	70	78	80	80	80	80	60
7	90	80	90	90	80	80	70	70	70	-
8	90	70	80	80	70	70	60	60	60	70
9	90	90	70	80	76	70	70	68	60	90
10	70	70	70	78	80	70	68	78	70	70

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ตารางที่ 31 แสดงความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol จากบริษัท D ขนาด 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลา (ชม.)									
	0	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	80	80	60	60	70	60	60	50	68	70
2	60	60	60	60	60	-	60	60	60	80
3	70	70	64	60	60	60	60	60	66	70
4	84	-	80	60	60	60	60	60	70	-
5	90	90	90	90	60	78	74	70	90	-
6	70	70	60	60	60	60	60	60	60	70
7	90	70	90	76	70	90	90	80	80	90
8	80	-	80	80	70	70	60	60	60	60
9	90	70	70	70	70	70	70	60	60	90
10	70	66	68	70	76	70	70	70	80	-

หมายเหตุ : เวลาที่ 0 คือก่อนเริ่มรับประทานยา

- คือ ไม่ได้วัด

ประวัติผู้เขียน

นางสาว ศิริมาศ นันทสมบูรณ์ เกิดวันที่ 20 ตุลาคม พ.ศ.2508 ที่จังหวัดกรุงเทพฯ สำเร็จการศึกษาชั้นปริญญาตรี วิทยาศาสตร์บัณฑิต (พยาบาล และผดุงครรภ์) จากโรงเรียนโรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ในปีการศึกษา 2529 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตร วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา) ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อ ปี พ.ศ.2533

