

การเปรียบเทียบชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาแอมมอกซิซิลลิน รูปแบบที่แตกต่างกันในสุนัข

ศรัณญา พัวพลเทพ* อำนวย พัวพลเทพ กาญจนนา อิมศิลป์
นฤมล กลางแก้ว และนภสร เผ่าชูศักดิ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

*ผู้รับผิดชอบบทความ; โทร 0-2579-7537, E-mail: fvetsys@ku.ac.th, aaey2000@yahoo.com

Received 21 March 2013; received in revised form 22 April 2013; accepted 1 May 2013

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาแอมมอกซิซิลลินที่มีรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกัน 4 รูปแบบคือ ยาน้ำแขวนตะกอน ยาแคปซูล ยาเม็ดและยาผงที่แกะจากแคปซูล ด้วยขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวในสุนัขโดยการป้อนให้กินโดยตรง และทำการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดเดียวกันสำหรับการหาชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาทำการวิเคราะห์ยาแอมมอกซิซิลลินในเลือดโดยวิธีทางจุลชีววิทยา และคำนวณค่าพารามิเตอร์ที่สำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาโดยใช้โปรแกรม PK Solutions 2.0x พบว่า ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลามีลักษณะเป็น Two-compartment pharmacokinetic model จากการศึกษาวิจัยพบว่าภายหลังจากฉีดเข้าหลอดเลือดดำค่าครึ่งชีวิตของยา (elimination half life; $t_{1/2\beta}$) ค่าอัตราการกระจายตัวของยา (volume of distribution; Vd_{area}) และอัตราเร็วในการขับออกของยา (elimination rate constant) เท่ากับ 2.33 ± 0.64 ชั่วโมง 1.2 ± 0.14 ลิตรต่อกิโลกรัม และ 0.36 ± 0.09 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัมตามลำดับ ในขณะที่การให้ยาในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ยาแคปซูล ยาเม็ด และยาผงโดยการป้อนให้กินโดยตรงในขนาดยาเดียวกันนั้นไม่มีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาแอมมอกซิซิลลินในพลาสมา (C_{max}) และค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของยามีค่าเท่ากับ 20.27 ± 4.28 , 14.88 ± 2.29 , 14.27 ± 3.16 และ 7.68 ± 1.11 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ 96.23 ± 5.15 , 75.76 ± 6.39 , 57.81 ± 7.41 และ 46.50 ± 4.88 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ จากค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาที่บ่งชี้ถึงอัตราและปริมาณการดูดซึมของยาแสดงให้เห็นว่า ยาน้ำแขวนตะกอนจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดเมื่อให้ยาโดยการกินได้ดีกว่ายาในรูปแบบผลิตภัณฑ์อื่นที่นำมาศึกษา จากผลการทดลองสรุปได้ว่าสามารถให้ผลิตภัณฑ์ยาแอมมอกซิซิลลินทั้ง 4 รูปแบบในสุนัขโดยการกินยาในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง

คำสำคัญ: แอมมอกซิซิลลิน เภสัชจลนศาสตร์ ชีวปริมาณออกฤทธิ์ สุนัข

บทนำ

แอมม็อกซิซิลลิน (amoxicillin; AMX) เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่มเพนนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง สามารถทำลายเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) ทั้งแกรมบวกและแกรมลบได้หลายชนิด เช่น เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกกลุ่ม Streptococci และ Staphylococci และเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. และ *Nisseria* spp. เป็นต้น (Plumb, 2004) ซึ่งความสามารถในการออกฤทธิ์ทำลายจุลชีพของยาแอมม็อกซิซิลลินนั้นจะขึ้นกับระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดที่มีค่าสูงกว่าระดับความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อจุลชีพได้ (minimum inhibitory concentration; MIC) สัมพันธ์กับเชื้อจุลชีพหรือที่เรียกคุณสมบัติของยาลักษณะนี้ว่า time-dependent activity (Drusano, 2004; McKellar *et al.*, 2004) ในทางสัตวแพทย์มีรายงานการให้ยาแอมม็อกซิซิลลินอย่างแพร่หลายทั้งในสัตว์เลี้ยงและสัตว์เศรษฐกิจเพื่อรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินอาหาร ตลอดจนการติดเชื้อบริเวณผิวหนัง (Francis *et al.*, 1978; Abreu, 2003; Kaur *et al.*, 2011) โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์แบคทีเรีย ทำให้รูปร่างของเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลง และเกิดการสลายตัวในที่สุด (Kaur *et al.*, 2011; Wildpro, 2011) ยาแอมม็อกซิซิลลินมีความทนต่อกรดและถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดยที่อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ซึ่งค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของยาเมื่อให้โดยการกินในคนและสุนัขจะอยู่ในช่วงระหว่าง 75 ถึง 80 เปอร์เซ็นต์ (Küng and Wanner, 1994; Painthaud *et al.*, 1992) จึงสะดวกและนิยมให้ยานี้โดยการกิน (Chesa-Jiménez *et al.*, 1994) รูปแบบผลิตภัณฑ์ยาแอมม็อกซิซิลลินที่มีใช้ในสัตว์เลี้ยงในปัจจุบันนั้นมีด้วยกันหลายรูปแบบเช่น ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาน้ำแขวนตะกอน เป็นต้น (Plumb, 2011) ทั้งนี้ปัญหาหนึ่งที่พบจากการให้ยาโดยการป้อนให้กินโดยตรงในสัตว์เลี้ยงคือ การที่เจ้าของไม่สามารถให้ยาแก่สัตว์ได้ ส่งผลต่อประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาจากการที่ระดับของยาในร่างกายต่ำกว่า MIC ทำให้การรักษาล้มเหลวและเกิดปัญหาเชื้อคือยาตามมา ดังนั้นการกำหนดขนาดยาและการเลือกรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยา อย่างไรก็ตาม ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแอมม็อกซิซิลลินที่มีรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาที่แตกต่างกันในสุนัขนั้นยังคงมีอยู่อย่างจำกัด

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแอมม็อกซิซิลลินที่มีรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาที่แตกต่างกัน 4 แบบคือ ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาน้ำแขวนตะกอน และยาผงที่แกะจากแคปซูล เพื่อให้ได้ข้อมูลการดูดซึมยา การกระจายตัว ตลอดจนการขับถ่ายของยา ซึ่งจะเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาเลือกรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาที่เหมาะสมและก่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา อีกทั้งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกเพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อการรักษาต่อไป

อุปกรณ์และวิธีการทดลอง

สัตว์ทดลอง

สุนัขพันธุ์ผสม อายุระหว่าง 2-3 ปี น้ำหนักตัวระหว่าง 13-18 กิโลกรัม จำนวน 25 ตัว ซึ่งมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง ไม่มีโรค และไม่มีประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพใดๆ ก่อนการศึกษาวิจัยเป็นเวลาอย่างน้อย 21 วัน โดยสุนัขทั้งหมดอยู่ภายใต้การดูแลของคณะเทคนิคการสัตวแพทย์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ภายใต้จริยบรรณการใช้สัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ แห่งมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

ยาที่ทำการศึกษา

ทำการศึกษายาแอมมอกซิซิลลิน โดยการสุ่มเลือกผลิตภัณฑ์ที่มีการใช้ในคลินิกและมีรูปแบบผลิตภัณฑ์แตกต่างกัน 4 รูปแบบ โดยแบ่งสุนัขทดลองเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 5 ตัว กลุ่มที่ 1, 2, 3 และ 4 ได้รับยาแอมมอกซิซิลลินรูปยาน้ำแขวนตะกอน ยาแคปซูล ยาเม็ด และยาผงที่แกะจากแคปซูล โดยการป้อนให้กินโดยตรงตามลำดับ สำหรับสุนัขทดลองกลุ่มที่ 5 ได้รับยาแอมมอกซิซิลลินรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ขนาดของยาที่สุนัขทดลองทุกกลุ่มได้รับคือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว

การเก็บตัวอย่าง

ทำการเก็บตัวอย่างเลือดโดยใช้เฮพารินเป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดจากเส้นเลือดดำที่บริเวณขาหน้า (cephalic vein) ตามระยะเวลาต่างๆ คือ 0, 5, 15, 30 นาที และ 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 22, 30, 34, 48 และ 72 ชั่วโมง แล้วนำตัวอย่างเลือดที่ได้นำมาปั่น ด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงความเร็วสูง (3,500 รอบต่อนาที) นาน 15 นาที เพื่อแยกเก็บพลาสมา จากนั้นจึงนำพลาสมาไปเก็บรักษาที่อุณหภูมิ -20°C เพื่อรอการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณของยาต่อไป

การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างและข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์

ทำการตรวจวิเคราะห์ยาแอมมอกซิซิลลินในพลาสมา โดยประยุกต์วิธีทางจุลชีววิทยา (microbiological assay) ที่รายงานโดย Limpoka (1992) ซึ่งที่ใช้คือ *Micrococcus luteus* (ATCC 9341) ปริมาณค่าสุดที่ตรวจได้ในพลาสมา (limit of detection; LOD) คือ 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร นำข้อมูลปริมาณความเข้มข้นของยาในแต่ละตัวอย่างมาวิเคราะห์และคำนวณหาพารามิเตอร์ที่สำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแอมมอกซิซิลลินรูปแบบผลิตภัณฑ์ต่างๆ ที่ทำการศึกษาโดยใช้โปรแกรม PK Solutions 2.0x

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลนำเสนอในรูปแบบของค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) ทำการเปรียบเทียบค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ระหว่างกลุ่มของสุนัขที่ได้รับรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาที่แตกต่างกันโดยใช้ One-way ANOVA test (Tukey's HSD test) โดยใช้โปรแกรม GraphPad Prism version 5.0 (GraphPad Software, Inc. CA, USA) และกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลนำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) ทำการเปรียบเทียบค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ระหว่างกลุ่มของสุนัขที่ได้รับรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาที่ต่างกันโดยใช้ One-way ANOVA test (Tukey's HSD test) โดยใช้โปรแกรม GraphPad Prism version 5.0 (GraphPad Software, Inc. CA, USA) และกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการทดลอง

ผลการศึกษาระดับยาแอมมอกซิซิลลินที่ตรวจวิเคราะห์ในพลาสมา หลังจากให้ยาในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำพบว่าระดับยาในพลาสมาหลังฉีดยาทันที (C_p^0) ค่าครึ่งชีวิตของยา ค่าอัตราการกระจายตัวของยา และอัตราเร็วในการขับออกของยา ภายหลังจากฉีดเข้าหลอดเลือดดำเท่ากับ 23.2 ± 2.18 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร 2.33 ± 0.64 ชั่วโมง 1.2 ± 0.14 ลิตรต่อกิโลกรัม และ 0.36 ± 0.09 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัมตามลำดับ ในขณะที่การให้ยาในรูปแบบน้ำแขวนตะกอน ยาแคปซูล ยาเม็ด และยาผงโดยการป้อนให้กินโดยตรงในขนาดยาเดียวกันนั้นนั้นมีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาเท่ากับ 20.27 ± 4.28 , 14.27 ± 2.29 , 14.88 ± 3.16 และ 7.68 ± 1.11 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่เวลา 1, 1, 2 และ 2 ชั่วโมง โดยมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาเท่ากับ 96.23 ± 5.15 , 75.76 ± 6.39 , 57.81 ± 7.41 และ 46.50 ± 4.88 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ ซึ่งค่าพารามิเตอร์ที่สำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาและกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาแอมมอกซิซิลลินในพลาสมาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำและป้อนให้กินโดยตรง แสดงไว้ในตารางที่ 1 ตารางที่ 2 และรูปภาพที่ 1 ตามลำดับ

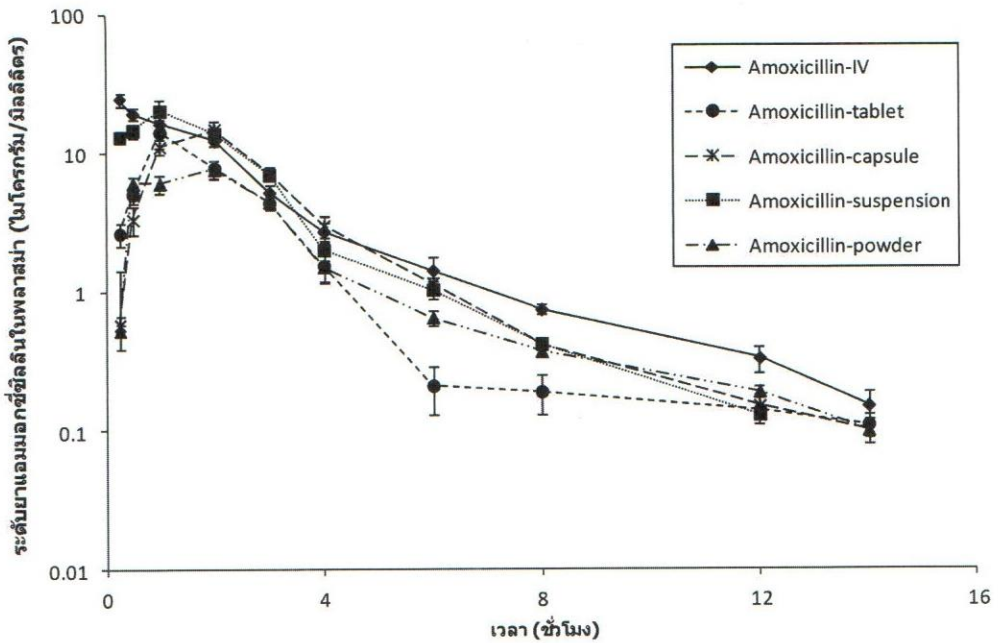
ตารางที่ 1 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (mean \pm SD) ของยาแอมมอกซิซิลลินภายหลังจากให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำด้วยขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัวในสุนัข (n=5)

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	ยาแอมมอกซิซิลลิน
C_p^0 ($\mu\text{g/ml}$)	23.20 ± 2.18
$t_{1/2\alpha}$ (h)	1.97 ± 0.51
$t_{1/2\beta}$ (h)	2.33 ± 0.64
Kel (h ⁻¹)	0.30 ± 0.10
Vd (area) (l/kg)	1.20 ± 0.14
Cl_B (l/h/kg)	0.36 ± 0.09

ตารางที่ 2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (mean ± SD) ของยาแอมม็อกซิซิลลินที่มีรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกันภายหลังการให้โดยการป้อนให้กิน โดยตรงด้วยขนาด 20 มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวในสุนัข (n=5)

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	รูปแบบผลิตภัณฑ์ยาแอมม็อกซิซิลลิน			
	ยาน้ำแขวนตะกอน	ยาแคปซูล	ยาเม็ด	ยาผงแกะจากแคปซูล
C _{max} (µg/ml)	20.27 ± 4.28 ^a	14.88 ± 2.29 ^b	14.27 ± 3.16 ^c	7.68 ± 1.11 ^d
T _{max} (h)	1.00	1.00	2.00	2.00
Oral bioavailability (%)	96.23 ± 5.15 ^a	75.76 ± 6.39 ^b	57.81 ± 7.41 ^c	46.50 ± 4.88 ^d

a, b, c, d ตัวอักษรยกที่แตกต่างกันภายในแถวแสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปภาพที่ 1 ความเข้มข้นเฉลี่ย (mean ± SD) ของยาแอมม็อกซิซิลลินในรูปแบบที่แตกต่างกันภายหลังการให้ผลิตภัณฑ์ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำและผลิตภัณฑ์ยากิน โดยการป้อนให้กิน โดยตรงในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวในสุนัข (n=5)



วิจารณ์และสรุป

ภายหลังการให้ผลิตภัณฑ์ยาฉีดแอมม็อกซิซิลลินเข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่ายามีลักษณะการขับถ่ายออกจากร่างกายซึ่งอธิบายได้ด้วย Two-compartment pharmacokinetic model โดยมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยา ค่าอัตราการกระจายตัวของยา และอัตราเร็วในการกำจัดยาเท่ากับ 2.33 ± 0.64 ชั่วโมง 1.2 ± 0.14 ลิตรต่อกิโลกรัม และ 0.36 ± 0.09 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัมตามลำดับ ส่วนการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการดูดซึมผลิตภัณฑ์ยาฉีดแอมม็อกซิซิลลิน 4 รูปแบบที่แตกต่างกัน ได้แก่ ยาน้ำแขวนตะกอน ยาแคปซูล ยาเม็ด และยาผงที่แกะจากแคปซูล โดยการป้อนให้กินโดยตรงในขนาดเดียวกันนั้น พบว่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาแอมม็อกซิซิลลินในพลาสมาเท่ากับ 20.27 ± 4.28 , 14.88 ± 2.29 , 14.27 ± 3.16 และ 7.68 ± 1.11 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่เวลา 1, 1, 2 และ 2 ชั่วโมง และมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาเท่ากับ 96.23 ± 5.15 , 75.76 ± 6.39 , 57.81 ± 7.41 และ 46.50 ± 4.88 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ จากข้อมูลดังกล่าว แสดงให้เห็นว่ายาที่มีการดูดซึมที่ดีและขับถ่ายออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว โดยที่รูปแบบผลิตภัณฑ์ยาที่แตกต่างกันมีผลต่ออัตราการดูดซึมยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และสามารถเรียงลำดับรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาตามอัตราการดูดซึมยาจากมากไปน้อยได้ดังนี้ คือ ยาน้ำแขวนตะกอน ยาแคปซูล ยาเม็ด และยาผงแกะจากแคปซูล ตามลำดับ ซึ่งผลการทดลองนี้สอดคล้องกับรายงานต่างๆ ที่ระบุว่ารูปแบบผลิตภัณฑ์ยานั้นเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่ออัตราการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย (Kng and Wanner, 1994; Sun *et al.*, 2005) และจากผลการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่ายาที่ให้ในรูปแบบของเหลวจะมีการดูดซึมที่ดีกว่ายาในรูปแบบของแข็งซึ่งอาจเป็นผลมาจากตัวทำละลายยาที่ช่วยทำให้ตัวยาออกฤทธิ์สามารถละลายตัวได้มากขึ้น นอกจากนี้ผลการศึกษาายังแสดงให้เห็นว่า ไม่ควรทำให้รูปแบบผลิตภัณฑ์ยาเกิดการเปลี่ยนแปลงขณะนำไปใช้ เช่น แกะไขเฉพาะผงยาในแคปซูล เนื่องจากจะทำให้อัตราการดูดซึมยาและระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในร่างกายลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งจะส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาและการรักษาโรค นอกจากนี้ จากผลการทดลองสรุปได้ว่าสามารถให้ยาแอมม็อกซิซิลลินทั้ง 4 รูปแบบในสุนัขโดยการกินยาขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เพื่อให้ระดับของยาแอมม็อกซิซิลลินในพลาสมาคงอยู่ในเหนือระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ทั้งแกรมบวกและแกรมลบส่วนใหญ่ (minimal inhibitory concentration/MIC, 0.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) (Brander *et al.*, 1991) เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา

เอกสารอ้างอิง

- Brander G.C., Pugh D.M., Bywater R.J., Jenkins W.L., 1991.** Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics, 5th edn, Baillière Tindall, London. pp. 436-437.
- Chesa-Jiménez P., Peris J.S., Torres-Molina F., Granero L., 1994.** Low bioavailability of amoxicillin in rats as a consequence of presystemic degradation in the intestine. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*. 38: 842-847.
- Drusano G.L., 2004.** Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of “bug and drug”. *Nature Reviews Microbiology*. 2: 289-300.
- Francis M.E., Marshall A.B., Turner W.T., 1978.** Amoxycillin: clinical trials in dogs and cats. *Vet. Rec.* 102: 377-380.
- Kaur S.P., Rao R., Nanda. S., 2011.** Amoxicillin: A Broad Spectrum Antibiotic. *Int. J. Pharm Pharm Sci.* 3(3): 30-37.
- Küng K., Wanner M., 1994.** Bioavailability of different forms of amoxycillin administered orally to dogs. *The Veterinary Record*. 135: 552-554.
- Limpoka M., 1992.** Principle Pharmacokinetic in Animals. Charulsanitwong, Bangkok. 195 p.
- McKellar Q.A., Sanchez Bruni S.F., Jones D.G., 2004.** Pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships of antimicrobial agent drugs used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 27: 503-514.
- Painthaud G., Alván G., Dahl M.L., Grahnén A., Sjövall J., Svensson J.O., 1992.** Nonlinearity of amoxicillin absorption kinetics in human. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 42: 283-288.
- Pires de Abreu L.R., Ortiz R.M., de Castro S.C., Pedrazzoli J. Jr., 2003.** HPLC Determination of Amoxicillin Comparative Bioavailability in Healthy Volunteers after a Single Dose Administration. *J. Pharm Pharm Sci.* 6: 223-230.
- Plumb D.C., 2002.** Amoxicillin. *In Veterinary Drug Handbook*, 4th edn, Iowa State Press, Ames, IA, pp. 44-48.
- Plumb D.C., 2011.** Amoxicillin. *In Veterinary Drug Handbook*, 7th edn, Iowa State Press, Ames, IA, pp. 77-80.
- Sun J., Zhang T., Qiu F., Liu Y., Tang J., Huang H., He Z., 2005.** Impact of pharmaceutical dosage forms on the pharmacokinetics of roxithromycin in healthy human volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 55: 796-799.
- Wildpro., 2011.** Amoxycillin. Available Source:
<http://wildpro.twycrosszoo.org/s/00Chem/ChComplex/Amoxycillin.htm>.

Comparative on oral bioavailabilities of different formulations of amoxicillin in dogs

Saranya Poapolathep*, Amnart Poapolathep, Kanjana Imsilp,
Narumol Klangkaew and Napasorn Phaochoosak

Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Kasetsart University, Bangkok 10900, Thailand.

*Corresponding author; Tel. 0-2579-7537, E-mail: fvetsys@ku.ac.th, aaey2000@yahoo.com.

Received 21 March 2013; received in revised form 22 April 2013; accepted 1 May 2013

Abstract

The aim of the present study was to compare the bioavailability of 4 different oral formulations (suspension, capsule, tablet and powder from decapsulation) of amoxicillin (AMX) in dogs at a single dosage of 20 mg/kg body weight (bw). The same dosage of drug was also administered intravenously to experimental animals in order to determine drug's bioavailability. Plasma AMX level was measured using a microbiological assay. The pharmacokinetic parameters were calculated by a pharmacokinetic analysis program (PK Solutions 2.0X). AMX disposition fitted an open two-compartment pharmacokinetic model. The means of elimination half life ($t_{1/2\beta}$), volume of distribution ($V_{d_{area}}$) and body clearance (Cl_B) were 2.33 h, 1.2 l/kg and 0.36 l/h/kg, respectively, following i.v. administration. The maximal AMX plasma concentration (C_{max}) of suspension, capsule, tablet and powder was 20.27 ± 4.28 , 14.88 ± 2.29 , 14.27 ± 3.16 and 7.68 ± 1.11 $\mu\text{g/ml}$ with average bioavailabilities of 96.23%, 75.76%, 57.81% and 46.50%, respectively. After oral administration, the suspension preparation of AMX was absorbed more efficiently than other formulations indicated by its higher bioavailability. Based on the PK results, the dosage regimen of 20 mg/kg b.w. administered orally every 8 hours can be used for all investigated oral formulations.

Keywords: Amoxicillin, pharmacokinetic, bioavailability, dogs