

การศึกษายาซัลฟาโซอาโซลในปลาสวาย โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อและให้กินยา

The Study of Sulfathiazole in Catfish (*Pangasius pangasius*) Following the Intravenous, Intramuscular and Oral Drug Administration

มาลินี ลิ้มโกคา¹, รุ่งเจริญ กาญจนอมัย¹, พิบูล ไชยอนันต์¹, สมุทร สิริเวชพันธุ์¹,
เวียง เชื้อโพธิ์หัก², อุทัยรัตน์ ณ นคร² และ องอาจ เลหาวิณี¹

Malinee Limpoka, Rungcharoen Kanchanomai, Pibul Chai-anan, Samutra Sirivejapundu,
Wiang Chuapoehek, Uthairat Na Nakorn and Ong-ard Lawhavinit

ABSTRACT

The disposition of sulfathiazole was studied in catfish (*Pangasius pangasius*) following the intravenous, intramuscular and oral drug administration. The drug was administered as 15% solution of sulfathiazole at the dosage of 66 mg/kg body weight. The blood samples were collected via the caudal blood vessels. The plasma concentrations of the drug and acetyl metabolite were analysed.

Following intravenous administration of sulfathiazole, minimum effective concentrations of the drug were maintained for at least 24 hours. The drug was completely excreted within 96 hours. The drug was completely absorbed following intramuscular administration but incompletely absorbed following oral dosing. The bioavailability following intramuscular and oral administration were 100% and 17.4%, respectively. The biphasic shape of the plasma disappearance curve suggested that a two compartment model would be used to describe the pharmacokinetic behavior of the drug in catfish.

บทคัดย่อ

จากการศึกษาซัลฟาโซอาโซลในปลาสวายโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดกล้ามเนื้อ และให้กินยาในขนาดที่แนะนำให้ใช้ในสัตว์ทั่วไป คือ 66 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ผลปรากฏว่าซัลฟาโซอาโซลมีการดูดซึมได้ดี และรวดเร็วหลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ความเข้มข้นของยาในเลือดอยู่เหนือระดับ Minimum Effective Concentration คือ 5 mg% ภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากให้ยา และคงระดับสูงกว่า 5 mg% อยู่นานเกือบ 24 ชั่วโมง แสดงว่าไม่จำเป็นต้องให้ยาซ้ำภายใน 24 ชั่วโมง ส่วนการให้ปลาสวายกินยานั้น ปรากฏว่าซัลฟาโซอาโซลมีการดูดซึมได้ไม่ดี ปริมาณของยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเท่ากับ 17.4% เมื่อเทียบกับการฉีดเข้าหลอดเลือด ในขณะที่ปริมาณของยาที่ดูดซึมจากตำแหน่งที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อนั้นเท่ากับ 100.0% ยาขับ

ถ่ายออกจากร่างกายของปลาสวายหมดภายใน 96 ชั่วโมง หลังจากให้ยา

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของซัลฟาโซอาโซลในปลาสวาย พบว่าควรใช้ Two Compartment Model ในการอธิบายพฤติกรรมของยานี้ในปลาสวาย การให้ยานี้ในปลาสวายจะไม่มีผลทำให้เกิดการสะสมของยาคือใน deep tissue compartment แต่อย่างไรก็ดี ถึงแม้ว่าจะกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ของร่างกาย เพื่อจะได้เข้าถึงบริเวณที่มีการติดเชื้อที่อธิบายได้จาก Two Compartment Model ก็ตาม ยานี้จะกลับเข้าสู่กระแสโลหิต เพื่อขับถ่ายออกจากร่างกายในเวลาต่อไป

คำนำ

ยาด้านจุลชีพเป็นกลุ่มยาที่มีการใช้กันในการ

1. คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

2. คณะประมง มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

สัตว์แพทย์ และอุตสาหกรรมเลี้ยงสัตว์ทุกชนิดรวมทั้ง อุตสาหกรรมเลี้ยงปลา ปัญหาจึงมีว่าการใช้ยาเหล่านี้โดยไม่มีหลักเกณฑ์ ไม่ทราบวิธีใช้ที่ถูกต้อง และเหมาะสม หรือใช้ยาโดยไม่มีความจำเป็นแล้วยากลุ่มนี้จะให้โทษอย่างมากมาย แทนที่ให้ประโยชน์อีกทั้งเป็นการเพิ่มต้นทุน ที่พอเห็นได้ในปัจจุบันก็คือ การใช้ยาเหล่านี้ในการรักษาและป้องกันโรคปลา ได้มีการเดิมยาจำนวนมากมาหลายชนิดในบ่อเลี้ยงปลา โดยไม่มีหลักเกณฑ์ และไม่มีเป้าหมายที่แท้จริง ในการใช้ยาด้านจุลชีพแต่ละชนิดให้ได้ผลดีในการรักษาโรคนั้นจำเป็นที่จะต้องข้อมูลจากการศึกษาแต่ละตัวในสัตว์แต่ละชนิดรวมทั้งสัตว์น้ำ เช่น ปลา

การศึกษาพฤติกรรมของยา (drug disposition) ในสัตว์รวมทั้งปลาเป็นการศึกษารายละเอียดเกี่ยวกับยาในร่างกาย หลังจากที่ได้รับยาโดยวิธีใด วิธีหนึ่ง (Baggot, 1977) ซึ่งรวมถึงศึกษาขบวนการดูดซึมของยา การกระจายตัวของยา การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย ตลอดจนขับถ่ายยาออกจากร่างกาย ข้อมูลที่ได้ทั้งหมดใช้หา Dosage Regimen สำหรับสัตว์แต่ละชนิด เพื่อจะได้ใช้ปริมาณของยาที่ถูกต้อง และเหมาะสม ตลอดจนวิธีให้ยา และความถี่ในการให้ยาที่ถูกต้อง และให้ผลในการรักษาโรค

ยาในกลุ่มซัลฟาามีมากมายหลายชนิด เป็นกลุ่มยาที่นิยมใช้ในสัตว์ เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาถูก และค่อนข้างจะปลอดภัย การทดลองนี้เป็นการศึกษาซัลฟาโรอาโซล ในปลาซวาย (*Pangasius pangasius*) โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ และให้กินยาในขนาดที่แนะนำให้ใช้ในสัตว์ทั่วไปคือ 66 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

อุปกรณ์และวิธีการ

ปลาทดลอง

ปลาซวายขนาดน้ำหนัก 0.5 กิโลกรัม โดยเฉลี่ย จำนวน 240 ตัว เลี้ยงในบ่อเลี้ยงปลา¹ ขนาดกว้าง 1.5 เมตร ยาว 3 เมตร ลึก 30 เซนติเมตร บ่อละ 20 ตัว

ก่อนการทดลอง ได้ทำการเจาะเลือดจาก caudal blood vessel ของปลาแต่ละตัวประมาณ 2 ซีซี จากปลาทดลองจำนวน 10 ตัว เพื่อเป็นกลุ่มควบคุม โดยใช้เข็มขนาด 24 G $\times$ $1\frac{1}{4}$ "² และกระบอกฉีดยาขนาด 2.5 ซีซี ใส่สารป้องกันการแข็งตัวของเลือด 0.1 ซีซี³ ปั่นเลือดดูดเอาชั้นพลาสมาแช่ตู้เย็นเพื่อทำการตรวจวิเคราะห์ต่อไป

ยาที่ใช้และการเก็บตัวอย่างเลือด

ยาที่ใช้ศึกษาคือ sulfathiazole 15% solution⁴ โดยใช้ขนาด 66 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ให้ยาขนาดที่เท่ากันโดยวิธีต่าง ๆ คือ

ก. ฉีดเข้าหลอดเลือด caudal blood vessel ข้างซ้ายของปลาซวาย จำนวน 60 ตัว ตัวละ 0.25 ซีซี หลังจากให้ยาได้ทำการเจาะเลือดจาก caudal blood vessel ในขนาด 2 ซีซี ตามระยะเวลาต่อไปนี้ 1, 3, 6, 12, 36, 48, 72, 96, 120 ชั่วโมง หลังจากฉีดยา หรือจนตรวจไม่พบยาในเลือด โดยเจาะเลือดจากปลาซวาย ครั้งละ 6 ตัว ตัวอย่างเลือดทุกตัวอย่างนำไปปั่น แล้วเก็บเอาชั้นพลาสมาแช่ตู้เย็น เพื่อทำการวิเคราะห์ด้วยวิธีต่อไป

ข. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อส่วนกลางของลำตัวจำนวน 60 ตัว ตัวละ 0.25 ซีซี แล้วทำการเจาะเลือดจากปลาซวายครั้งละ 6 ตัว ตามระยะเวลาดัง ๆ เช่นเดียวกับที่รายงานในข้อ ก.

ก. ให้กินยา โดยป้อนยาให้ปลาซวายแต่ละตัว ตัวละ 0.25 ซีซี โดยใช้ tuber-culin syringe ต่อกับเข็มขนาด 18G $\times$ 1" ที่ต่อกับท่อยางโพลิเอทธิลีน⁵ ขนาดยาว 4 นิ้ว สอดเข้าไปถึงส่วนกระเพาะอาหารของปลา หลังจากป้อนยาได้ทำการเจาะเลือดครั้งละ 6 ตัว ตามระยะเวลาดัง ๆ เช่นเดียวกับที่รายงานในข้อ ก. นอกจากนี้ได้ทำการป้อนยาในขนาด 2 เท่า คือ 132 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ในปลาซวายจำนวน 60 ตัว แล้วทำการเจาะเลือดเพื่อทำการตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธีเช่นเดียวกัน

1. ภาควิชาเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ คณะประมง มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

2. DISPOSABLE TERUMO NEEDLES, 24G $\times$ $1\frac{1}{4}$ " (0.55 $\times$ 25 mm)

3. 1 % Heparin

4. SULFATHIAZOLE SODIUM 15 Gm/100 ml, B. VET. C., A.N.B. LAB. Bangkok

5. INTRADEMIC* Polyethylene tubing, Medical Formulation, CAT. NO. PE 90 (7421), I.D. .043"

การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด

ทำการตรวจวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาซัลฟาไรโอโซล และเมตาโบไลต์ของยาชื่อ ออซีติลซัลฟาไรโอโซล โดยวิธีที่ดัดแปลงมาจากรายงานของ Annino (1961) โดยรวมตัวอย่างเลือดจากปลา 2 ตัว ที่เจาะในเวลาเดียวกันเป็น 1 ตัวอย่าง

ความเข้มข้นของยา และเมตาโบไลต์ ที่ตรวจพบในเวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยา นำมา plot บนกระดาษ semilog เพื่อคำนวณหาค่าของ parameters จากรูปที่ได้ตลอดจนสร้าง model ขึ้นเพื่อใช้อธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาไรโอโซลในปลาซวาย

ผลและวิจารณ์

ฉีดยาเข้าหลอดเลือด และกล้ามเนื้อ

ระดับความเข้มข้นของยาซัลฟาไรโอโซลในพลาสมาหลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือด เข้ากล้ามเนื้อและให้กินยาในระยะเวลาต่าง ๆ ได้รายงานในตารางที่ 1 ความเข้มข้นของยา (mg%) เป็นค่าเฉลี่ยจากปลาซวายจำนวน 6 ตัว จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาหลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือด 1 ชั่วโมงเท่ากับ 11.32 mg% ซึ่งเป็นระดับของยาซัลฟาในร่างกายที่ให้ผลดีในการรักษา หลังจากชั่วโมงที่หนึ่งไปแล้ว ระดับของยาในพลาสมาจะค่อย ๆ ลดลงจนเหลือ 5.12 mg% ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากให้ยาระดับของยาในร่างกายที่ให้ผลในการรักษา (minimum effective concentration) คือ 5 mg% (Hamilton-Miller, 1975)

ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาหลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อพบได้ภายใน 6 ชั่วโมง หลังจากให้ยาขนาดสูงสุดที่ตรวจพบเท่ากับ 11.62 mg% ซึ่งเป็นระดับที่ให้ผลดีในการรักษา ยาในพลาสมาจะคงอยู่สูงกว่าระดับ 5 mg% อยู่นาน 12 ชั่วโมง เช่นเดียวกับการฉีดยาเข้าหลอดเลือด หลังจาก 12 ชั่วโมงไปแล้วระดับของยาในร่างกายจะค่อย ๆ ลดลง โดยการขับถ่ายออกจากร่างกายหมดภายใน 96 ชั่วโมง โดยตรวจไม่พบยาในพลาสมาในชั่วโมงที่ 96 หลังให้ยา

ภาพที่ 1 และภาพที่ 2 แสดง disappearance plasma curve ของยาซัลฟาไรโอโซล ในปลาซวายหลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือด และฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อตาม

ลำดับ

จากการวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดโดยวิธี Total assay method (Annino 1961) ซึ่งเป็นการตรวจหาเมตาโบไลต์ของยาในรูปของออซีติล พบว่ายาซัลฟาไรโอโซล เกิดการเปลี่ยนแปลงในร่างกายของปลาซวายไปเป็นออซีติลซัลฟา โดยผ่านขบวนการออกฤทธิ์เลขนในร่างกาย เช่นเดียวกับที่พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (Koritz, 1977 ; Limpoka, 1977; มาลินี ลิ้มโกคาและคณะ, 2524)

ให้กินยา

ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาที่พบในช่วงโม่งที่ 3 หลังจากให้กินยาในขนาดเดียวกับที่ให้โดยการฉีด คือ 66 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เท่ากับ 1.20 mg% และในช่วงโม่งที่ 6 พบสูง 1.16 mg% ดังแสดงในตารางที่ 1 หลังจากชั่วโมงที่ 6 ไปแล้วระดับของยาในพลาสมาจะอยู่ต่ำกว่า 1 mg% จนลดลงเหลือ 0.16 mg% ภายในชั่วโมงที่ 72 หลังจากกินยา

ผลจากการศึกษาที่พบแสดงให้เห็นว่ายาซัลฟาไรโอโซลที่ให้ปลาซวายกินในขนาด 66 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม นั้นไม่ให้ผลในการรักษาโรค เนื่องจากระดับของยาในร่างกายอยู่ต่ำกว่า minimum effective concentration คือ 5 mg%

ระดับสูงสุดของยาหลังจากให้กินยาขนาด 2 เท่า พบภายใน 12 ชั่วโมงเท่ากับ 5.11 mg% แต่หลังจาก 12 ชั่วโมงไปแล้ว ระดับของยาในร่างกายจะลดลงอย่างรวดเร็วจนเหลือเพียง 0.55 mg% ภายในชั่วโมงที่ 24 ยาขับถ่ายออกจากร่างกายหมดภายใน 96 ชั่วโมง หลังให้ยา ผลที่ได้แสดงให้เห็นว่า อัตราการดูดซึมของยาซัลฟาไรโอโซลในปลาซวายเป็นไปอย่างช้า ๆ พบระดับของยาสูงสุดในเลือดหลังจากได้รับยาแล้วถึง 12 ชั่วโมง คือ 5.11 mg% แต่ยาอยู่ในระดับ 5 mg% ไม่นาน ยาลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากชั่วโมงที่ 12 ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าถึงแม้จะเพิ่มขนาดของยาให้สูงขึ้นถึง 2 เท่าแล้วก็ตาม ยาให้ผลในการรักษาโรคได้ไม่ดีเท่าที่ควร นอกเสียจากว่าต้องให้ยาครั้งที่สองภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากให้ยาครั้งแรก ภาพที่ 3 แสดง plasma curve หลังจากให้กินยาในขนาด 66 มิลลิกรัม และ 132 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมในปลาซวาย

เภสัชจลนศาสตร์ของยาซัลฟาไรโซโซลในปลาซวาย (Pharmacokinetic Model)

Disappearance plasma curve ของยามีลักษณะเป็น biphasic curve ดังแสดงในภาพที่ 1 จะเห็นได้ว่าในช่วงแรกของ curve นั้นระดับของยาจะลดลงอย่างรวดเร็ว จาก 11 mg% ลดลงเหลือ 7.7 mg% ภายใน 3 ชั่วโมง หลังจาก 3 ชั่วโมงไปแล้วจะค่อย ๆ ลดลงเป็นเส้นตรงจนกระทั่งยาขับถ่ายออกจากร่างกายหมด จากผลที่ได้จากกล่าวได้ว่าควรใช้ Pharmacokinetic model แบบ "Two Compartment Model" ในการอธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาไรโซโซลในปลาซวาย (Gibaldi, 1977) model ดังกล่าวนี้แสดงในภาพที่ 4

Two Compartment Model จากภาพที่แสดงอธิบายได้ดังนี้คือ หลังจากที่ยาเข้าสู่ร่างกายแล้วยาจะอยู่ในกระแสโลหิต (Central Compartment, CC) แล้วกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของร่างกายคือ กระจายตัวไปยัง Peripheral Compartment (PC) หลังจากนั้นยาจะกลับเข้ามาอยู่ในกระแสโลหิต คือ Central Compartment เพื่อขับถ่ายออกจากร่างกาย อัตราความเร็วที่ยาจาก Central Compartment กระจายตัวไปยัง Peripheral Compartment (k_{12}) หรืออัตราความเร็วที่ยาจาก Peripheral Compartment จะกลับไปยัง Central Compartment (k_{21}) นั้นจะแตกต่างกันสำหรับยาแต่ละตัว และแตกต่างกันในสัตว์แต่ละชนิด ถ้า k_{21} ช้ากว่า k_{12} มีผลทำให้บางส่วนของยาสะสมในเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย

สำหรับค่า parameters ต่าง ๆ ที่ใช้อธิบาย "Two Compartment Model" สำหรับยาซัลฟาไรโซโซลในปลาซวายหาได้จากวิธี "Residual Plot" (Notari, 1971) ดังแสดงในตารางที่ 2

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาโดยการฉีดยาเข้าหลอดเลือดสามารถจะนำมาคำนวณหา ปริมาณของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (Fraction absorbed) หลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ และให้กินยาได้โดยวิธี AREA UNDER THE CURVE (Notari, 1971)

Fraction absorbed ของยา หลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อและให้กินยาเท่ากับ 1.1561 และ 0.1738 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 Mean Plasma Concentrations of Sulfathiazole in Catfish (*Pangasius pangasius*) Following the IV, IM, and Oral Administration of 66 Mg of The Drug/Kilogram Body Weight

TIME (hours)	MEAN PLASMA CONCENTRATION (mg %)		
	INTRAVENOUS	INTRAMUSCULAR	ORAL
1	11.32 ^a ± 1.63 ^b	6.63 ± 1.11	0.96 ± 0.13
3	7.71 ± 0	8.41 ± 1.04	1.20 ^c ± 0.14
6	7.04 ± 0.747	11.62 ± 0	1.16 ^d ± 0.33
12	5.12 ± 0.377	7.18 ± 0.62	0.62 ± 0.07
24	3.71 ± 0.841	4.47 ± 0.29	0.92 ± 0.18
36	1.7 ± 0.13	2.37 ± 0.55	0.59 ± 0.23
48	0.76 ± 0.04	1.35 ± 0.17	0.16 ± 0.14
72	0.48 ± 0.05	0.73 ± 0.15	—
78	0.36 ± 0.015	0.40 ± 0.16	—
96	—	—	—

a. mean values obtained from six fish

b. standard deviation

c. plasma obtained at 4th hour

d. plasma obtained at 8th hour

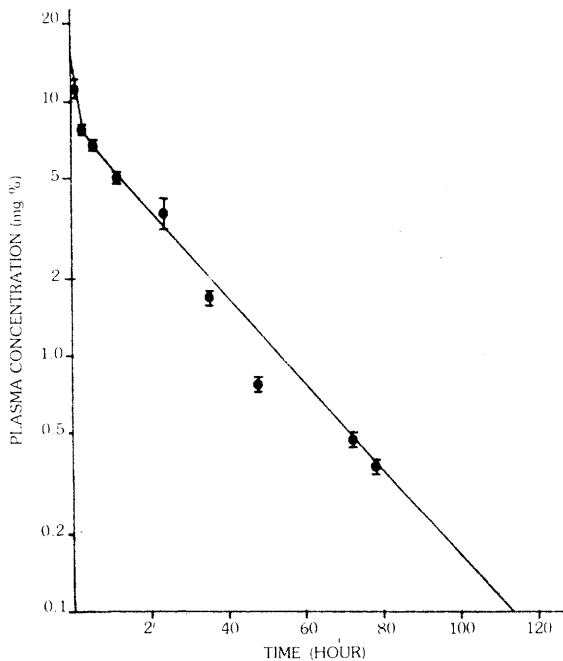
หรืออาจกล่าวได้ว่า bioavailability ของยาซัลฟาไรโซโซล (หมายถึงเปอร์เซ็นต์ของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต) โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และให้กินยาในปลาซวายเท่ากับ 100% และ 17.4% ตามลำดับ

ผลจากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่ายาซัลฟาไรโซโซลมีการดูดซึมได้ดี และรวดเร็วในปลาซวาย หลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อในขนาดที่แนะนำให้ใช้ในสัตว์ทั่ว ๆ ไป คือ 66 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม แต่ถ้าให้ปลาซวายกินยานี้ในขนาดเดียวกัน การดูดซึมของยาจะไม่สมบูรณ์และปริมาณของยาที่ถูกดูดซึมน้อยมาก ไม่ให้ผลดีในการรักษาโรค ถึงแม้จะให้กินยาในขนาดสูง 2 เท่า อัตราการดูดซึมของยาก็ช้ามาก และการดูดซึมไม่สมบูรณ์เช่นเดียวกัน

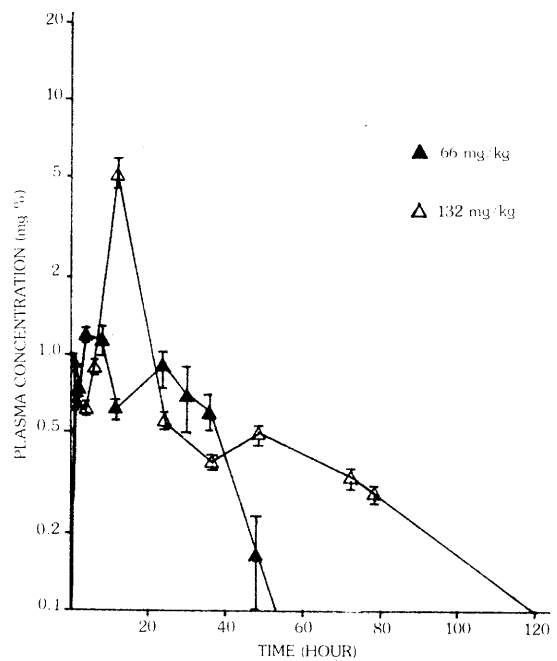
ตารางที่ 2 Parameters of The Two Compartment Model Describing the Disposition of Sulfathiazole in Catfish (*Pangasius pangasius*)

Parameter	Intravenous Study ^a
α	0.2310 hours ⁻¹
β	0.0380 hours ⁻¹
Kel	0.1594 hours ⁻¹
K ₁₂	0.0550 hours ⁻¹
K ₂₁	0.0546 hours ⁻¹

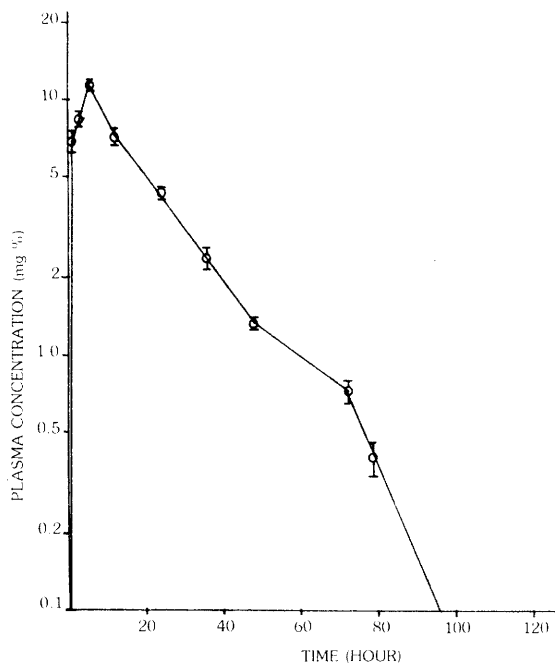
a. all K values are first order rate constant (hours⁻¹)



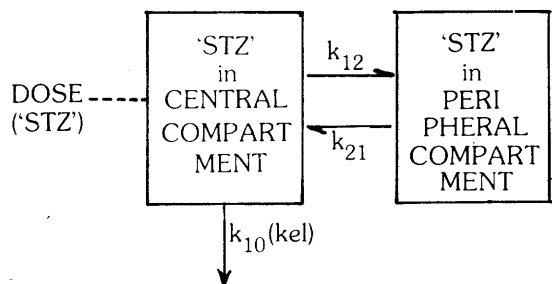
ภาพที่ 1 Mean Plasma Concentrations of Sulfathiazole in Catfish (*Pangasius pangasius*) Following the IV Administration of 66 mg of the Drug / Kilogram Body Weight



ภาพที่ 3 Mean Plasma Concentrations of Sulfathiazole in Catfish (*Pangasius pangasius*) Following the Oral Administration of 66 mg and 132 mg of the Drug / Kilogram Body Weight



ภาพที่ 2 Mean Plasma Concentrations of Sulfathiazole in Catfish (*Pangasius pangasius*) Following the IM Administration of 66 mg of the Drug / Kilogram Body Weight



ภาพที่ 4 The Two Compartment Model Describing the Disposition of Sulfathiazole ('stz') in Catfish (*Pangasius pangasius*)

คำขอบคุณ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ภาควิชาเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ คณะประมง มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์และความสะดวกเป็นอย่างยิ่งในการใช้บ่อปลา สถานที่และอุปกรณ์ต่าง ๆ ในการทดลอง

เอกสารอ้างอิง

- มาลินี ลิ้มโกคา, รุ่งเจริญ กาญจนอมัย, สมุทร สิริ-
เวชพันธุ์, พิบูล ไชยอนันต์, สุชาติ ศรารพันธุ์
และสินสมุทร นิลจวี. 2524. การศึกษาพฤติ-
กรรมของยาซัลฟาไนโค. II. การศึกษาซัลฟา-
เม็ททอกซีไดออกซีน ในลูกโคภายหลังฉีดยาเข้า
ทางหลอดเลือด และได้ผิวหนัง. วารสารสัตว-
แพทย์ 2(3) : 155-163.
- Annino, J.S. 1961. Sulfonamides, p. 200. In
Standard Methods of Clinical Chemistry.
Vol. 3. Academic Press, New York.
- Baggot, J.D. 1977. Disposition and fate of drugs
in the body, p.228. In Veterinary Pharma-
cology and Therapeutics. 4th edition. The
Iowa State University Press. Ames.
- Gibaldi, M. 1977. Biopharmaceutics and Clinical
Pharmacokinetics. 2nd ed., Lea & Febiger,
Philadelphia. 169p.
- Hamilton-Miller, J.M.T. 1975. The logical use of
antibiotics. J. Small Anim. Pract. 16 : 679.
- Koritz, G.D. 1977. Drug disposition, p.45. Clinical
Pharmacology and Therapeutics. Sylla-
bus for Antimicrobial Therapy in Veterinary
Medical Practice. U.Illinois at Urbana-Cham-
paign, Illinois.
- Limpoka, M. 1977. The disposition of sulfame-
thazine in swine. M.S. Thesis, University
of Illinois.
- Notari, R.E. 1971. Biopharmaceutics and Phar-
macokinetics. Marcel Dekker, Inc., New
York. 317p.