

บทที่ 4

ผลการทดลอง

1. การวิเคราะห์หาความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา

การวิเคราะห์หา metformin ในพลาสมาโดยวิธี high performance liquid chromatography โดยใช้ UV detector เป็นตัวตรวจวัด พบว่ามีความไวในการวัดสูง (sensitivity) ระดับต่ำสุดของ metformin ที่จะวัดได้ (limit of detection) คือ 0.125 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และมีความเที่ยงตรง (precision) ในการวิเคราะห์สูง แสดงค่าเป็น %coefficient of variation (%CV) โดยการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกันมีค่า 3.312 % และการวิเคราะห์ระหว่างวันมีค่า 6.088 % มีความแม่นยำ (accuracy) แสดงเป็น % recovery เท่ากับ 100.17 % ใช้เวลาวิเคราะห์ 16 นาที ภาพที่ 9 แสดงโครมาโตแกรมของ blank plasma ที่มี internal standard (phenformin) และ โครมาโตแกรมของ metformin ใน plasma ที่มี internal standard (phenformin) retention time ของ metformin ประมาณ 7.5-8 นาที และ retention time ของ internal standard ประมาณ 13.5-14 นาที ตามลำดับ (ดังแสดงในภาคผนวก ข)

2. อาการทางคลินิก

จากการศึกษาโดยให้อาสาสมัครรับประทานยา metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ไม่พบว่าอาสาสมัครเกิดอาการข้างเคียง อาการไม่พึงประสงค์ หรืออาการที่บ่งถึงความเป็นพิษ หลังได้รับยาในอาสาสมัครทั้ง 12 คน ที่เข้าร่วมการทดลอง

3. ระดับยา Metformin ในพลาสมา

เมื่ออาสาสมัครได้รับยา metformin ขนาด 500 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด ครั้งเดียว พบว่าระดับยาในแต่ละคนแตกต่างกัน ดังตารางที่ 3 ถึง 4 แสดงข้อมูลค่าความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัคร 12 คน โดยแยกแต่ละตำรับ คือ A และ B และกราฟรูปที่ 10 ถึง 21 แสดงความเข้มข้นของยา metformin ที่เวลาต่างๆ ในอาสาสมัครแต่ละคน

4. การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์

จากข้อมูลความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัคร จำนวน 12 คนและกราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ในอาสาสมัคร แต่ละคน มีแนวโน้มที่น่าจะเป็น two compartment open model รวมทั้งจากการวิเคราะห์ ด้วยโปรแกรม MK model ข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาในเลือดกับเวลาเข้าได้กับ two compartment open model (ดังแสดงภาพในภาคผนวก ง.)

4.1 ความเข้มข้นสูงสุดของ Metformin ในพลาสมา (Cmax)

เปรียบเทียบความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ของแต่ละ บริษัทจากตารางที่ 5 พบว่าค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดของยา metformin ในพลาสมาของยา A และ B คือ 2.3228 ± 0.634 และ 2.4209 ± 0.497 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ และ ค่า Cmax ที่ได้นี้เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ ANOVA แบบ two way cross over พบว่าค่า Cmax ของยาแต่ละตำรับแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

4.2 เวลาที่ความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุด (Tmax)

จากกราฟความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ (กราฟรูปที่ 10 ถึง 21) จะได้ค่าเฉลี่ย Tmax ของยา A และ B คือ 1.958 ± 0.810 และ 1.916 ± 0.557 ชั่วโมง ตามลำดับ (ตารางที่ 6) เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ unpaired Student's t-test พบว่า Tmax ของยาในแต่ละตำรับแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

4.3 พื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมากับเวลา (AUC_{0-∞})

พื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมากับเวลาที่ 0 ถึง ∞ จากตารางที่ 7 ได้ค่าเฉลี่ย AUC_{0-∞} ของยา metformin จากบริษัท A และ บริษัท B คือ 10.615 ± 2.49 และ 11.380 ± 2.47 ไมโครกรัม. ชั่วโมง/ มิลลิลิตร ตามลำดับเปรียบเทียบ โดยการ plot กราฟจากข้อมูลติระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (กราฟรูปที่ 22) เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ ANOVA แบบ two way cross over พบว่าค่าเฉลี่ย AUC_{0-∞} ของยาแต่ละตำรับแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

4.4 ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมยา (K_a)

จากข้อมูลของระดับยา metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ คำนวณหาค่า K_a โดยโปรแกรม MK model ได้ค่าเฉลี่ย K_a ของยา metformin ยา A และยา B คือ 1.238 ± 0.55 และ 1.088 ± 0.36 ชั่วโมง⁻¹ ตามลำดับ (ตารางที่ 8) เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ unpaired Student's t – test พบว่า K_a ของยา metformin แต่ละตำรับแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

4.5 ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา (K_{el})

จากข้อมูลของระดับยา metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ คำนวณหาค่า K_{el} โดยโปรแกรม MK model ได้ค่าเฉลี่ยของยา metformin ยา A และยา B คือ 0.247 ± 0.068 และ 0.226 ± 0.068 ชั่วโมง⁻¹ ตามลำดับ (ตารางที่ 9) เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ unpaired Student's t – test พบว่า K_{el} ของยา metformin แต่ละตำรับแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

4.6 ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$)

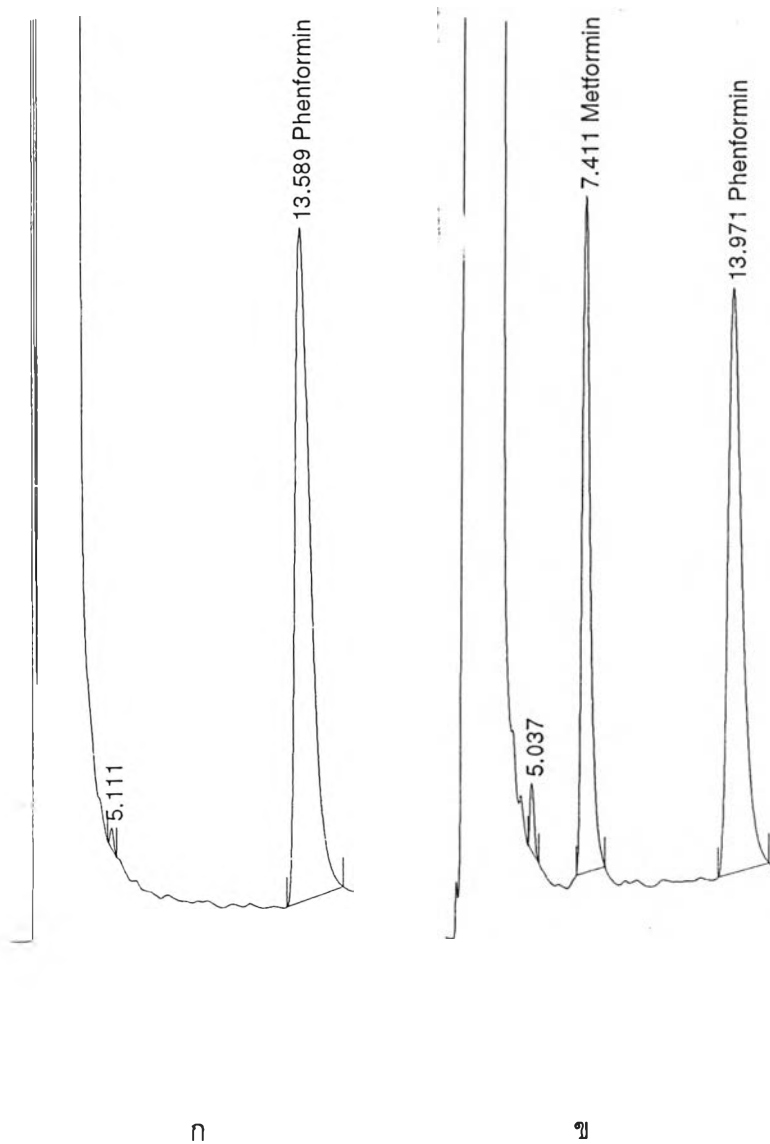
ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) หาได้จากสูตร $t_{1/2} = 0.639 / K_{el}$ แสดงค่าดังตารางที่ 10 ได้ค่า $t_{1/2}$ เฉลี่ยของยา metformin ยา A และยา B คือ 3.096 ± 1.2 และ 3.442 ± 1.43 ชั่วโมง ตามลำดับ เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ unpaired Student's t – test พบว่า $t_{1/2}$ ของยา metformin แต่ละตำรับแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

4.7 ค่าปริมาตรการกระจายตัว (V_d)

ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา metformin แสดงดังตารางที่ 11 ค่าที่วิเคราะห์ได้หลังจากได้รับยา metformin ยา A และยา B คือ 7.02 ± 2.22 และ 6.53 ± 1.54 ลิตร/กิโลกรัม ตามลำดับ เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ unpaired Student's t – test พบว่าค่าเฉลี่ย V_d ของยา metformin แต่ละตำรับแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

4.8 ปริมาตรของเลือดที่ขจัดยาในเวลา 1 หน่วย (CL) แสดงดังตารางที่ 12 ค่าที่วิเคราะห์ได้หลังจากได้รับยา metformin ยา A และยา B คือ 97.94 ± 19.60 และ 91.88

± 22.50 มิลลิลิตร/นาที่ ตามลำดับ เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ unpaired Student's t-test พบว่าค่าเฉลี่ย CL ของยา metformin แต่ละตำรับแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)



รูปที่ 9 แสดง chromatogram ของ metformin และ internal standard (phenformin)

- ก. blank plasma ที่มี internal standard (phenformin)
- ข. peak metformin ในพลาสมา และ internal standard (phenformin)

อาสาสมัครคนที่	ความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา(ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)										
	เวลา (ชม.)										
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	5	8	10	24
1	0	0.886	1.913	1.416	1.735	2.105	1.648	1.365	0.463	0.299	Nd
2	0	2.543	3.531	2.967	2.485	2.323	2.114	1.139	0.456	0.336	Nd
3	0	0.981	1.230	1.188	1.192	1.322	1.312	0.730	0.475	0.273	0.095
4	0	1.858	2.024	1.749	1.864	1.768	1.486	0.567	0.309	0.235	Nd
5	0	1.985	2.302	2.342	1.959	1.628	1.367	0.800	0.428	0.189	Nd
6	0	0.577	1.124	1.059	1.167	1.339	1.342	0.831	0.495	0.330	Nd
7	0	1.471	1.470	1.779	2.155	1.853	1.402	0.658	0.273	0.135	Nd
8	0	1.011	2.355	2.271	1.976	1.928	1.993	1.013	0.434	0.239	Nd
9	0	1.294	1.182	1.347	1.258	1.932	2.225	1.015	0.398	0.245	Nd
10	0	1.186	2.945	2.076	1.724	1.119	1.315	0.556	0.385	0.259	Nd
11	0	1.605	2.003	2.482	2.568	2.932	1.690	1.036	0.464	0.232	Nd
12	0	1.052	1.664	2.421	2.578	2.591	2.173	1.331	0.600	0.441	0.096
\bar{X}	0	1.371	1.978	1.925	1.889	1.903	1.675	0.922	0.432	0.268	0.078
SE	0	0.176	0.211	0.172	0.146	0.154	0.103	0.079	0.025	0.022	0.010
SD	0	0.551	0.731	0.595	0.507	0.532	0.362	0.268	0.085	0.078	0.037

ตารางที่ 3 ความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยา metformin ตำรับ A ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

Nd = ไม่สามารถวัดหาระดับยาในเลือดได้ (Not detectable)

อาสาสมัครคนที่	ความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา(ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)										
	เวลา (ชม.)										
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	5	8	10	24
1	0	1.288	1.777	1.863	2.470	2.606	2.356	1.285	0.855	0.589	Nd
2	0	0.768	1.575	1.618	1.933	1.564	1.291	0.645	0.291	0.213	Nd
3	0	2.074	2.556	2.535	2.713	2.640	2.533	0.672	0.293	0.286	Nd
4	0	1.570	2.333	2.394	2.413	2.099	1.579	0.912	0.430	0.310	Nd
5	0	1.507	1.750	1.899	1.856	1.809	1.698	1.056	0.447	0.282	Nd
6	0	0.566	0.935	1.029	1.774	1.815	1.396	0.683	0.390	0.228	Nd
7	0	1.721	2.010	2.749	2.378	1.376	1.384	0.521	0.261	0.168	Nd
8	0	1.371	1.496	1.543	1.329	1.354	1.189	0.611	0.370	0.229	0.108
9	0	0.792	1.219	1.294	1.527	2.486	2.979	1.553	0.494	0.253	0.136
10	0	2.407	3.053	2.689	2.422	2.266	1.921	1.087	0.558	0.409	Nd
11	0	2.200	2.252	2.210	2.584	2.353	1.757	0.834	0.355	0.208	0.064
12	0	0.722	1.416	2.153	2.335	2.759	2.530	1.593	0.603	0.436	Nd
\bar{X}	0	1.141	1.865	1.998	2.144	2.094	1.884	0.954	0.446	0.301	0.025
SE	0	0.178	0.166	0.159	0.128	0.144	0.168	0.105	0.047	0.034	0.013
SD	0	0.616	0.603	0.553	0.444	0.500	0.582	0.366	0.166	0.120	0.049

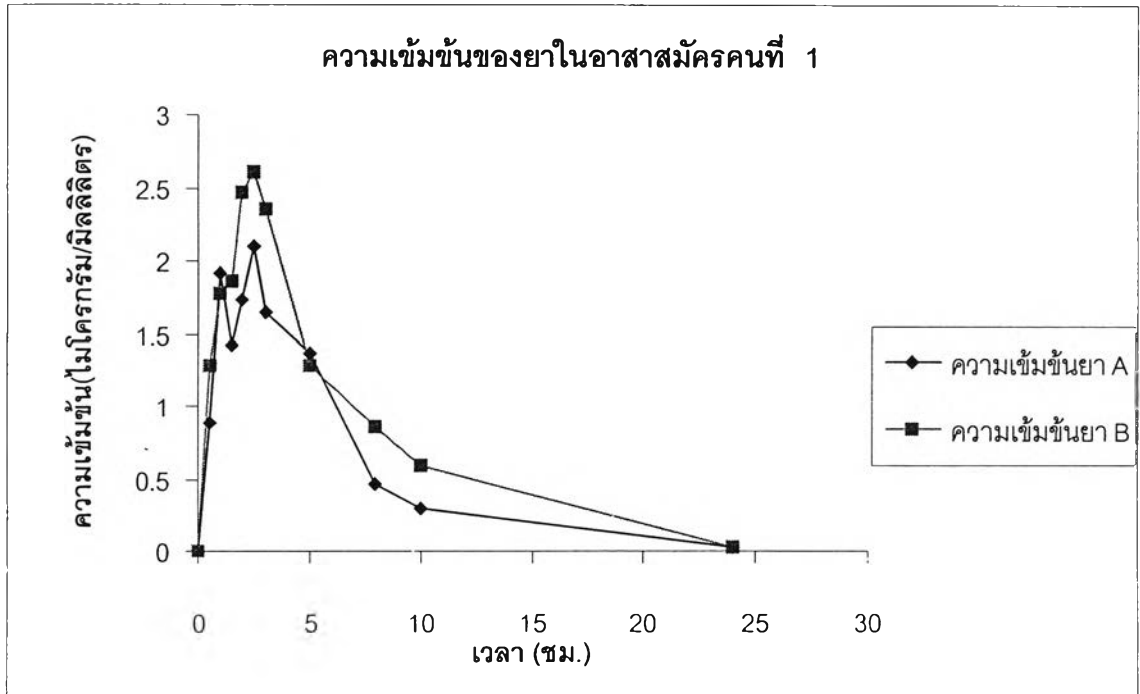
ตารางที่ 4 ความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยา metformin ต่ำรับ B ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

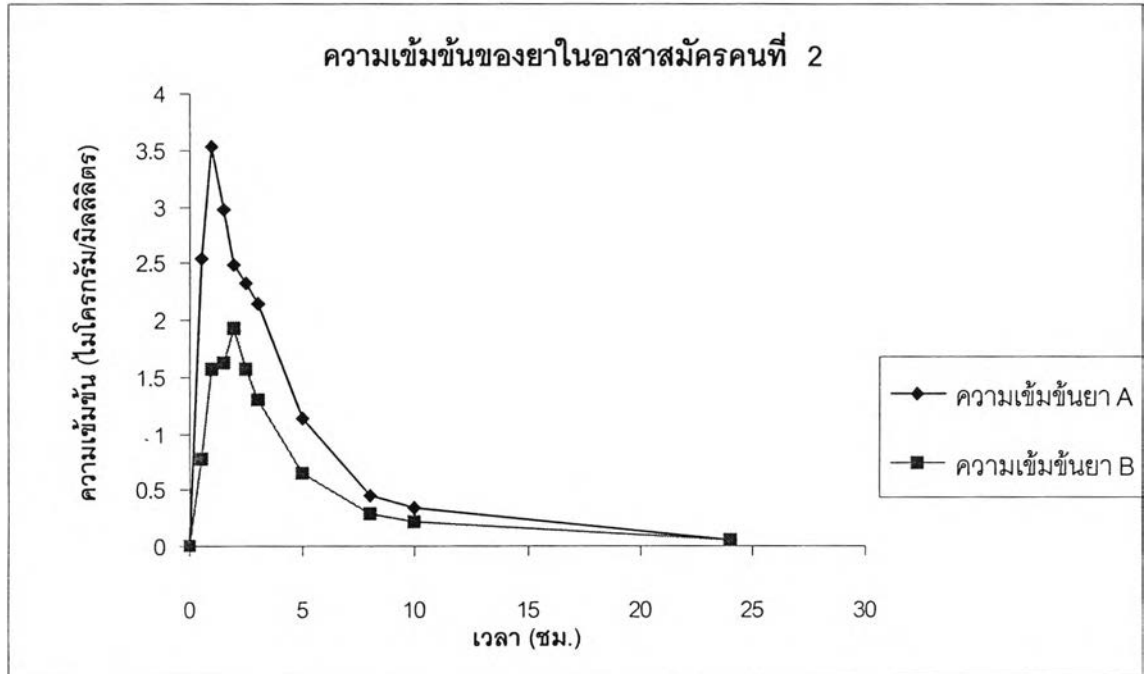
SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

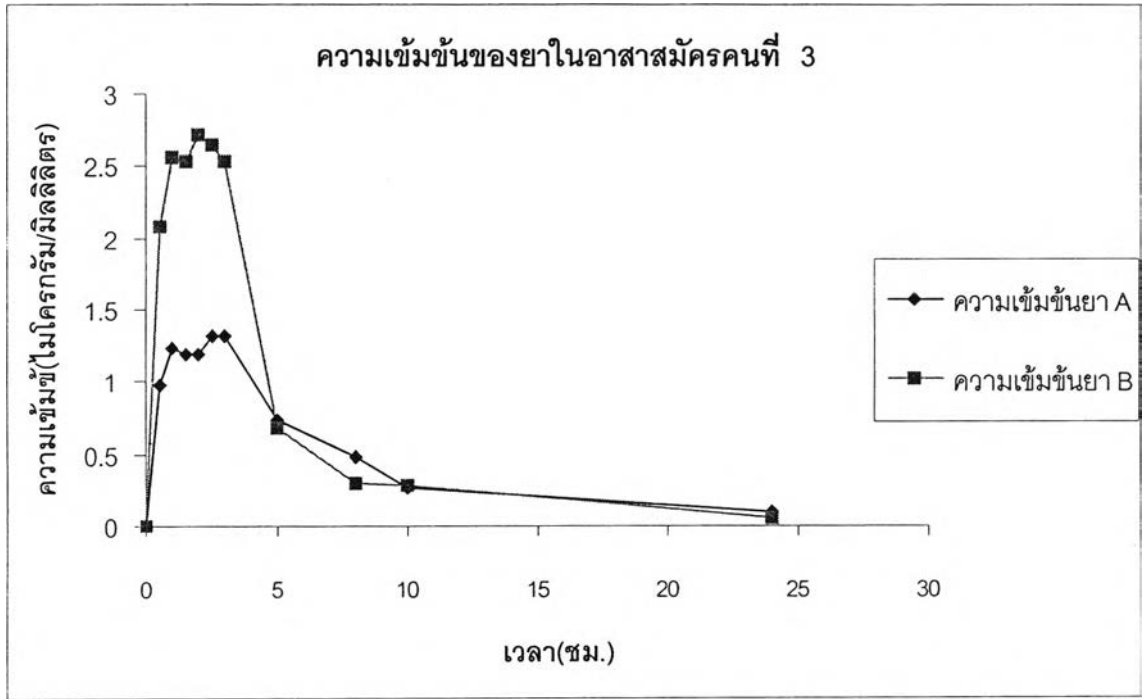
Nd = ไม่สามารถวัดหาระดับยาในเลือดได้ (Not detectable)



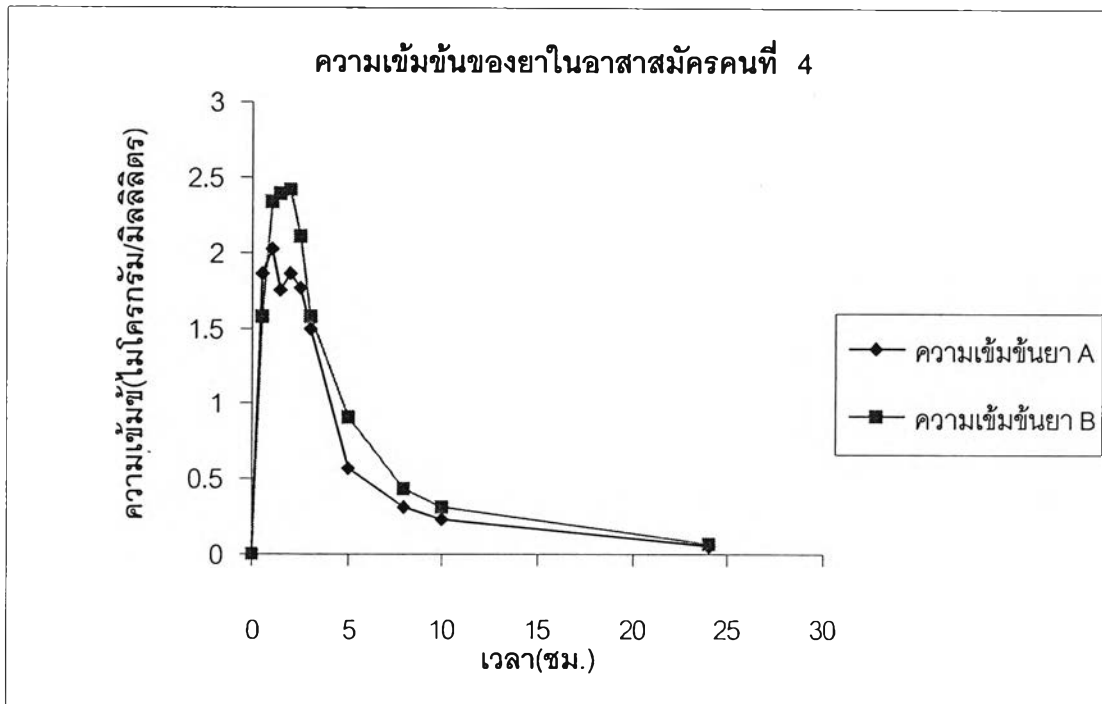
รูปที่ 10 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 1



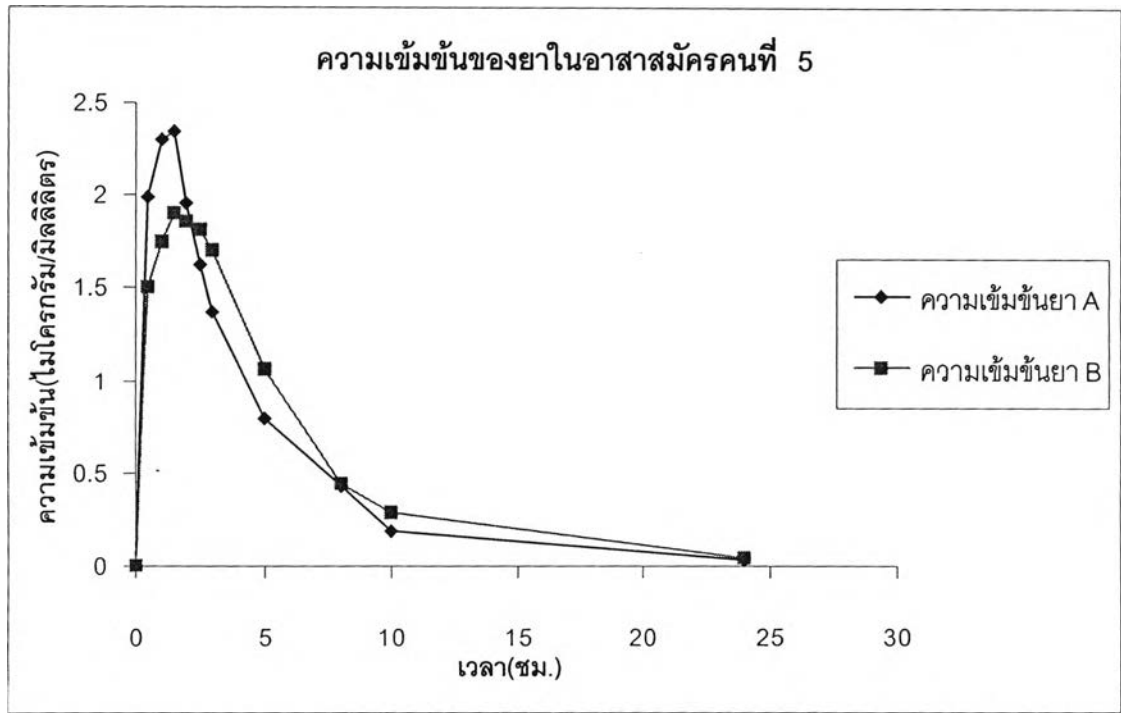
รูปที่ 11 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 2



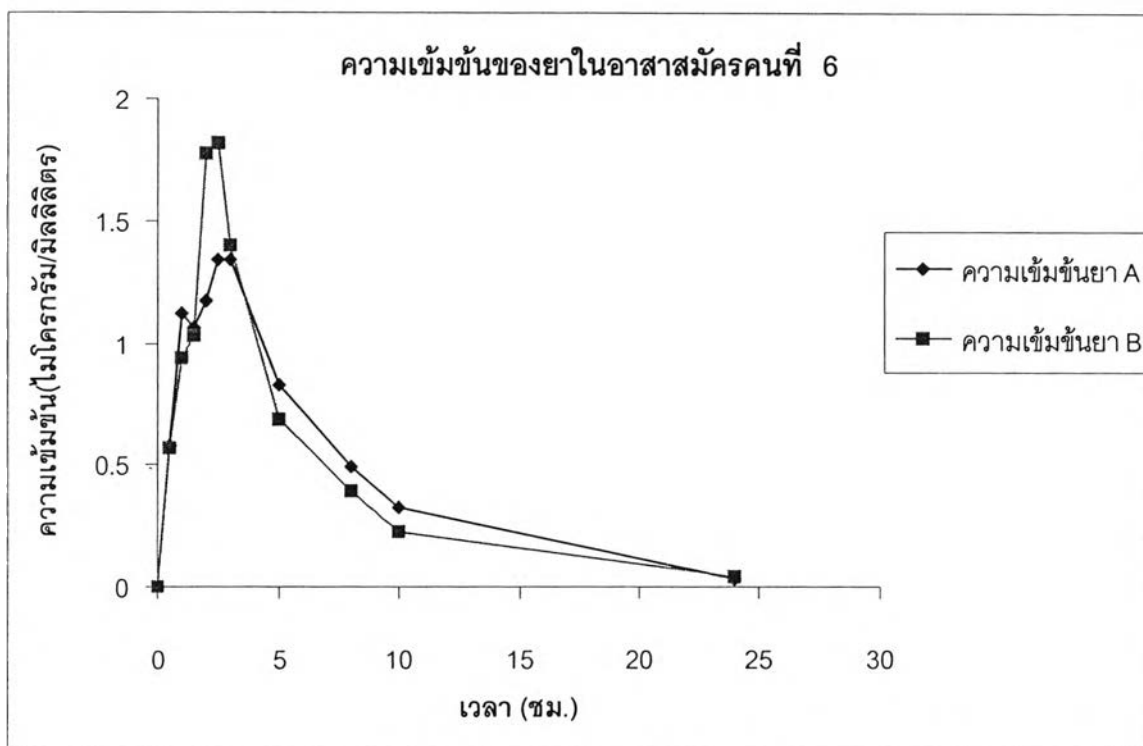
รูปที่ 12 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 3



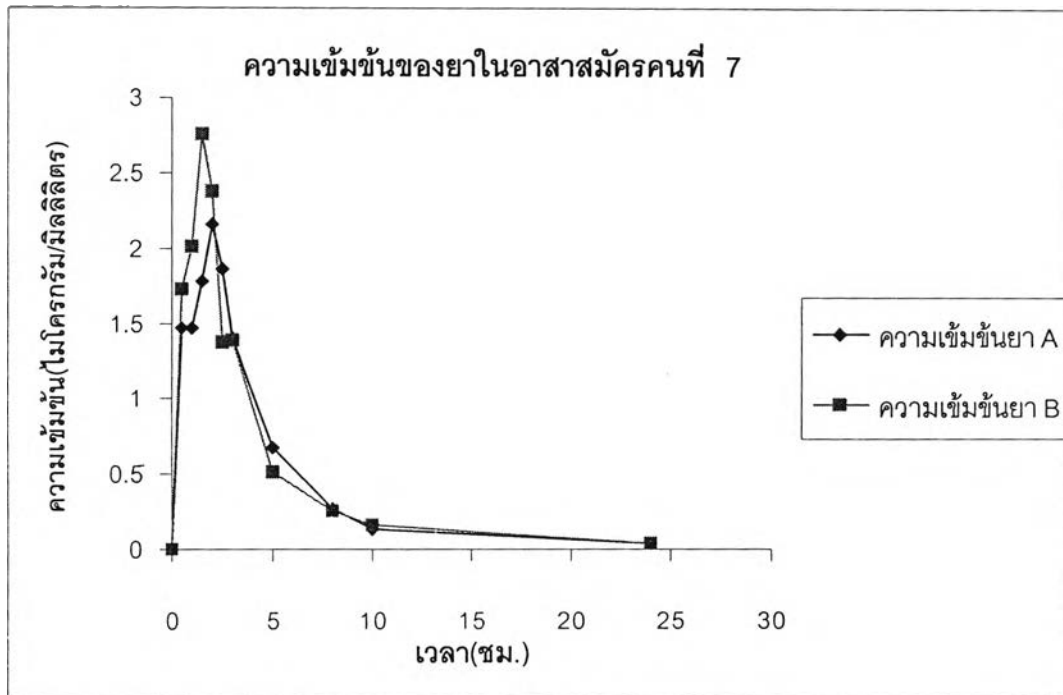
รูปที่ 13 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 4



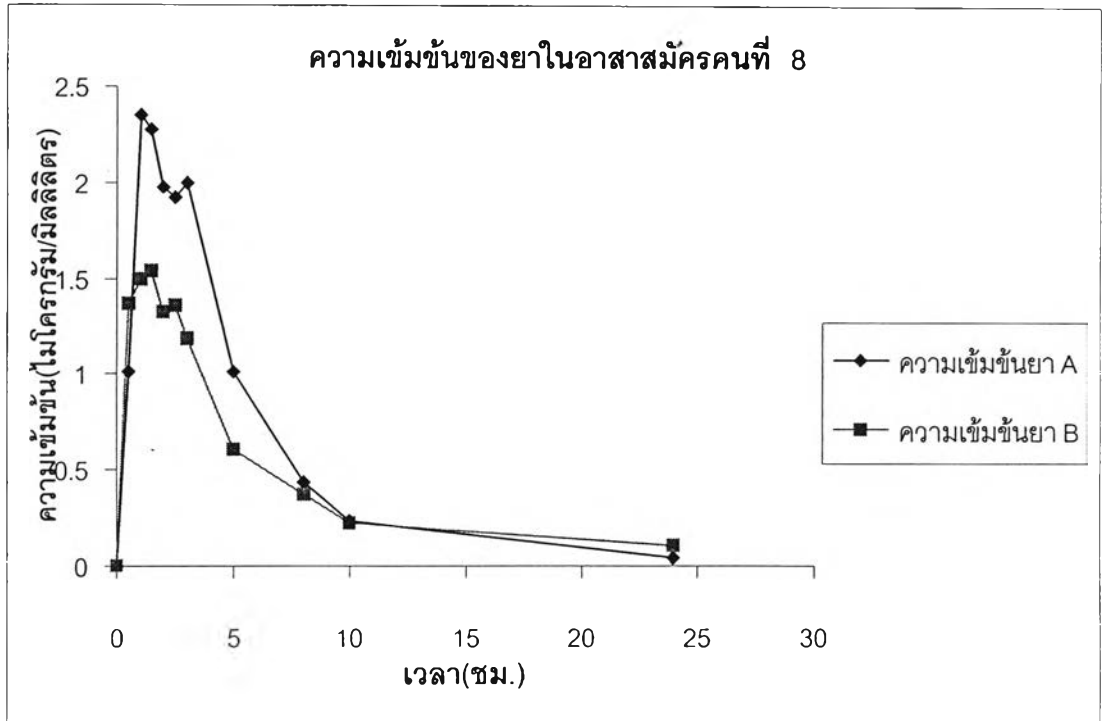
รูปที่ 14 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 5



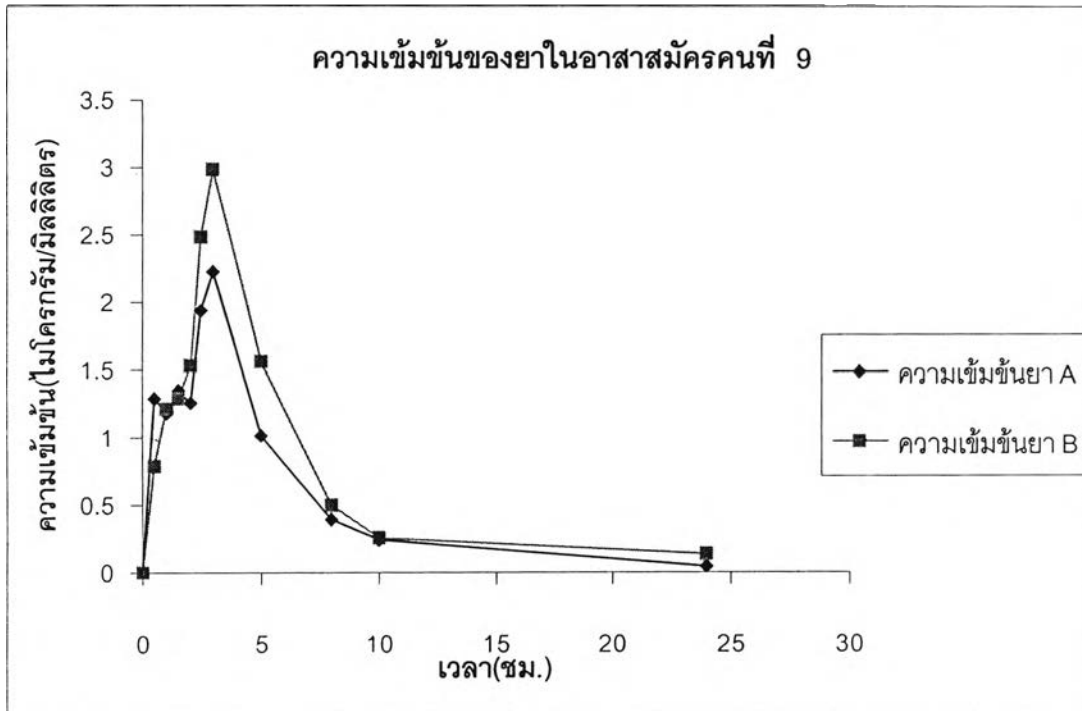
รูปที่ 15 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 6



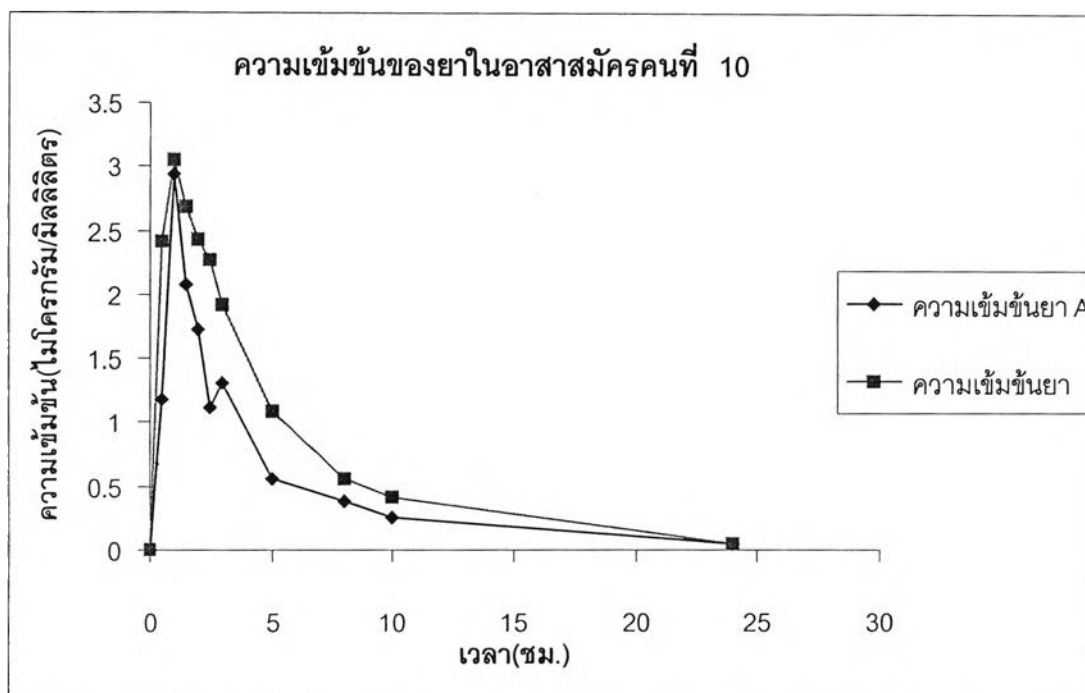
รูปที่ 16 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 7



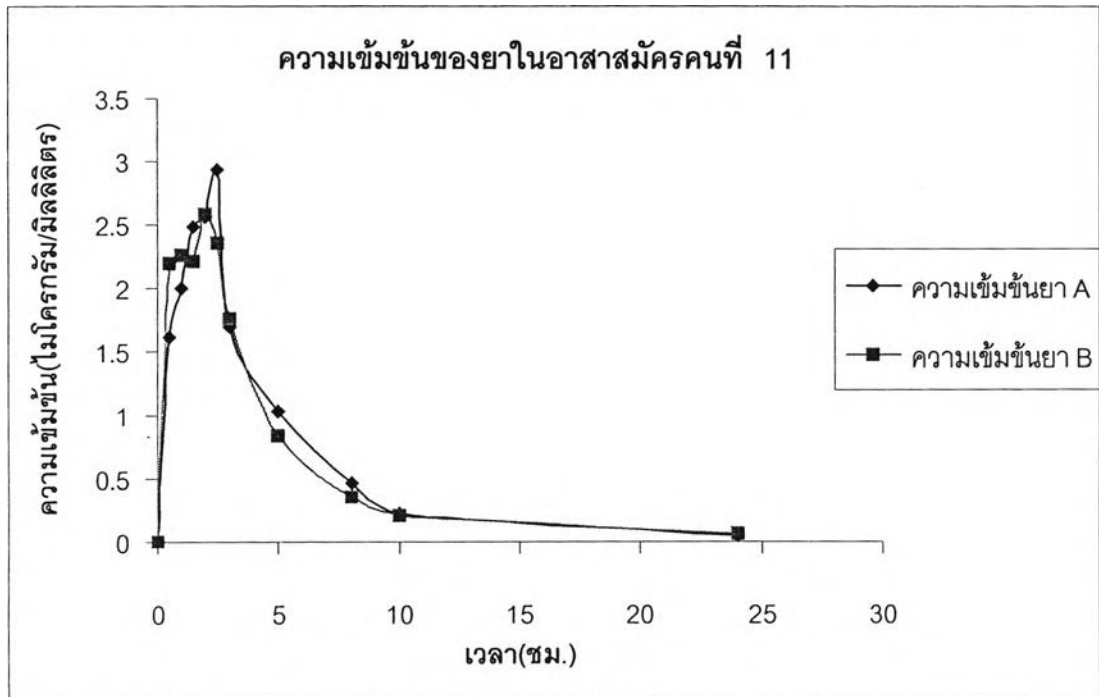
รูปที่ 17 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 8



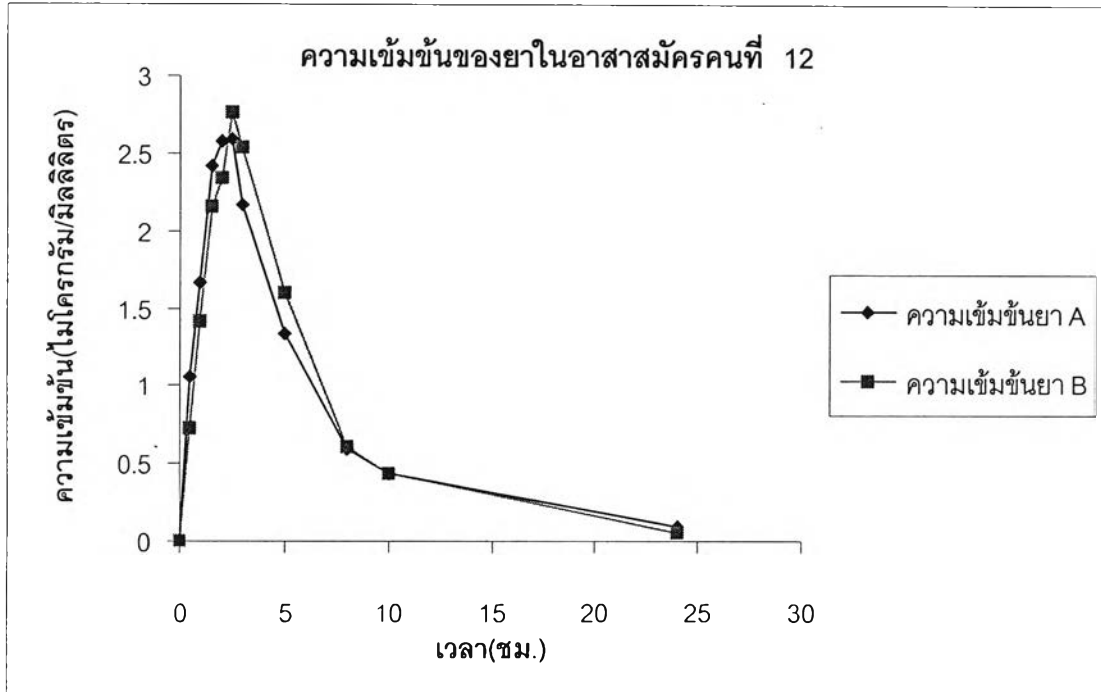
รูปที่ 18 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 9



รูปที่ 19 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ จากการให้ ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 10



รูปที่ 20 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 11



รูปที่ 21 กราฟแสดงความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมา ที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 12

อาสาสมัครคนที่	ความเข้มข้นสูงสุดของ metformin ในพลาสมา Cmax (ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร)	
	A	B
1	2.105	2.607
2	3.531	1.933
3	1.323	2.713
4	2.024	2.413
5	2.343	1.899
6	1.342	1.815
7	2.155	2.750
8	2.355	1.544
9	2.225	2.979
10	2.946	3.054
11	2.932	2.585
12	2.592	2.760
\bar{X}	2.323	2.421
SE	0.183	0.144
SD	0.635	0.498

ตารางที่ 5 แสดงความเข้มข้นสูงสุดของยา metformin (Cmax) ในพลาสมาหลังจากให้ยา metformin ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) แก่อาสาสมัคร 12 คน

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัคร คนที่	เวลาที่ความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมาสูงสุด Tmax (ชม.)	
	A	B
1	2.5	2.5
2	1.0	2.0
3	2.5	2.0
4	1.0	2.0
5	1.5	1.5
6	3.0	2.5
7	2.0	1.5
8	1.0	1.5
9	3.0	3.0
10	1.0	1.0
11	2.5	2.0
12	2.5	1.5
\bar{X}	1.96	1.92
SE	0.23	0.05
SD	0.81	0.56

ตารางที่ 6 แสดงเวลาที่ความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมาสูงสุด (Tmax) หลังจากให้ยา metformin ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) แก่อาสาสมัคร 12 คน

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัคร คนที่	AUC _{0-∞} (ไมโครกรัม.ชั่วโมง/ มิลลิลิตร)	
	A	B
1	12.970	18.154
2	19.136	10.658
3	10.014	17.184
4	12.719	15.271
5	13.695	13.409
6	9.987	9.677
7	11.593	13.143
8	14.049	10.477
9	11.719	13.368
10	12.810	18.588
11	15.761	15.408
12	16.687	16.232
\bar{X}	13.428	14.297
SE	0.778	0.869
SD	2.696	3.010

ตารางที่ 7 แสดงพื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมาตั้งแต่เวลา 0 ถึง ∞ ชม. (AUC_{0-∞}) ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) แก่อาสาสมัคร 12 คน

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัคร คนที่	Ka (ชม ⁻¹)	
	A	B
1	0.8	0.8
2	2.0	1.0
3	0.8	1.0
4	2.0	1.0
5	1.34	1.34
6	1.0	1.34
7	0.67	0.8
8	2.0	1.34
9	0.67	0.67
10	2.0	2.0
11	0.8	1.0
12	0.8	0.8
\bar{X}	1.24	1.09
SE	0.17	0.11
SD	0.0.59	0.36

ตารางที่ 8 แสดงค่าคงที่อัตราเร็วของการดูดซึมยา (Ka) ยา metformin หลังจากให้ยา metformin 2 ตำรับ (A,B) ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัคร คนที่	K_{el} (ชม^{-1})	
	A	B
1	0.26	0.19
2	0.27	0.27
3	0.11	0.32
4	0.27	0.25
5	0.27	0.25
6	0.34	0.29
7	0.19	0.26
8	0.29	0.10
9	0.29	0.13
10	0.21	0.23
11	0.31	0.14
12	0.14	0.26
\bar{X}	0.25	0.23
SE	0.02	0.02
SD	0.07	0.07

ตารางที่ 9 แสดง ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา (K_{el}) ของยา metformin หลังจากให้ยา metformin 2 ตำรับ (A,B) ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัคร คนที่	t _{1/2} (ชม.)	
	A	B
1	2.64	3.54
2	2.56	2.57
3	5.98	2.14
4	2.54	2.75
5	2.55	2.71
6	2.04	2.38
7	3.61	2.62
8	2.41	6.82
9	2.33	5.23
10	3.33	3.01
11	2.24	4.84
12	4.93	2.68
\bar{X}	3.09	3.44
SE	0.35	0.41
SD	1.21	1.43

ตารางที่ 10 แสดงค่าครึ่งชีวิต t_{1/2} ของยา metformin หลังจากให้ยา metformin 2 ตำรับ (A,B) ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัคร คนที่	Vd(ลิตร/กิโลกรัม)	
	A	B
1	7.02	5.79
2	4.28	7.82
3	11.43	5.57
4	7.46	6.26
5	6.45	7.96
6	7.01	5.49
7	11.26	8.33
8	6.41	9.79
9	6.79	5.07
10	5.13	4.95
11	5.15	5.85
12	5.83	5.48
\bar{X}	7.02	6.53
SE	0.64	0.44
SD	2.22	1.54

ตารางที่ 11 แสดงค่าคงที่อัตราเร็วการกระจาย (Vd) ของยา metformin หลังจากให้ยา metformin 2 ตำรับ (A,B) ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัคร คนที่	CL (มิลลิตร/นาที)	
	A	B
1	93.31	72.87
2	73.98	129.07
3	91.14	85.77
4	114.60	91.88
5	100.70	96.34
6	118.39	114.13
7	127.62	132.02
8	91.98	91.41
9	102.49	62.66
10	115.92	75.94
11	85.67	76.23
12	59.56	74.24
\bar{X}	97.94	91.88
SE	5.66	6.49
SD	19.60	22.50

ตารางที่ 12 ปริมาตรของเลือดที่ขจัดยาในเวลา 1 หน่วย (CL) ของยา metformin หลัง
จากให้ยา metformin 2 ตำรับ (A,B) ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

ตำรับ	Cmax μg/ml	Tmax hr	AUC _{0-∞} μg.hr/ml	Ka hr ⁻¹	Kel hr ⁻¹	t _{1/2} hr	Vd L/kg	CL ml/min
A	2.322	1.958	13.428	1.238	0.247	3.090	7.02	97.94
B	2.420	1.961	14.297	1.088	0.226	3.436	6.53	91.88
$\bar{X} \pm SD$	2.37± 0.06	1.97± 0.02	13.862± 2.853	1.16± 0.10	0.23± 0.01	3.26± 0.24	6.77 ± 1.88	94.91± 21.05
90%CI	89-125	-	105.3 - 107.5	-	-	-	-	-
t-test	-	0.885	-	0.461	0.463	0.528	0.539	0.489
นัยสำคัญ ทางสถิติ	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
% difference	-	2.11	-	-	-	-	-	-

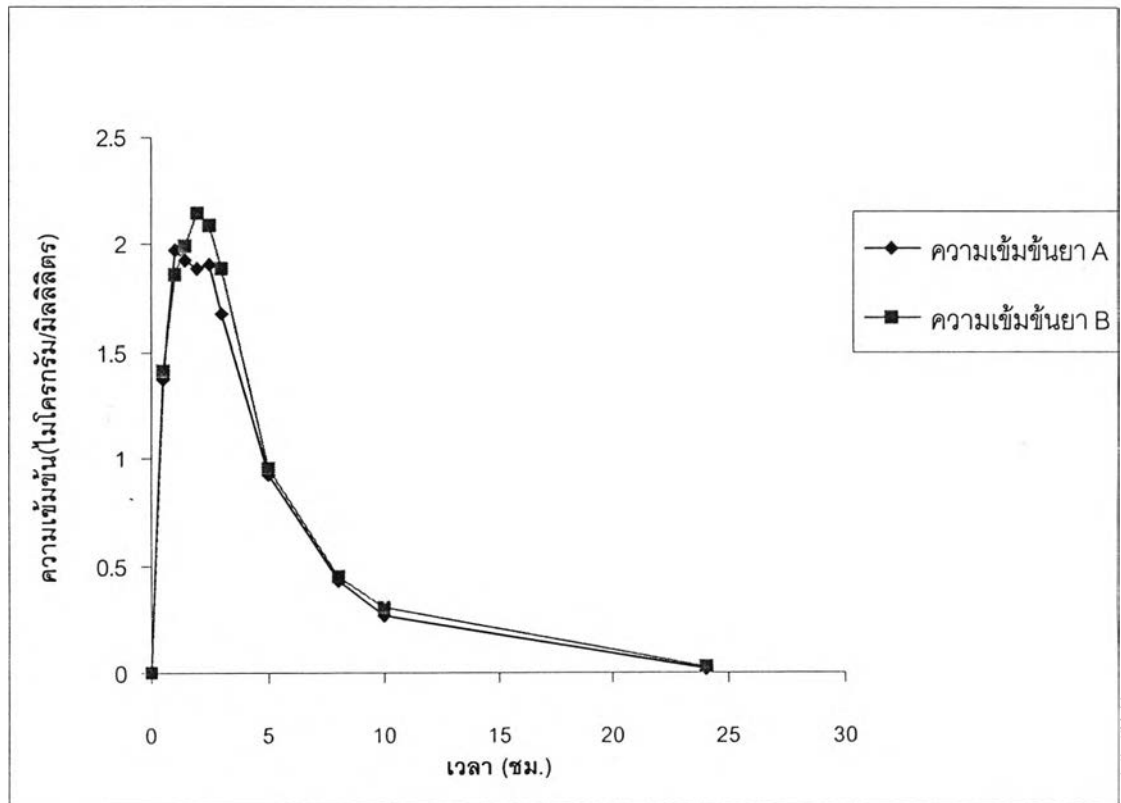
ตารางที่ 13 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา metformin ทั้ง 2 ตำรับ หลังจากให้ยา metformin ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน แสดงค่าเป็น $\bar{X} \pm SD$ ($P > 0.05$)

Source of variation	df	Sum of squares	Mean squares	F _c	F _t
Total	23	1.53			
Sequences	1	0.22	0.22	2.82	4.96
Subject	10	0.78	0.078	1.65	2.98
Periods	1	0.033	0.033	0.70	4.96
Formulations	1	0.025	0.025	0.53	4.96
Error	10	0.472	0.047		

ตารางที่ 14 เปรียบเทียบความเข้มข้นสูงสุด (Cmax) ของยา metformin ทั้ง 2 ตำรับ โดยใช้ Analysis of variance for two way cross over design ($p>0.05$) (ข้อมูลเป็น log-tranformed)

Source of variation	df	Sum of squares	Mean squares	F _c	F _t
Total	23	0.975			
Sequences	1	0.018	0.018	0.40	4.96
Subject	10	0.450	0.045	0.957	2.98
Periods	1	0.001	0.001	0.021	4.96
Formulations	1	0.021	0.021	0.446	4.96
Error	10	0.470	0.047		

ตารางที่ 15 เปรียบเทียบพื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมากับเวลา ($AUC_{0-\infty}$) ทั้ง 2 ตำรับ โดยใช้ Analysis of variance for two way cross over design ($p>0.05$) (ข้อมูลเป็น log-tranformed)



รูปที่ 22 เปรียบเทียบลักษณะกราฟค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ทั้ง 2 ตำรับ หลังจากได้ยาเม็ด metformin 500 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน