

การศึกษาพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในแกะ

Disposition of Sulfamonomethoxine in sheep

I. นิตยาเข้าเส้นเลือด

I. Intravenous drug administration.

มาลินี ลัมโปคา*

M. Limpoka

พิบูล ไชยอนันต์***

P. Chai - anan

รุ่งเจริญ กาญจนมัย**

R. Kanchanomai

สมุห สิริเวฬุพันธ์***

S. Sirivejapandu

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
(Department of Pharmacology, Faculty of Vet. Med., Kasetsart University)

** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
(Department of Medicine, Faculty of Vet. Med., Kasetsart University)

*** ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
(Department of Surgery, Faculty of Vet. Med., Kasetsart University)

Abstract

The disposition of sulfamonomethoxine was studied in sheep following intravenous drug administration. Plasma samples were collected at specific times. The concentrations of the drug and acetyl metabolite in plasma were determined. The plasma data was fitted to a one compartment pharmacokinetic model, with a half - life of 1 hr 15 min. On the basis of this study, an IV dose of 40 mg/kg repeated at 2 hour interval is recommended in sheep in order to maintain the minimum effective concentration of 5 mg%.

คำนำ

การศึกษาพฤติกรรม (Disposition) ของยาแต่ละตัวในคนหรือสัตว์ เป็นการศึกษาถึงขบวนการดูดซึมของยา การกระจายตัวและการเปลี่ยนแปลงของยาใน

ร่างกาย ตลอดจนการขับถ่ายยาออกจากร่างกาย (Baggot, 1977) ศึกษาโดยในขั้นแรก ต้องมีวิธีที่จะแยกหรือสกัดเอายา รวมทั้งเมตาโบไลต์ของยาออกจากเลือดปัสสาวะ และ (ตลอดจนแยกออกได้) จากเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ (Limpoka, 1979) ขึ้นต่อไป เป็นการทดลองยาในสัตว์โดยเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะเป็นระยะ ๆ จนตรวจไม่พบยาในเลือดและปัสสาวะนั้น แล้วทำการวิเคราะห์ตรวจหาความเข้มข้นของยาจากตัวอย่าง ข้อมูลที่ได้สามารถนำมาคำนวณหาค่าของ parameters ต่าง ๆ ตลอดจนสร้าง model ขึ้น เพื่อใช้อธิบายพฤติกรรมของยาแต่ละตัวในสัตว์แต่ละชนิด นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้ยังใช้คำนวณหา Dosage Regimen สำหรับยาแต่ละตัว ซึ่งรวมทั้งขนาดของยาที่เหมาะสมและถูกต้อง วิธีใช้ที่ถูกต้อง ตลอดจนคำนวณหาความถี่ในการใช้ยาในสัตว์แต่ละชนิด (Gibaldi, 1977)

การทดลองนี้เป็นการศึกษาพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซินในแกะ หลังจากฉีดยาเข้าเส้นเลือดด้วยขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 40 มก./กก.

อุปกรณ์และวิธีการ

สัตว์ทดลองและการเก็บตัวอย่างเลือด

สัตว์ทดลองที่ใช้ คือ แกะตัวเมียสุขภาพสมบูรณ์ จำนวน 5 ตัว น้ำหนักโดยเฉลี่ย 15 - 25 กิโลกรัม

ก่อนให้ยาได้ทำการเจาะเลือดจาก jugular vein ตัวละ 10 มล. เพื่อใช้เป็น control โดยใช้ heparin 1% เป็น anticoagulant นำเลือดที่ได้ไปปั่นนาน 7 นาที แล้วใช้ pipette ดูดเอาชิ้น plasma เก็บใน screw capped tube แช่ตู้เย็นเพื่อทำการวิเคราะห์ต่อไป

ยาที่ใช้ในการศึกษา คือ sulfamonomethoxine 20% solution ในขนาด 40 มก./กก. ฉีดเข้าเส้นเลือดในแกะ 5 ตัว หลังให้ยาได้ทำการเจาะเลือดครั้งละ 5 มล. ตามระยะเวลาดังต่อไปนี้ 0, .5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24 ชั่วโมง หลังจากฉีดยาตัวอย่างเลือดทุกตัวอย่างนำไปปั่นทันที หลังเจาะแล้วเก็บเอาชิ้น plasma แช่ตู้เย็นเพื่อทำการวิเคราะห์หาตัวยาคือ

การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด

ตัวอย่างเลือดทุกตัวอย่าง ได้ทำการตรวจวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีน และเมตาโบไลต์ คือ อาซีติลซัลฟาโมโนเม็ททอกซีน โดยใช้วิธีที่ดัดแปลงจากรายงานของ Annino (1961)

ความเข้มข้นของยาและเมตาโบไลต์ ณ เวลาต่างๆ ได้นำมา plot บนกระดาษ semilog แล้วคำนวณหาค่าของ parameters จากรูปที่ได้ ตลอดจนจนสร้าง model ขึ้นเพื่อใช้อธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในแกะ

ผลและวิจารณ์

ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีน หลังจากฉีดยาเข้าเส้นเลือดในแกะ ได้รายงานไว้ในตารางที่ 1 (Table 1) จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด หลังจากให้ยาครึ่งชั่วโมงเท่ากับ 11.6 mg% ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่ให้ผลดีในการรักษา แต่ความเข้มข้นของยาในเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็วเหลือ 7 mg% ในครึ่งชั่วโมงต่อมา และลดลงเหลือ 4 mg% ภายใน 2 ชั่วโมง หลังให้ยา แสดงว่าหลังให้ยาเพียง 2 ชั่วโมง ระดับของยาในร่างกายจะอยู่ต่ำกว่า minimum effective concentration (5 mg%) ยาจะขับถ่ายออกจากร่างกายหมดภายใน 12 ชั่วโมง หลังให้ยาเข้าเส้นเลือดด้วยขนาด 40 มก./กก. ดังแสดงในรูปที่ 1 (Fig 1) ซึ่งแสดงถึง disappearance plasma curve ของยาในแกะแต่ละตัวหลังจากได้รับยา จะเห็นได้ว่า curve ที่ได้จากแกะแต่ละตัว ทับกันหรือขนานกัน ซึ่งแสดงว่าพฤติกรรมของยาดังนี้ในแกะทุกตัวเหมือนกัน โดยจะขับถ่ายยาออกหมดภายใน 12 ชั่วโมง

ยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย (metabolism) ของแกะไปเป็นอาซีติลซัลฟาโมโนเม็ททอกซีน โดยตรวจพบอาซีติลซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนขนาด 2.3 mg% ในเลือดภายในครึ่งชั่วโมงหลังให้ยา แล้วค่อยๆ ลดลงจนเหลือ 0.1 mg% ภายใน 8 ชั่วโมงหลังให้ยาแสดงในตารางที่ 1 (Table 1) disappearance

TABLE 1 Concentration of ACETYSULFAMONOTHOXINE and SULFAMONOMETHOXINE in Sheep Plasma Following the IV ADMINISTRATION of 40 mg. of the Drug/kg.

Drug	TIME (hours)	ANIMAL NUMBER					MEAN \pm S.D.	
		1	2	3	4	5	(mg %)	
Acetylsulfamono- thoxine	$\frac{1}{2}$	1.85	2.63	2.26	2.25	2.6	2.32	\pm 0.31
	1	0.34	0.33	2.24	2.90	1.92	1.54	\pm 1.16
	2	0.5	1.0	0.42	1.27	1.22	.88	\pm 0.39
	3	0.17	0.06	0.71	0.87	1.17	.59	\pm 0.47
	4	0.2	0.04	0.73	0.67	0.33	.39	\pm 0.29
	6	0.24	0.33	0.27	0.24	0.07	.23	\pm 0.09
	8	0	0.05	0.25	0.27	0.01	.11	\pm 0.13
	10	0	0.03	0	0.13	0	.03	\pm 0.05
12	0	0	0	0	0	0	—	
Sulfamonometho- xine	$\frac{1}{2}$	12.65	12.87	10.0	8.25	14.4	11.63	\pm 2.46
	1	10.66	10.0	4.43	5.43	5.58	7.22	\pm 2.88
	2	5.0	5.17	2.88	5.2	3.03	4.25	\pm 1.19
	3	2.9	3.87	1.19	2.8	2.5	2.65	\pm 0.96
	4	1.4	1.46	.87	2.6	1.0	1.46	\pm 0.68
	6	.56	.67	.33	.43	.86	.57	\pm 0.20
	8	.16	.20	0	.2	.06	.12	\pm 0.08
	10	0	0	0	0	0	0	—
12	0	0	0	0	0	0	—	

plasma curve ของอะซีติลซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนนานไปกับตัวยา (parent drug) คือ ซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนดังแสดงในรูปที่ 2 (Fig. 2) แล้วขับถ่ายออกจากร่างกายหมด ภายใน 12 ชั่วโมง เช่นเดียวกับ parent drug ซึ่งแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกาย (metabolism) ไปอยู่ในรูปของอะซีติลนั้นขึ้นอยู่กับปริมาณของยาที่มีอยู่ในร่างกายในขณะนี้ อัตราการเปลี่ยนแปลงของยาจะคงที่ (rate constant) และมีความสัมพันธ์กับปริมาณของยาที่มีอยู่ในร่างกาย

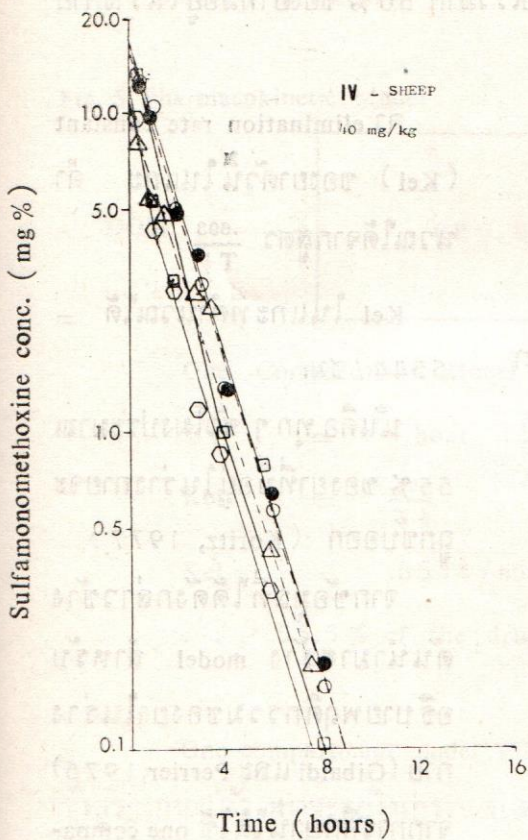


Fig. 1 Plasma concentrations of sulfamonomethoxine in 5 sheep following IV administration.

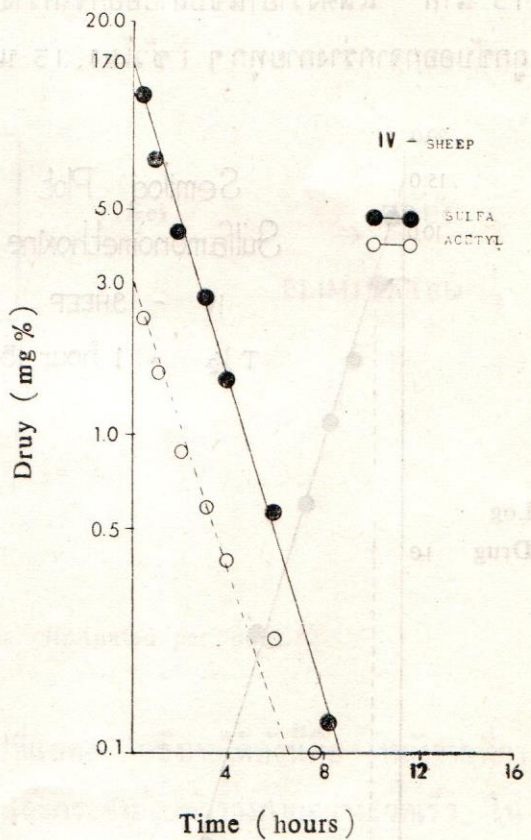


Fig. 2 Mean concentration of sulfamonomethoxine and acetylsulfamonomethoxine in sheep plasma following IV administration.

รูปที่ 3 (Fig. 3) แสดง disappearance plasma curve ของยาบนกระดาษ semilog จะเห็นได้ว่า disappearance plasma curve ที่ได้เป็นเส้นตรง แสดงให้เห็นว่าการขับถ่ายของยาออกจากร่างกาย (elimination) นั้นเป็นไปตามกฎของ "first order process" ซึ่งหมายความว่า อัตราของการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของยาในร่างกาย ณ เวลาใดเวลาหนึ่งเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณของยาที่มีอยู่ในร่างกายในขณะนั้นๆ (Gibaldi และ Perrier, 1975)

ค่า biologic half - life ($T_{1/2}$) ของยาในแกะ จากรูปที่ 3 เท่ากับ 1 ชั่วโมง 15 นาที แสดงว่ายานี้ขับถ่ายออกจากร่างกายเร็วมาก 50% ของยาที่มีอยู่ในร่างกาย ถูกขับออกจากร่างกายทุกๆ 1 ชั่วโมง 15 นาที

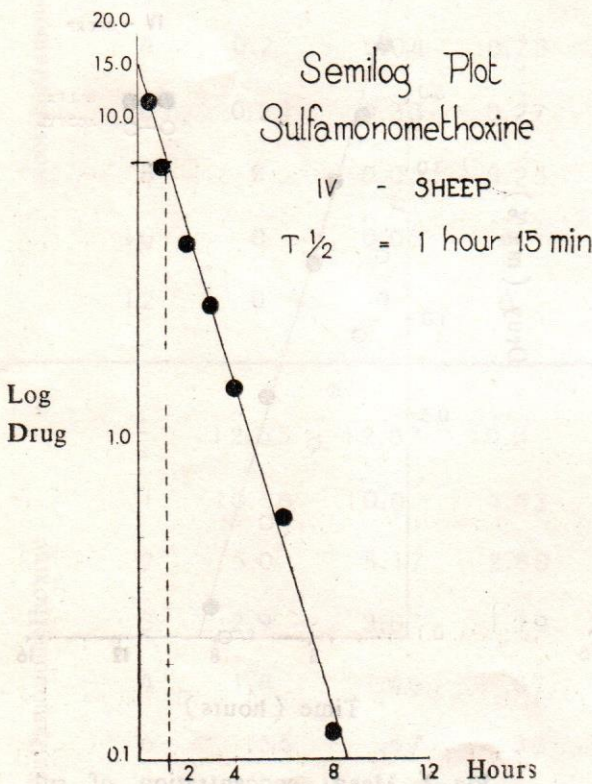


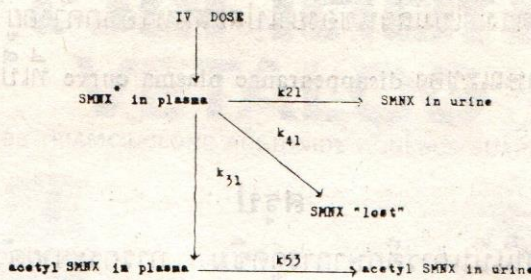
Fig. 3 Plasma concentrations of sulfamonomethoxine as a function of time after intravenous administration.

ค่า elimination rate constant (K_{el}) ของยาดังนี้ในแกะ คำนวณได้จากสูตร $\frac{0.693}{T_{1/2}}$

K_{el} ในแกะที่คำนวณได้ = 0.5544 / ชม.

นั่นคือ ทุกๆ ชั่วโมงประมาณ 55% ของยาที่มีอยู่ในร่างกายจะถูกขับออก (Koritz, 1977)

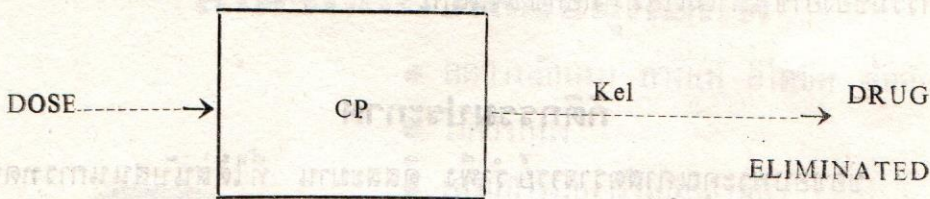
จากข้อมูลที่ได้ดังกล่าวข้างต้นนำมาสร้าง model สำหรับอธิบายพฤติกรรมของยาในร่างกาย (Gibaldi และ Perrier, 1975) จากการศึกษานี้ได้ใช้ one compartment model อธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในแกะ ดังแสดงในรูปที่ 4 และรูปที่ 5 (Fig. 4, 5)



*SMNX = SULFAMONOMETHOXINE

Fig. 4 The one compartment model describing the disposition of sulfamonomethoxine (SMNX) in sheep.

Fig. 5 Pharmacokinetic Model



One Compartment Model

$$T_{\frac{1}{2}} = 1 \text{ hour } 15 \text{ min}$$

$$Kel = \frac{.693}{T_{\frac{1}{2}}}$$

$$Kel = .5544 / \text{hour}$$

∴ 55.5% of the drug is eliminated per hour

One compartment model จากรูปที่แสดง อธิบายได้ดังนี้คือ หลังจากที่ยาเข้าสู่ร่างกายแล้ว ยาจะอยู่ในกระแสโลหิตและกระจายไปทั่วร่างกายอย่างรวดเร็ว ในขณะเดียวกัน ก็มีส่วนของยาที่ถูกขับถ่ายออกจากร่างกายพร้อมกันไปด้วย การขับถ่าย (elimination) ของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซินออกจากร่างกายของแกะเป็นผลรวมที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกายไปอยู่ในรูปของอะซีติลแล้วขับออกทางไตในรูปของอะซีติลซัลฟาโมโนเม็ททอกซิน ร่วมกับการขับยาออกทางไตในรูปของซัลฟา-

โมโนเม็ททอกซีนโดยตรง ไม่มีส่วนของยาไปสะสมหรือตกค้างอยู่ในเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ทั้งนี้ ยืนยันได้จากลักษณะของ disappearance plasma curve ที่เป็นเส้นตรง เมื่อ plot บนกระดาษ semilog

สรุป

การทดลองนี้เป็นการศึกษาการดูดซึม การกระจายตัว การเปลี่ยนแปลงของยา และการขับถ่ายออกจากร่างกายของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในแกะ โดยการฉีดยาเข้าเส้นเลือดด้วยขนาด 40 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. หลังให้ยาได้ทำการเจาะเลือด ณ เวลาต่างๆ แล้วทำการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด คำนวณหาความเข้มข้นของยา และเมตาโบไลต์ในเลือด และคำนวณค่าของ parameters ต่างๆ เพื่อใช้อธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในแกะ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ วาฬิง ดิสสะมาน ที่ได้สนับสนุนการทดลองครั้งนี้เป็นอย่างดี และกองอาหารสัตว์ กรมปศุสัตว์ที่ให้แกะสำหรับการทดลองนี้

เอกสารอ้างอิง

- Annino, J.S., 1961 : Sulfonamides. In standard methods of clinical Chemistry. P. 200, Vol. 3, Academic Press, N.Y., U.S.A.
- Baggot, J.D., 1977 : Disposition and fate of drugs in the body. In Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 4 th edition, The Iowa State University Press, Ames, Iowa, U.S.A.
- Gibaldi, M., 1977 : Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, 2nd edition. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Gibaldi, M. and Donald Perrier, 1975 : Pharmacokinetics, Vol 1. Marcel Dekker, INC., N.Y., U.S.A.
- Koritz, G.D., 1977 : Drug Disposition, In Clinical Pharmacology and therapeutics. Syllabus for Antimicrobial therape in Veterinary Medical Practice. U. of Illinois at Urbana - Champaign, Illinois, U.S.A.
- Limpoka, M., 1979 : Disposition of Oxytetracycline in sheep, cattle and swine. Ph.D Thesis, University of Illinois at Urbana - Champaign, Illinois, U.S.A.