การศึกษาพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในแกะ

Disposition of Sulfamonomethoxine in sheep

II ฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อและเข้าใต้ผิวหนัง

II. Intramuscular and Subcutaneous drug administration

สมุทร สิริเวชพันธุ์* มาลินี ลิ้มโภคา**

S. Sirivejapandu M. Limpoka

รุ่งเจริญ กาญจโนมัย*** พิบูล ไชยอนันต์*

R. Kanchanomai P. Chai – anan

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

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

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

Abstract

The disposition of sulfamonomethoxine was studied in sheep following intramuscular and subcutaneous drug administration. Plasma samples were collected at various times. The plasma concentrations of the drug and acetyl metabolite were determined. The drug was rapidly absorbed following intramuscular dosing. The fraction absorbed following subcutaneous and intramuscular drug administration were 0.79 and 0.66, respectively.

คำนำ

การศึกษาพฤติกรรมของยาที่ให้โดยวิธีต่าง ๆ ที่นอกเหนือไปจากการฉีดเข้าเส้นเลือด ซึ่งอาจให้กินหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จะต้องมีข้อมูลของยานั้น ๆ ที่ได้จากการให้ยาโดยฉีดเข้าเส้นเลือดประกอบการศึกษาด้วย เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับเปรียบเทียบในการอธิบายพฤติกรรมของยาที่ให้โดยวิธีต่าง ๆ ทั้งนี้โดยอาศัยหลักทั่วไปที่ว่า การให้ยาเข้าทางเส้นเลือด ยาจะมีการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตอย่างสมบูรณ์ คือมีการดูดซึม 100% ความเข้มข้นของยาในเลือดจะขึ้นสูงสุด (peak concentration) ทันทีทันใด หลังให้ยา (Gibaldi, 1977) จากข้อมูลที่ได้โดยการให้

ยาเข้าทางเส้นเลือดสามารถที่จะนำไปคำนวณหาปริมาณหรือเปอร์เซนต์ที่ยาดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต (bioavailability) หลังจากให้ยาโดยวิธีต่าง ๆ กัน (Notari, 1972)

การทดลองนี้เป็นการศึกษาพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในแกะโดยการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อและฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง โดยใช้ข้อมูลที่ได้จากการให้ยาเข้าเส้นเลือดที่รายงานโดย มาลินี และ คณะ (2524) ประกอบการศึกษา

อุปกรณ์และวิธีการ

สัตว์ทดลองและการเก็บตัวอย่างเลือด

สัตว์ทดลองที่ใช้ คือ แกะตัวเมียชุดที่ใช้ทดลองฉีดยาเข้าเส้นเลือดที่รายงานโดยมาลินีและคณะ (2524) ภายหลังจากการทดลองยาโดยฉีดเข้าเส้นเลือดแล้ว แกะทุกตัวได้พัก 2 สัปดาห์ จนมีสุขภาพสมบูรณ์ดี ก่อนเริ่มการทดลองใหม่ ได้ทำการชั่งน้ำหนักแกะทุกตัว และเจาะเลือดตัวละ 10 มล. จาก jugular vein เพื่อเป็น control

ยาที่ใช้ในการศึกษาคือ sulfamonomethoxine 20% solution ในขนาด 40 มก./กก. โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังในแกะ 4 ตัว และฉีดเข้ากล้ามเนื้อในแกะ 2 ตัว หลังให้ยาได้ทำการเจาะเลือดครั้งละ 5 มล. ตามระยะเวลาดังนี้ คือ 0, .5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36 ชั่วโมงหลังให้ยา ตัวอย่างเลือดทุกตัวอย่างได้ทำการปั่นทันที หลังเจาะแล้วเก็บเอาชั้น plasma แช่ตู้เย็น เพื่อทำการวิเคราะห์ต่อไปเช่นเดียวกับที่ทำการศึกษาโดยฉีดยาเข้าเส้นเลือด

การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด

เป็นการตรวจวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนและเมตาโบไลท์จากตัวอย่างเลือด โดยใช้วิธีที่ดัดแปลงจากรายงานของ Annino (1961)

ความเข้มข้นของยาและเมตาโบไลท์ที่ตรวจพบในเวลาต่าง ๆ ได้นำมา plot บนกระดาษ semilog แล้วทำการคำนวณหาค่าต่าง ๆ โดยเปรียบเทียบกับข้อมูลที่ได้จากการฉีดยาเข้าเส้นเลือดในแกะ

ผลและวิจารณ์

การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง

ความเข้มข้นของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในแกะแต่ละตัวและความเข้มข้น

เฉลี่ยหลังจากฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังได้รายงานไว้ในตารางที่ 1 (Table 1) ยามีการดูดซึมเร็วพอสมควร ตรวจพบความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดภายใน 1 ชั่วโมงหลังให้ยา เท่ากับ 6 mg % หลังจากชั่วโมงที่หนึ่งความเข้มข้นของยาจะค่อย ๆ ลดลงเหลือ 4.78 mg % ภายในชั่วโมงที่ 2 แล้วลดลงเรื่อย ๆ จนตรวจไม่พบยาในเลือดในชั่วโมงที่ 12 หลังให้ยา รูปที่ 1 (Fig. 1) แสดง plasma curve ของยาในแกะ (เฉลี่ยจาก 4 ตัว) หลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง จะเห็นได้ว่า ยาจะขับถ่ายออกจากร่างกายหมดภายใน 12 ชั่วโมงหลังให้ยาเช่นเดียวกับที่พบหลังฉีดยาเข้าเส้นเลือด

ตารางที่ 1 (Table 1) แสดงค่าความเข้มข้นของอาซีติลซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในเลือดทั้งค่าเฉลี่ยและค่าในแกะตัวละตัว ส่วน plasma curve ของอาซีติลซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนได้แสดงในรูปที่ 1 (Fig. 1) ร่วมกับ plasma curve ของ parent drug จะเห็นได้ว่าการขับถ่ายของยาและเมตาโบไลท์ของยาออกจากร่างกายจะคล้ายคลึงกัน

Fig 1. Mean Plasma Concentration of Sulfamonomethoxine and Acetylsulfamonomethoxine in Sheep Following SC Administration

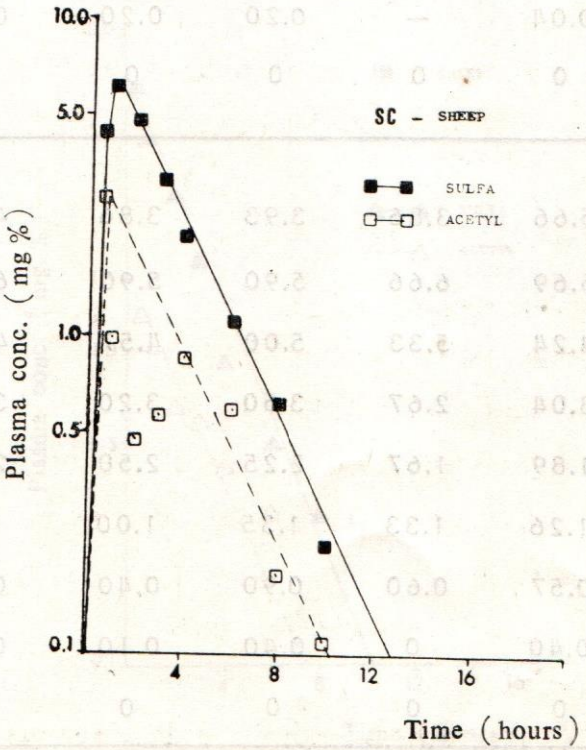


TABLE 1 Concentrations of ACETYL SULFAMONOMETHOXINE and SULFAMONOMETHOXINE in Sheep Plasma Followlig the SC ADMINISTRATION of 40 mg. of The Drug / Kg.

Drug	TIME (hours)	ANIMAL NUMBER 1	2	3	4	MEAN ± S.D. (mg. %)
Acetylsulfamonomethoxine	$\frac{1}{2}$	2.34	2.81	3.07	2.81	2.75 ± 0.30
	1	1.46	1.01	0.77	0.70	0.98 ± 0.34
	2	0.70	0.22	0.67	0.36	0.48 ± 0.23
	3	0.31	0.66	0.50	0.80	0.56 ± 0.21
	4	1.11	1.11	0.25	1.00	0.86 ± 0.41
	6	1.27	0.77	0.15	0.15	0.58 ± 0.54
	8	0.19	0	0.30	0.25	0.18 ± 0.13
	10	0.04	—	0.20	0.20	0.14 ± 0.09
	12	0	0	0	0	0
Sulfamonomethoxine	$\frac{1}{2}$	5.66	3.86	3.93	3.86	4.32 ± 0.88
	1	5.69	6.66	5.90	5.90	6.03 ± 0.42
	2	4.24	5.33	5.00	4.57	4.78 ± 0.47
	3	3.04	2.67	3.50	3.20	3.10 ± 0.34
	4	1.89	1.67	2.25	2.50	2.07 ± 0.36
	6	1.26	1.33	1.35	1.00	1.23 ± 0.16
	8	0.57	0.60	0.90	0.40	0.61 ± 0.2
	10	0.40	0	0.40	0.10	0.22 ± 0.2
	12	0	0	0	0	0

การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ

ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนและอาซีติลซัลฟาโมโน-เม็ททอกซีน หลังฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อแสดงในตารางที่ 2 (Table 2) พบว่ายาดูดซึมได้ดีและเร็วปานกลางหลังฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ ความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุดภายในครึ่งชั่วโมงหลังให้ยาโดยตรวจพบยาขนาด 6.5 mg% ในเลือดและตรวจพบอาซีติลซัลฟาโมโนเม็ททอกซีล 1.2 mg% ในเลือด ยาขับถ่ายออกจากร่างกายภายใน 12 ชั่วโมงหลังให้ยา

รูปที่ 2 (Fig. 2) แสดง disappearance plasma curve ในแกะ (เฉลี่ยจากแกะ 2 ตัว) หลังฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ แสดง plasma curve ของค่าเฉลี่ยของทั้ง parent drug และเมตาโบไลท์หลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ จากรูปแสดงว่าการขับถ่ายของตัวยาคือ parent drug และเมตาโบไลท์ของยาที่อยู่ในรูปของอาซีติลออกจากร่างกายมีลักษณะที่เหมือนกัน

Fig 2. Mean plasma concentration of Sulfamonomethoxine and Acetylsulfamonomethoxine in sheep following IM Administration.

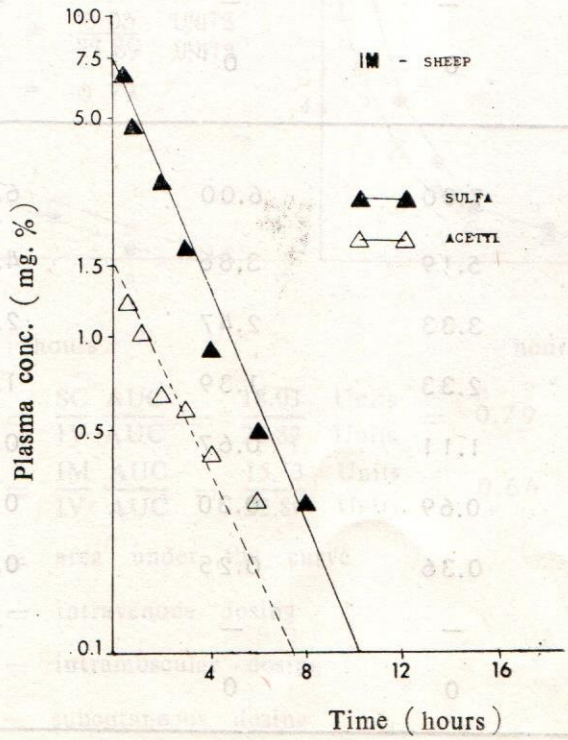
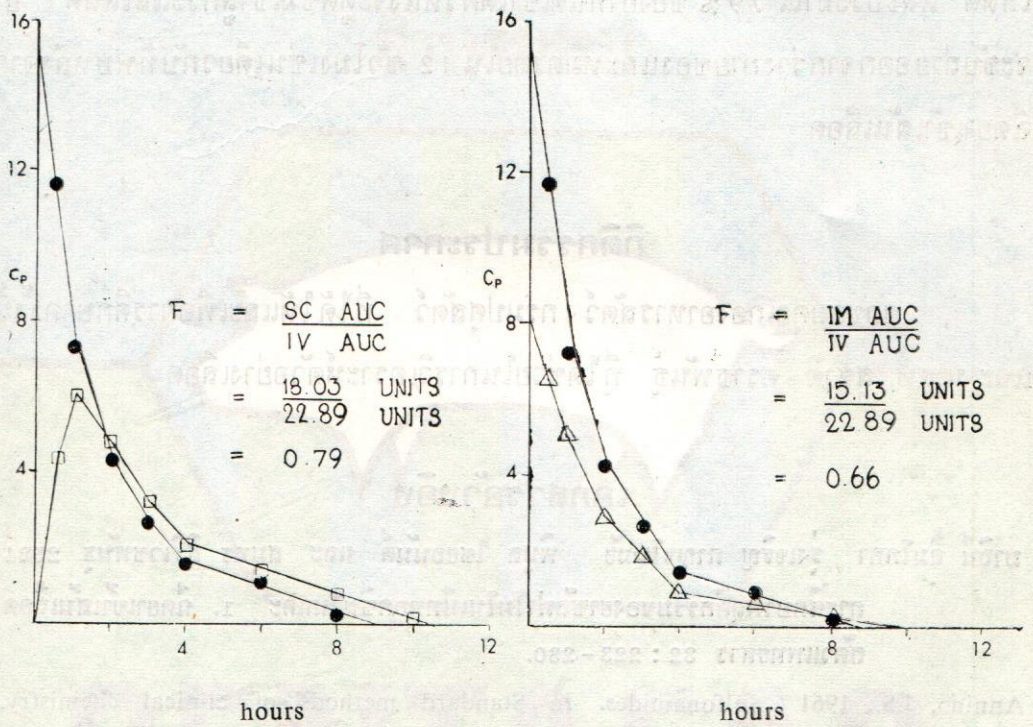


TABLE 2 Concentrations of ACETYL SULFAMONOMETHOXINE and SULFANUNO METHOXINE in Sheep Plasma Following the IM Administration of 40 mg. of the Drug / mg

Drug	TIME (hours)	ANIMAL NUMBER 1	2	MEAN ± S.D. (mg%)
Acetylfamonomethoxine	$\frac{1}{2}$	1.6	0.8	1.2 ± 0.56
	1	1.21	0.74	0.97 ± 0.33
	2	0.97	0.26	0.16 ± 0.50
	3	0.87	0.28	0.57 ± 0.41
	4	0.69	0.16	0.42 ± 0.37
	6	0.31	0.30	0.30 ± 0.007
	8	0.24	—	— —
	10	—	—	— —
	12	0	0	0 —
Sulfamonomethoxine	$\frac{1}{2}$	7.00	6.00	6.50 ± 0.70
	1	5.19	3.86	4.52 ± 0.94
	2	3.33	2.47	2.90 ± 0.60
	3	2.33	1.39	1.86 ± 0.66
	4	1.11	0.67	0.89 ± 0.31
	6	0.69	0.30	0.49 ± 0.27
	8	0.36	0.25	0.30 ± 0.07
	10	—	—	— —
	12	0	0	0 —

เมื่อนำผลการทดลองที่ได้กล่าวข้างต้นมาคำนวณโดยใช้ข้อมูลที่ได้จากการฉีดยาเข้าเส้นเลือดประกอบการคำนวณด้วย พบว่า fraction absorbed ของยาหลังฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อและฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังเท่ากับ 0.66 และ 0.79 ตามลำดับ ซึ่งหาได้โดย plot ข้อมูลที่ได้จาก IM และ SC เทียบกับข้อมูลจาก IV บนกระดาษกราฟ แล้วชั่งน้ำหนักของพื้นที่ใต้ curve คำนวณหา fraction absorbed จากสูตรดังต่อไปนี้ (แสดงในรูปที่ 3)

Fig 3. Area under plasma curve following IV, IM and SC drug administration



$$F = \frac{SC\ AUC}{IV\ AUC} = \frac{18.03\ Units}{22.89\ Units} = 0.79$$

$$F = \frac{IM\ AUC}{IV\ AUC} = \frac{15.13\ Units}{22.89\ Units} = 0.66$$

AUC = area under the curve

IV = intravenous dosing

IM = intramuscular dosing

SC = subcutaneous dosing

หรืออาจกล่าวได้ว่า bioavailability ของยาหลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อและฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังเท่ากับ 66 % และ 79 % ตามลำดับ (Gibaldi และ Perrier, 1975)

สรุป

จากการทดลองพบว่ายาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนมีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแกะได้ดีและเร็วปานกลาง ประมาณ 66 % ของยาที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต และประมาณ 79 % ของยาที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต ยาจะขับถ่ายออกจากร่างกายของแกะหมดภายใน 12 ชั่วโมงเช่นเดียวกับที่พบหลังจากฉีดยาเข้าเส้นเลือด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณกองอาหารสัตว์ กรมปศุสัตว์ ที่ได้ให้แกะเพื่อการศึกษาครั้งนี้ และ น.สพ. สุชาติ ศราธพันธุ์ ที่ได้ช่วยในการวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด

เอกสารอ้างอิง

มาลินี ลิ้มโภคา รุ่งเจริญ กาญจโนมัย พิบูล ไชยอนันต์ และ สมุทร สิริเวชพันธุ 2524 **การศึกษาพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในแกะ 1. ฉีดยาเข้าเส้นเลือด** **สัตวแพทยสาร** 32 : 223 – 230.

Annino, J.S., 1961 : Sulfonamides. In Standard methods of clinical chemistry. p. 200, Vol. 3, Academic Press, N.Y, U.S.A.

Gibaldi, M., 1977 : Biopharmaceutics and clinical Pharmacokinetics, 2 nd edition, Lea & Febiger, Philadelphia, U.S.A.

Gibaldi, M. and Donald Perrier, 1975 : Pharmacokinetics, Vol. 1, Marcel Dekker, INC., N.Y, U.S.A.

Notari, R.E., 1971 : Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. An introduction. Marcel Dekker, Inc. N.Y, U.S.A.