รายการอ้างอิง

ภาษาไทย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. คณะแพทยศาสตร์, ภาควิชาเภสัชวิทยา. 2540. **เภสัชวิทยา 1**. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพมหานคร : เท็กซ์แอนด์เจอร์นัล.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. คณะเภสัชศาสตร์, ภาควิชาเภสัชวิทยา. 2541. **เภสัชจลนศาสตร์**. กรุงเทพมหานคร : ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. (อัดสำเนา)

เชียงใหม่, มหาวิทยาลัย. คณะเภสัชศาสตร์, ภาควิชาเภสัชกรรม. 2531. **อัตราและปริมาณยาที่เข้าสู่กระแสโลหิตและชีวสมมูลย์**. เชียงใหม่ : ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.

ธาดา สืบหลินวงศ์ และนวลทิพย์ กมลวารินทร์. 2539. **ชีวเคมีทางการแพทย์**. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร : สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

พักพริ้ง แสงดี. 2531. **เภสัชจลนศาสตร์**. เชียงใหม่ : ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.

ภาคภูมิ เต็งอำนวย. 2535. **การวางแผนการทดลองในการศึกษา** Bioavailability / Bioequivalence. (ม.ป.ท.)

มหาดไทย, กระทรวง. กรมการปกครอง. 2541. **สถิติประชากรจากการทะเบียนของประเทศไทย พ.ศ. 2518-2541**. กรุงเทพมหานคร : กรมการปกครอง กระทรวงมหาดไทย. (อัดสำเนา)

มหาดไทย, กระทรวง. สำนักงานคณะกรรมการพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ. 2542. **การคาดประมาณประชากรและอัตราต่าง ๆของประเทศไทย พ.ศ. 2533-2563**. กรุงเทพมหานคร : สำนักงานคณะกรรมการพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ กระทรวงมหาดไทย. (อัดสำเนา)

ยุพิน สังวรินทะ, สุภีนันท์ อัญเชิญ, พยงค์ วณิเกียรติ และนพมาศ วงศ์วิทย์เดชา, บรรณาธิการ. 2539. **เภสัชวิทยา**. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพมหานคร : เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัลพับลิเคชั่น.

ศิริมาศ นันทสมบูรณ์. 2535. **การศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดโพรพาโนลอลในคนไทยปกติ**. วิทยานิพนธ์ปริญญามหาบัณฑิต สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาวงกรณ์มหาวิทยาลัย.

สุกัญญา วีรวัฒนะกุมพะ, บรรณาธิการ. 2527. **การฝึกอบรมทางห้องปฏิบัติการเรดิโออิมมิวโน เอสเสย์ ครั้งที่ 1**. กรุงเทพมหานคร : สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

สุพงษ์ เอกศิริพงษ์. 2531. **เภสัชจลนศาสตร์เบื้องต้น**. สงขลา : ภาควิชาเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์.

สุมนา ชมพูทวีป. 2541. **เภสัชวิทยาของฮอร์โมน**. กรุงเทพมหานคร : เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัลพับลิเคชั่น.

อรวรรณ เนตรถนอมศักดิ์. 2537. **ศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ของยาเม็ดอะไซโครเวียในคนไทย**. วิทยานิพนธ์ปริญญามหาบัณฑิต สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

อุทัย สุวรรณกูฏ. 2543. Bioequivalence study : Practical approach. Thai Journal of Pharmacology. 22(Supplement 1) : S18-S20.

ภาษาอังกฤษ

Ahsan, R. ; Sufi, S.B. ; and Cekan, S. 1993. Laboratory method manual for the radioimmunoassay ef lrvonorgestrel, norethisterone & medroxyprogesterone acetate. Switzerland : World Health Organization.

Beckmann, C.R.B. ; Ling, F.W. ; Herbert, W.N.P. ; Loabe, D.W. ; Smith, R.P. ; and Barzansky, B.M. 1998. Obstetrics and gynecology. 3rd ed. United States of America : Williams & Wilkins.

Benet, L.Z. 1999. Understanding bioequivalence testing. Transplantation Proceedings. 31 (Suppl 3A) : 7S-9S.

Bertram, G.K. 1998. Basic & Clinical pharmacology. 7th ed. United States of America : A Simon & Schuster.

Blank, T.R.L. ; Goldstuck, N.D. ; and Spence, A. 1980. Postcoital intrauterine device insertion-a further evaluation. Contraception. 22 : 653-658.

Buncher, C.R. ; and Tsay, J.Y. 1994. Statistics in the pharmaceutical industry. 2nd ed. New York : Marcel Dekker.

Calvert, R.T. 1996. Bioequivalence and generic prescribing : a pharmacy view. J Pharm Phamacol. 48 : 9-10.

Carr, B.R. 1998. Uniqueness of oral contraceptive progestins. Contraception. 58 : 23S-27S.

Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration. 1997. **Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations.** 17th ed. United States of America : Rockville.

Chang-Hai, H. et al. 1990. Comparative cross-over pharmacokinetic study on two types of postcoital contraceptive tablets containing levonorgestrel. **Contraception.** 41 (5) : 557-567.

Chang=Hai, H. ; Yong-en, S. ; Jian-qui, X. ; and Van Look, P.F.A. 1991. A multicenter clinical study on two types of levonorgestrel tablets administration for postcoital contraception. **Int J Gynecol Obstet.** 36 : 43-48.

Coukell, A.J. ; and Balfour, J.A. 1998. Levonorgestrel subdermal implants a review of contraceptives efficacy and acceptability. **Drugs.** 55(6) : 861-887.

Dolley, C. 1991. **Therapeutic drugs.** Volume 2. United Kingdom : Longman Group UK.

Ellertson, C. ; Blandchard, K. ; Webb, A. ; Bigrigg, A. ; and Haskell, S. 1998. Emergency contraception. **LANCET.** 352(31) : 1477.

Filshic, M. ; and Guillebaud, J. 1989. **Contraception : Science and practice.** United Kingdom : Latimar Trend.

George, W.S. ; and William, G.C. 1967. **Statistical methods.** 6th ed. United States of America : The Iowa state university.

Ginsburg, J. ; and Prelevic, G.M. 1996. **Drug therapy in reproductive endicrinology.** Great Britain : Arnold.

Glasier, A. ; and Baird, D. 1998. The effects of self-administering emergency contraception. **New England Journal of Medicine.** 339 (2) : 1-4.

Gottardi, G. ; Spreafica, A. ; and De Orchi, L. 1986. The postcoital IUD as an effective continuing contraceptive method. **Contraception.** 34 : 549-558.

Guillebaud, J. 1998. Time for emergency contraception with levonorgestrel alone. **LANCET.** 352(8) : 416-417.

Guillebaud, J. et al. 1983. Postcoital contraception with danazol compared with ethinyloestradiol-norgestrel combination or insertion of an intrauterine device. **Journal of Obstetrics and Gynecology.** 2(Suppl 2) : S64-S68.

Hand, D.W. ; Tobia, A.J. ; Rosenthale, M.E. ; and Mcquire, J.L. 1984. Antifertility activity and general pharmacological properties of ORF 13811 : A synthetic analog of zoapatonol. **Contraception.** 30 : 39-53.

Hardman, J.G. ; Limbird, L.e. ; Molinoff, P.B. ; Ruddon, F.W. ; and Gilman, A.G. 1996. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.** 9th ed. United States of America : McGraw-Hill.

Healy, D.L. ; and Fraser, H.M. 1985. The antiprogesterones are coming : Menses induction, abortion, and labour? **British Medical Journal.** 290 : 580-581.

Healy, D.L. ; Baulieu, E.E. ; and Hodgen, G.D. 1983. Induction of menstruation by an anti progesterone steroid (RU 486) in primates : Site of action, dose response relationships, and hormonal effects. **Fertility and Sterility.** 40 : 253-257.

Hertzen, H.V. ; Piaggio, G. ; and Van Look, P.F.A. 1998. Emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. **LANCET.** 352(12) : 1939.

Ho, P.C. ; and Kwan, M.S.W. 1993. A prospective randomized comparison of levonorgestrel wiyh the Yuzpe regimen in post-coital contraception. **Human Reproduction.** 8(3) : 389-392.

Humpel, M. ; Wendt, H. ; Pommerenke, G. ; Weib, Chr. ; and Speck, U. 1978. Investigations of pharmacokinetics of levonorgestrel to specific consideration of a possible first-pass effect in women. **Contraception.** 17(3) : 207-220.

Kalant, H. ; and Roschlau, W.H.E. 1998. **Principles of medical pharmacology.** 6th ed. New York : Oxford University Press.

Kamboj, V.P. ; Setty, B.S. ; Harishchandram, R.S.K. ; and Kar, A.B. 1997. Biologocal profile of centchromen-a new postcoital contraceptive. **Indian Journal of Experimental Biology.** 15 : 1144.

Kosunen, E. ; Sihvo, S. ; and Hemminkit, E. 1997. Knowledge and use of hormonal emergency contraception in Finland. **Contraception.** 55 : 153-157.

Kubba, A.A. ; and Guillebaud, J. 1984. Failure of postcoital contraception after insertion of an intrauterine device. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology.** 91 : 596-597.

Kubba, A.A. ; White, J.O. ; Guillebaud, J. ; and Elder, M.G. 1986. The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contrtaception : A dl-

norgestrel/ethinylestradiol combination or danazd. **Fertility and Sterility.** 45 : 512-516.

Kuhnz, W. et al. 1995. Influence of high doses of vitamin C on the bioavailability and the serum protein binding of levonorgestrel in women using a combination oral contraceptive, **Contraception.** 51 : 111-116.

Lee, S.M. ; Dunn, S. v. ; and Evans, M.F. 1999. Levonorgestrel versus the "Yuzpe" regimen new choices in emergency contraception. **Canadian Family Physician.** 45 : 629-631.

Ling, W.Y. et al. 1979. Mode of action of dl-norgestrel and ethinyl estradiol combination in postcoital contraception. **Fertility and Sterility.** 32 : 297-302.

Ling, W.Y. et al. 1983. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception III : Effect of preovulatory administration following the luteinizing hormone surge on ovarian steriodogenesis. **Fertility and Sterility.** 40 : 631-636.

Malcolm, R. ; and Thomas, N.T. 1995. **Clinical pharmacokinetics concepts and application.** 3rd ed. United States of America : Williams & Wilkins.

McWhorter, L.S. et al. 1998. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. **Phamaceutical Research** 18(6) : 1360 -1364.

Morris, J.M. ; and Van wagenon, G.1966. Compounds interfering with ovum implantation and development. **American Journal of Obstetrics and Gynecology.** 96 : 804-815.

Munro, C.J. ; Laughlin, L.S. ; Vonschalscha, T. ; Baldwin, D.M. ; and Lasly, B.L. 1996. An enzyme immonoassay for serum and urinary levonorgestrel in human and non-human primates. **Contraception.** 54 : 43-53.

Naqvi, R.H. ; and Warren, S.C. 1971. Interceptive : Drugs interrupting pregnancy after implantation. **Steriods.** 18 : 731-739.

Nassr, N. et al. 1977. Bioavailability study with 2 different levonorgestrel-containing drugs in women. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.** 35(3) : 123-127.

Pakarinene, P. ; Lahteenmaki, P. ; and Rutanen, E.M. 1999. The effect of intrauterine and oral levenorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone-

binding globulin, insulin and insulin-like growth factor binding protein-1. Acta Obstet Scand. 78 : 423-428.

Pearlman, M.D. ; and Tintinalli, J.E. 1998. **Emergency care of the woman**. United States of America : McGraw-Hill.

Piaggio, G. ; Hertzen, H.V. ; Grimes, D.A. ; and Van Look, P.F.A. 1999. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. LANCET. 353(27) : 721.

Pidgen, A. 1996. Bioeqavalence and generic precribing : and industrial view. J Pharm Pharmacol. 48 : 11-16.

Piyachatnrawat, P. ; Glinsukon, T. ; and Peugricha, P. 1982. Postcoital antifertility effect of piperine. **Contraception**. 26 : 625-632.

Sanchez-Borrego, R. ; and Balasch, J. 1996. Ethinyl oestradiol plus di-norgestrel or levonorgestrel in the Yuzpe method for post-coital contraception : Results of an observational study. **Human Reproduction**. 11(11) : 2449-2453.

Shah, V.P. et al. 1996. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. **Phamaceutical Research**. 13 (11) : 1590-1594.

Shargel, L. and Yu, A. 1998. **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. 4th ed. United States of America : Appleton & Lange.

Sheehan, K.L. ; Casper, R.F. ; and Ven, S.S.C. 1982. Inductionfo luteolysis by luteinizing hormone releasing factor (LRF) agonist : Sensitivity, reproducibility and reversibility. **Fertility and Stenlity**. 37 : 209-212.

Shirly, B. and Bundren, J.C. 1995. Effects of levonogestrel on capacity of mouse oocytes for fertilization and development. **Contraception**. 51 : 209-214.

Shirley, B. ; Bundren, J.C. and Mckinney, S. 1995. Levonorgestrel as a postcoital contraceptive. **Contraception**. 52 : 277-281.

Stoklosa, M.J. ; and Ansel, H. 1996. **Pharmaceutical Calculations**. 10th ed. United States of America : Williams&Wilkins.

Tatro, D.S. 1999. **Drug interaction facts**. United States of America : Facts and Comparisons.

Van Der Spwy, Z.M. et al. 1983. Inhibition of 3-beta-hydroxy steroid dehydrogenase activity in first-trimester human pregnancy with trilostane and WIN 32729. **Clinical Endocrinology**. 19 : 521-532.

Van Santen, M.R.; and Haspels, A.A. 1981. Interception by postcoital IUD insertion. Contraception Delivery Systems. **Contraception**. 2 : 189-200.

Webb, A. 1999. Emergency contraception : is it time to change method **BMJ**. 318(6) : 342-343.

Weiner, E. ; Victor, A. ; and Johanccon. E.D.B. 1976. PLASMA LEVEUS FO d-norgestrel after oral administration. **Contraception**. 14(5) : 563-570.

Welling, P.G. ; Tse, F.L.S. ; and Dighe, S.V. 1991. **Pharmaceutical equivalence**. New York : Marcel Dekker.

Wong, S.L. et al. 1998. Effects of ABT-761, a novel 5-lipozygenase inhibitor, on the pharmacokinetics of a single dose of ethinyl estradiol and levonorgestrel in healthy female volunteers. **J Clin Pharmacol**. 38 : 642-648.

World Health Organization. Research Training in Human Reproduciton, Special Programme of Research and Development. 1998. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. **LANCET**. 352(8) : 428-433.

Yen, SS.C. ; Jaffe, R.B. ; and Barbieri, R.L. 1999. **Reproductive Endocrinology**. 4th ed. United States of America : W.B.Saunders.

Yuan, R. et al. 1999. In vitro metabolic interaction studies : experience of the Food and Drug Administration. **Contraception**. 66(1) : 9-15.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 24 ลักษณะทางกายภาพของอาสาสมัคร

อาสาสมัคร	เพศ	อายุ (ปี)	ส่วนสูง (เซนติเมตร)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)
1	หญิง	31	156	48
2	หญิง	40	148	53
3	หญิง	31	162	54
4	หญิง	30	161	50
5	หญิง	24	154	52.5
6	หญิง	38	150.5	46.5
7	หญิง	32	151	47
8	หญิง	29	163	53
9	หญิง	31	164	55.3
10	หญิง	30	152	48.5
11	หญิง	33	165	55
12	หญิง	37	165	60
X		32.17	157.63	51.9
SE		4.18	6.08	3.85
SD		4.37	6.35	4.02

หมายเหตุ ผลการตรวจร่างกายโดยแพทย์ พบว่าปกติทุกคน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 25 ประวัติทางสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยาของอาสาสมัคร

อาสาสมัคร	การตั้งครรภ์	การคลอด	รอบประจำเดือน	การคุมกำเนิด
1	2	2	Normal	ห่วงอนามัย
2	4	2	Normal	หลั่งภายนอก
3	1	1	Normal	-
4	0	0	Normal	ถุงยางอนามัย
5	1	1	Normal	-
6	2	1	Normal	-
7	1	1	Normal	-
8	0	0	Normal	-
9	2	1	Normal	-
10	0	0	Normal	-
11	0	0	Normal	-
12	3	2	Normal	-
X	1.33	0.92		
SE	1.23	0.76		
SD	1.30	0.79		

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 26 ผลการตรวจเลือดทางชีวเคมีของอาสาสมัคร

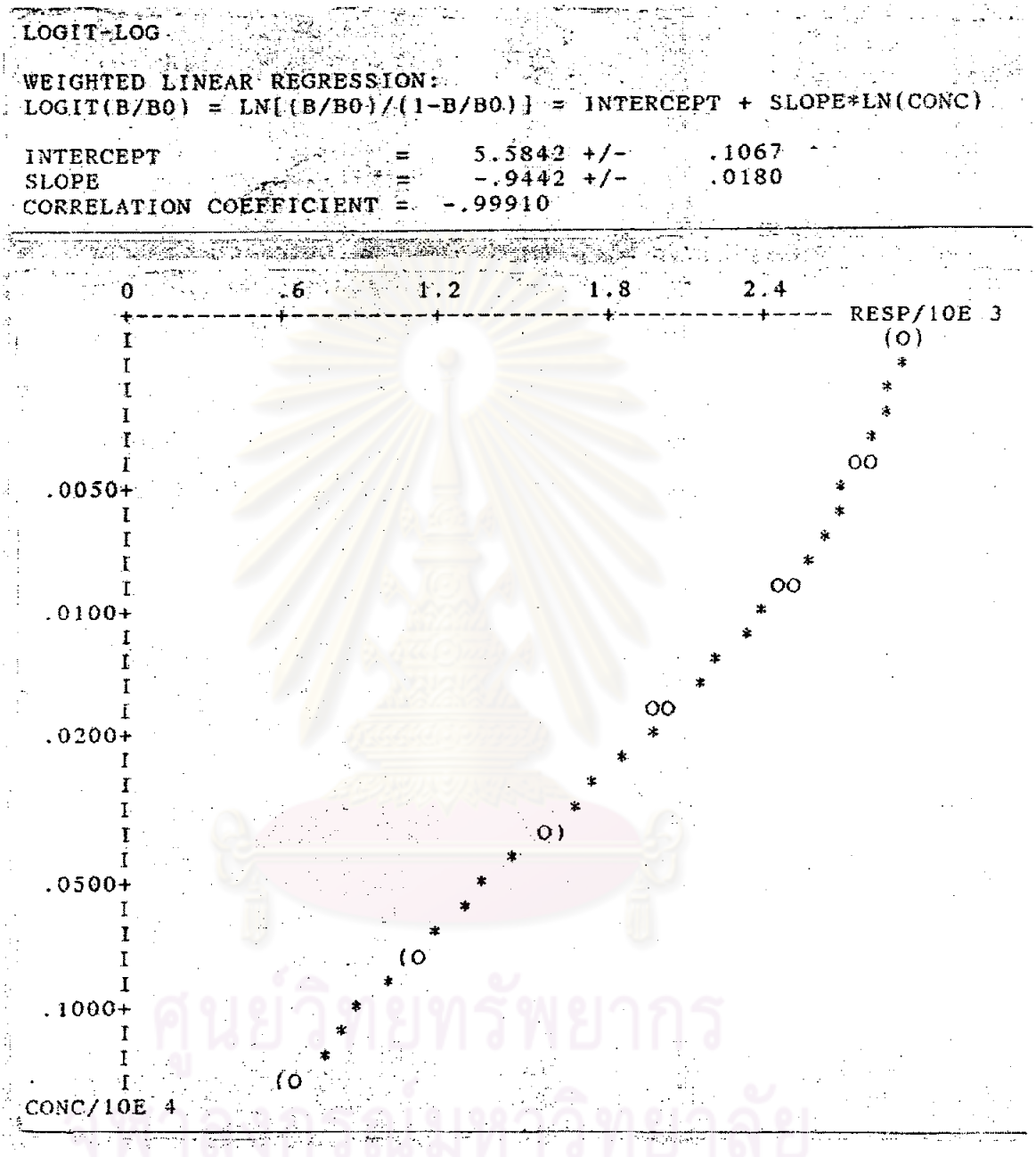
อาสาสมัคร	Hb	Hct	FBS	BUN	Cr	SGOT	SGPT	U/A (Alb)	U/A (Sug)
1	10.50	37.13	80	9	0.8	13	11	Neg	Normal
2	11.80	37.10	89	8	0.8	15	15	Neg	Normal
3	13.20	39.90	97	7	0.8	13	13	Neg	Normal
4	12.90	38.40	79	7	0.7	15	11	Neg	Normal
5	13.60	42.20	94	12	0.8	22	19	Neg	Normal
6	11.70	37.30	81	10	0.8	16	10	Neg	Normal
7	12.20	38.60	89	11	0.8	15	11	Neg	Normal
8	10.30	37.00	80	7	0.7	15	6	Neg	Normal
9	13.20	42.00	95	9	0.8	14	11	Neg	Normal
10	11.00	33.60	81	12	0.8	24	17	Neg	Normal
11	11.91	35.30	85	12	0.7	15	10	Neg	Normal
12	11.70	36.10	85	11	0.8	29	33	Neg	Normal

หมายเหตุ ค่าปกติ

1. Hb 14-18 g/dl
2. Hct 40-54 %
3. FBS 70-110 mg/dl
4. BUN 10-20 mg/dl
5. Cr 0.5-2.0 mg/dl
6. SGOT 0-38 U/L
7. SGPT 0-38 U/L
8. U/A –Alb negative

   --Sug normal

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 31 กราฟมาตรฐานของ Levonorgestrel

$$\text{logit} = \ln\left(Y/(1-Y)\right)$$

where $Y = (B-N) / (B0 - N)$

B = bound counts at a given dose

B0 = bound counts at zero dose

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การ Validate วิธีการวิเคราะห์

การหาค่าความถูกต้อง (% recovery)

$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{ความเข้มข้นที่วัดได้}}{\text{ความเข้มข้นที่ทราบ}} \times 100$$

โดยการเติม recovery tracer ลงไปกับซีรัมที่ต้องการสกัด แล้วนำมาวัดค่า recovery tracer ภายหลังจากสกัดเรียบร้อยแล้ว ซึ่งค่า % recovery ที่ได้อยู่ในช่วง 82-100%

การหาค่าความเที่ยงตรง (precision)

ทำการวิเคราะห์หาปริมาณ Levonorgestrel ในซีรัม 3 ความเข้มข้น โดยแต่ละความเข้มข้นทำ 3 ตัวอย่าง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย ค่าที่ใช้แสดงค่าความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์ คือ ค่าสัมประสิทธ์ความแปรปรวน (coefficient of variation, CV) คำนวณได้ดังนี้

$$\%CV = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100$$

%CV ที่ยอมรับได้ Intraday precision ไม่ควรเกิน 12%

Interday precision ไม่ควรเกิน 15%

ตารางที่ 27 แสดงค่าสัมประสิทธิ์ของการกระจายของ Intra-day precision (n=3)

ความเข้มข้นที่เตรียม (nmol/L)	ความเข้มข้นที่วัดได้		%cv
	X	SD	
15	16.38	1.07	6.53
50	48.50	4.56	9.40
90	84.68	3.64	4.30

ตารางที่ 28 แสดงค่าสัมประสิทธิ์ของการกระจายของ Interday precision (n=3) ทำ 3 วัน

ความเข้มข้นที่เตรียม (nmol/L)	ความเข้มข้นที่วัดได้		%cv
	X	SD	
15	16.68	2.15	12.89
50	48.87	5.07	10.82
90	92.98	9.94	10.69

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีการคำนวนหาค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ทางเภสัชจลศาสตร์

วิธีการค่า AUC

1. AUC_{0-t} ได้จาก tranpezoidal rule

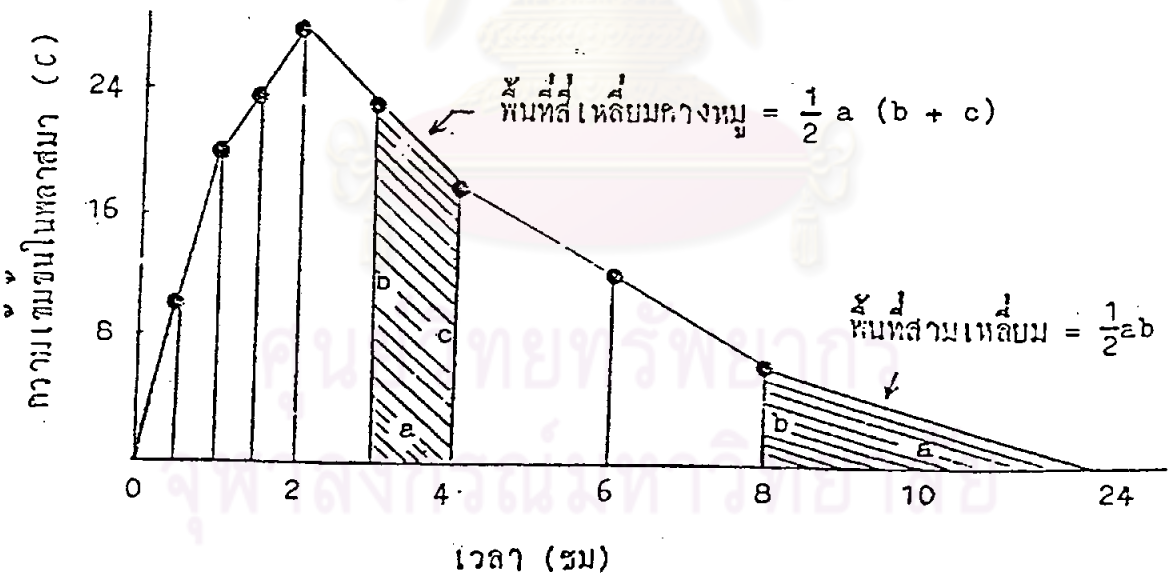
2. $AUC_{t-\infty}$ ได้จาก สมการ $C(t_n)$ /Ke

การคำนวณหา AUC จาก trapezoidal rule โดยใช้สูตรพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมูและพื้นที่สามเหลี่ยม โดยแบ่งพื้นที่ภายใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาออกเป็นส่วนๆ ที่พอเหมาะดังรูปที่ 32 ริมสุดสองด้านจะพื้นที่สามเหลี่ยม นำพื้นที่ทั้งหมดที่คำนวณได้ตั้งแต่เวลา t =0 และ t=n มารวมกันเป็นพื้นที่ภายใต้โค้งทั้งหมด มีหน่วยเป็นความเข้มข้น X เวลา

เมื่อให้ $C(0)$, $C(t_1)$, $C(t_{n-1})$ และ $C(t_n)$ เป็นความเข้มข้นที่เวลา 0, t_1, t_{n-1}, และ t_n ตามลำดับ

พื้นที่ทั้งหมด = $1/2\ \Delta t\ [\ C(0)+C(t_1)\ ]\ +\ 1/2\ \Delta t\ [\ C(t_1)+C(t_2)\ ]\ +\ .....$

$+\ 1/2\ \Delta t\ [\ C(t_{n-2})+C(t_{n-1})\ ]\ +\ 1/2\ \Delta t\ [\ C(t_{n-1})+C(t_n)\ ]$



รูปที่ 32 การหาพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา โดยใช้กฎพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมู

วิธีการหาค่า Cmax และ Tmax

สามารถหาได้จาก ค่าที่ได้จากการทดลองจริง หรือค่าที่เป็น Log transformed data

ภาคผนวก ง

การใช้สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. Analysis of Variance (ANOVA)
2. 90% Confidence Interval (Two One-Sided Test)

ตารางที่ 29 ANOVA สำหรับ Two way crossover design

Source of variation	df	Sum of squares	Mean squares	F_1	F_2
Total	23	SST	-	-	-
Sequences	1	SSQ	MSQ=SSQ/1	MSQ/MSS	4.96
Subject (sequence)	10	SSS	MSS=SSS/10	MSS/MSE	2.98
Periods	1	SSP	MSP=SSP/1	MSP/MSE	4.96
Formulations	1	SSF	MSF=SSF/1	MSF/MSE	4.96
Error	10	SSE	MSE=SSE/10	-	-

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 30 การหาค่าตัวแปรต่าง ๆ สำหรับ ANOVA for Two way crossover design

Source of variation	df	Sum of squares*	Expected mean square
Sequence	1	$\frac{1}{2n_1n_2n}(n_2Y_{1..} - n_1Y_{2..})^2$	$\sigma_e^2 + 2\sigma_s^2 + \frac{2n_1n_2}{n}(\psi_1 - \psi_2)^2$
Subject (seq)	n−2	$\frac{1}{2}\left\{\sum_{j=1}^{n_1} Y_{1j.}^2 + \sum_{j=1}^{n_2} Y_{2j.}^2 - \frac{Y_{1..}^2}{n_1} - \frac{Y_{2..}^2}{n_2}\right\}$	$\sigma_e^2 + 2\sigma_s^2$
Treatment	1	$\frac{1}{2n_1n_2n}(n_2G_1 - n_1G_2)^2$	$\sigma_e^2 + \frac{2n_1n_2}{n}(\varphi_1 - \varphi_2)^2$
Period	1	$\frac{1}{2n_1n_2n}(n_2G_1 + n_1G_2)^2$	$\sigma_e^2 + \frac{2n_1n_2}{n}(\pi_1 - \pi_2)^2$
Error	n−2	$\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{2}\left\{\left\{\sum_{j=1}^{n_i}(Y_{ij1} - Y_{ij2})^2\right\} - \frac{(Y_{i.1} - Y_{i.2})^2}{n_i}\right\}$	σ_e^2

* $G_1 = Y_{1.1} - Y_{1.2}$; $G_2 = Y_{2.1} - Y_{2.2}$; $n = n_1 + n_2$

Y_{ijk} = the observation for the j^{th} subject within the i^{th} sequence at period k

μ = overall mean

ζ_{ij} = the effect of the j^{th} subject within the i^{th} sequence, which for the sake of testing hypotheses we assume to be a normally distributed random variable with mean 0 and variance σ_s^2

φ_l = the direct effect of the lth drug

$\lambda_{l'}$ = $\begin{cases} 0 \text{ for period 1} \\ \text{the residual effect of the } l'^{th} \text{ drug for period 2} \end{cases}$

e_{ijk} = the random fluctuation which is normally distributed with mean 0 and variance σ_e^2, and is independent of ζ_{ij}

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สูตรคำนวณ 90% Confidence Interval

$$90\%\,CI = \left[\left\{\frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R}{\bar{X}_R} \pm \frac{t_{0.1,\nu} S}{\bar{X}_R}\right\} + 1\right] \times 100$$

where ; X_i = mean observed response with formulation i, i = T, R (where T and R denote the test and reference formulations)

S = standard error of the difference in formulation means using The mean square error obtained from the analysis of variance

ν = degree of freedom for error

เกณฑ์การตัดสินชีวสมมูล

สำหรับข้อมูลปกติ 90% CI ของผลต่างค่าเฉลี่ย C_{max} และ AUC = 80-120%

สำหรับข้อมูล Log transformed 90% CI ของผลต่างค่าเฉลี่ย C_{max} และ AUC = 80-125 %

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียน

นางสาวอรวรรณ กิจควร เกิดวันที่ 4 มีนาคม พ.ศ. 2517 ที่อำเภอวัฒนานคร จังหวัดสระแก้ว สำเร็จการศึกษาปริญญาตรี พยาบาลศาสตรบัณฑิต จากคณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลในปีการศึกษา 2538 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา) ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพ.ศ.2541

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย