

การศึกษายาซัลฟาไดเมทิลไพริมิดีนในปลาสวาย โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ และให้กินยา

Study on Sulfadimethylpyrimidine in *Pangasius pangasius*
Following the Intravenous, Intramuscular and Oral Drug Administration

รุ่งเจริญ กาญจนมัย¹, สมุทร สิริเวชพันธุ์¹, พิบูล ไชยอนันต์¹, มาลินี ลัมโกคา¹,

เวียง เปื้อนโพธิ์หัก², อุทัยรัตน์ ณ นคร² และ องอาจ เลหาวิณี¹

R. Kanchanomai S. Sirivejapandu P. Chai-anan M. Limpoka

W. Chuapoe huk U. Na-Nakorn and O. Lauhawinit

ABSTRACT

The disposition of sulfadimethylpyrimidine was studied in *Pangasius pangasius* following the intravenous, intramuscular and oral drug dosing. The drug was administered as 25% solution at the dosage of 107.25 mg/kg. Blood samples were collected via the caudal blood vessels at specific times and determined by the Direct and Total method of Bratton and Marshall.

The drug was incompletely absorbed following intramuscular and oral administration. The bioavailability were 69.02% and 12.36% following the intramuscular and oral dosing, respectively. The Three Compartment Model would be used to describe the disposition of the drug in *Pangasius pangasius*. Estimation of all the rate constant was also obtained.

คำนำ

ยาซัลฟามีมากมายหลายชนิด ซึ่งอาจแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มตามระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ ตั้งแต่ออกฤทธิ์ระยะสั้นจนถึงระยะยาวนานเกินกว่า 24 ชั่วโมง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสูตรโครงสร้างทางเคมีของยาแต่ละชนิด และขึ้นอยู่กับสัตว์แต่ละชนิดด้วย

จากการศึกษาซัลฟาไรอาโซลในปลาสวาย พบว่ายามีการดูดซึมได้ดีและรวดเร็วหลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่ถ้าให้กินยาพบว่ายาซัลฟาไรอาโซลมีการดูดซึมไม่ดี ปริมาณของยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเท่ากับ 17.4% เท่านั้น ถึงแม้จะให้กินยาเพิ่มขึ้นเท่าตัว ยาก็มีการดูดซึมไม่ดีเท่าที่ควร (มาลินีและคณะ, 2527)

การทดลองนี้ เป็นการศึกษาซัลฟาไดเมท-

ทิลไพริมิดีน (ซัลฟาเม็ทราซีน) ในปลาสวายโดยการฉีดเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ และให้กินในขนาด 107.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม

อุปกรณ์และวิธีการ

ปลาทดลอง

ปลาสวายขนาดน้ำหนัก 0.3 กิโลกรัมโดยเฉลี่ย จำนวน 140 ตัว เลี้ยงในบ่อเลี้ยงปลาขนาดกว้าง 1.5 เมตร ยาว 3 เมตร ลึก 30 เซนติเมตร บ่อละ 20 ตัว ก่อนทำการให้ยาได้ทำการเจาะเลือดจากปลาจำนวน 10 ตัว เพื่อใช้เป็น control เช่นเดียวกับที่รายงานโดยมาลินีและคณะ (2527)

1 คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

2 คณะประมง มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

ยาที่ใช้และการเก็บตัวอย่างเลือด

ยาที่ใช้ศึกษา คือ sulfadimethylpyrimidine 25% solution² ในขนาด 107.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม โดยการฉีดยาเข้าหลอดเลือดทาง caudal blood vessel ฉีดเข้ากล้ามเนื้อและให้กินยา กลุ่มละ 40 ตัว ตัวละ 0.3 ซีซี หลังจากให้ยาได้ทำการเจาะเลือดครั้งละ 3 ตัว จากปลาสายแต่ละกลุ่มตามระยะเวลาต่อไปนี้ 1, 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72, 96, 108 และ 120 ชั่วโมง ตามวิธีที่ได้รายงานโดยมาลินี และคณะ (2527) ตัวอย่างเลือดนำไปปั่นแล้วเก็บชั้นพลาสมาแช่ตู้เย็นเพื่อทำการตรวจวิเคราะห์หาตัวยาต่อไป

การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด

ทำการตรวจวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาซัลฟาไดเมทิลพริมีดีนและเมตาโบไลต์ของยา โดยวิธีที่ดัดแปลงมาจากรายงานของ Annino (1961)

ความเข้มข้นของยาและเมตาโบไลต์ที่ตรวจพบในเวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยา นำมา plot บนกระดาษ semilog เพื่อคำนวณหาค่า parameters ต่าง ๆ ตลอดจนสร้าง model ขึ้นอธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาไดเมทิลพริมีดีนในปลา

ผลและวิจารณ์

ฉีดยาเข้าหลอดเลือดและกล้ามเนื้อ

ระดับความเข้มข้นของยาซัลฟาไดเมทิลพริมีดีนในพลาสมาหลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือดและกล้ามเนื้อในขนาด 107.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักปลา 1 กิโลกรัม แสดงในตารางที่ 1 ความเข้มข้นเฉลี่ยที่พบใน 1 ชั่วโมงหลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือดเท่ากับ 25.31 mg% ระดับยาในเลือดลดลงอย่างรวดเร็วจนเหลือครึ่งหนึ่งคือ 13.02 mg% ภายใน 12 ชั่วโมง ยายู่เหนือระดับ 5 mg% (MEC, minimum effective concentration) นาน 24 ชั่วโมงหลังจากฉีดยาซัลฟาไดเมทิลพริมีดีนเข้าหลอดเลือดในปลา ส่วนระดับของยาซัลฟาไรโอโซลที่พบในพลาสมา

หลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือด 1 ชั่วโมง เท่ากับ 11.32 mg% และลดลงเหลือ 5.12 mg% ภายใน 12 ชั่วโมง

ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาซัลฟาไดเมทิลพริมีดีนหลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อพบได้ภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากฉีดยา ปริมาณที่พบเท่ากับ 10.18 mg% ซึ่งต่ำกว่าระดับของยาซัลฟาไรโอโซลที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อในปลาสายเล็กน้อย ยายู่เหนือระดับ MEC นาน 12 ชั่วโมงหลังจากฉีดยา ยายับถ่วงออกจากร่างกายหมดภายใน 120 ชั่วโมงหลังจากให้ยา

ภาพที่ 1 แสดง disappearance plasma curve ของยาซัลฟาไดเมทิลพริมีดีนในปลาสาย หลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือด ภาพที่ 2 แสดง plasma curve ของยาหลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ จากภาพที่ 2 จะเห็นได้ว่ายามีการดูดซึมอย่างรวดเร็ว ตรวจพบยาในเลือดสูง 3 mg% ภายในครึ่งชั่วโมงหลังฉีดยา และเพิ่มขึ้นเป็น 10.18 mg% ภายใน 6 ชั่วโมง

จากการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดโดยวิธี Total assay method (Annino, 1961) ซึ่งเป็นการตรวจหาซัลฟาไดเมทิลพริมีดีนและเมตาโบไลต์ของยาในเลือด พบว่ายาซัลฟาไดเมทิลพริมีดีนมีการเปลี่ยนแปลงในร่างกายปลาซัลฟาไปอยู่ในรูปของอากิซิล เช่นเดียวกับยาซัลฟาไรโอโซลดังแสดงในตารางที่ 2 ปริมาณที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นอากิซิลนั้นไม่สูงนัก โดยดูจากค่าความแตกต่างระหว่างการตรวจโดยวิธี Total assay และ Direct assay (ตารางที่ 2)

ให้กินยา

ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาหลังจากให้ปลาสายกินยาในขนาด 107.25 mg% ดังแสดงในตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่ายามีการดูดซึมไม่ดี ปริมาณของยาที่ดูดซึมน้อยมาก ระดับของยาสูงสุดที่พบคือ 1.67 mg% เช่นเดียวกับที่พบสำหรับยาซัลฟาไรโอโซล แต่ยาซัลฟาไดเมทิลพริมีดีนอยู่ในร่างกายได้นานกว่ายาซัลฟาไรโอโซล ตรวจพบยาสูง 0.26 mg% ในชั่วโมงที่ 108 หลังจากให้กินยา ส่วนยาซัลฟาไรโอโซลยับยั้งออกจากร่างกายหมดภายใน 78 ชั่วโมง ไม่ว่า

2 SULMET 25% SOLUTION, CYANAMID Ltd.

ตารางที่ 1 ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของยาในพลาสมาปลาซวายและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หลังจากฉีดยาซัลฟาไดเมทิลฟิริมิตินเข้าหลอดเลือด เข้ากล้ามเนื้อ และให้กินในขนาด 107.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักปลาซวาย 1 กิโลกรัม

TIME (hours)	MEAN PLASMA CONCENTRATION (mg%)		
	INTRAVENOUS	INTRAMUSCULAR	ORAL
0.5	—	3.0 $\pm$ 0.52	—
1	25.31 ^a $\pm$ 1.25 ^b	4.17 $\pm$ 0.92	0.47 $\pm$ 0.16
3	16.76 $\pm$ 0.51	3.74 $\pm$ 0.21	0.27 $\pm$ 0.80
6	14.32 $\pm$ 0.44	10.18 $\pm$ 3.39	1.00 $\pm$ 0.31
12	13.02 $\pm$ 0.30	7.89 $\pm$ 0.03	0.65 $\pm$ 0.04
24	6.78 $\pm$ 0.12	3.75 $\pm$ 0.03	0.33 $\pm$ 0.06
30	3.88 $\pm$ 0.53	3.86 $\pm$ 0.68	1.67 $\pm$ 0.09
48	1.78 $\pm$ 0.02	1.81 $\pm$ 0.11	0.26 $\pm$ 0
72	0.94 $\pm$ 0.14	1.09 $\pm$ 0.12	0.33 $\pm$ 0.05
96	0.51 $\pm$ 0.11	0.59 $\pm$ 0.03	0.26 $\pm$ 0.05
108	0.35 $\pm$ 0.04	0.31 $\pm$ 0	0.08 $\pm$ 0.03

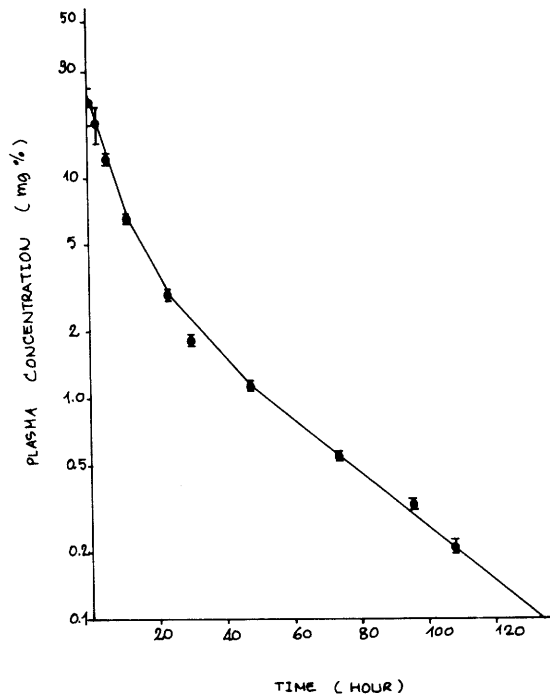
a. mean values obtained from three fish

b. standard deviation

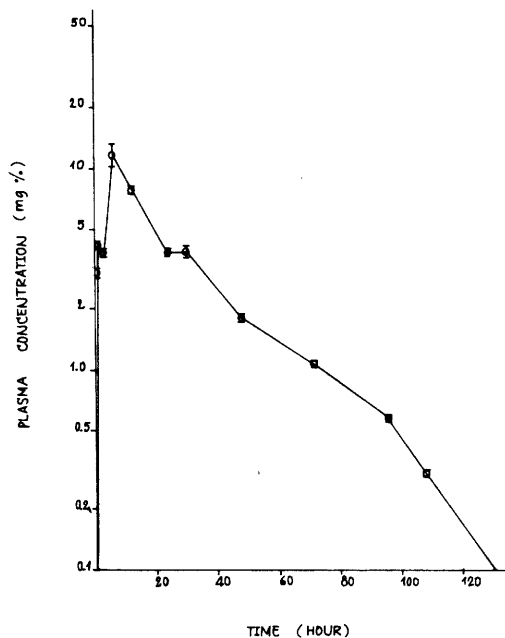
ตารางที่ 2 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาซัลฟาไดเมทิลฟิริมิตินในพลาสมาปลาซวาย (วิเคราะห์ โดย Direct และ Total Assays) ภายหลังฉีดยาเข้าหลอดเลือด

TIME (hours)	DIRECT ASSAY METHOD		TOTAL ASSAY METHOD	
	mg%	S.D. ^a	mg%	S.D.
1	25.31	1.25	31.42	0
3	16.76	0.51	17.42	0
6	14.32	0.44	16.425	0.14
12	13.02	0.30	13.28	0.28
24	6.78	0.12	6.92	0.35
36	3.88	0.53	3.5	0.11
48	1.78	0.02	1.32	0.10
72	0.94	0.14	1.09	0.15
78	0.51	0.11	0.50	0.
96	0.35	0.04	0.39	0

a. standard deviation



ภาพที่ 1 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาชาล์ฟาไดเมททิลทรีมิคีนในพลาสมาปลาวยภายหลังฉีดยาเข้าหลอดเลือดในขนาด 107.25 มิลลิกรัม ค่อน้ำหนักปลาวย 1 กิโลกรัม



ภาพที่ 2 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาชาล์ฟาไดเมททิลทรีมิคีนในพลาสมาในปลาวย ภายหลังฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อในขนาด 107.25 มิลลิกรัม ค่อน้ำหนักปลาวย 1 กิโลกรัม

จะให้ยาโดยการฉีดหรือให้กินยา ระดับของยาในเลือดส่วนใหญ่แล้วจะอยู่ต่ำกว่า 0.5 mg% ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 1 จนถึงชั่วโมงที่ 108 หลังจากกินยา ดังแสดงในภาพที่ 3

ภาพที่ 4 แสดงเปรียบเทียบ plasma curve ของยาซัลฟาไดเมททิลพีริมีดินในปลาซวายหลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ และให้กินยาในขนาด 107.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม

เภสัชจลนศาสตร์ของยาซัลฟาไดเมททิลพีริมีดินในปลาซวาย

การสร้าง model สำหรับอธิบายคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซัลฟาไดเมททิลพีริมีดินในปลาซวาย หาได้โดยการ plot ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของยาที่ได้จากการฉีดยาเข้าหลอดเลือดบนกระดาษ semilog ดังแสดงในภาพที่ 5 (Gibaldi, 1977) จากการ plot โดยวิธี graphic analysis (Gibaldi and Perrier, 1975) ดังแสดงในภาพจะเห็นได้ว่า มีลักษณะเป็น triexponential curve ดังนั้นจึงควรใช้ Three Compartment Model สำหรับอธิบายยานี้ในปลาซวาย Three Compartment Model (แสดงในภาพที่ 6) อธิบายได้ดังนี้คือ หลังจากที่ยาเข้าสู่ร่างกายแล้ว ยาจะอยู่ในกระแสโลหิต (Central Compartment) แล้วกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของร่างกายด้วยอัตราความเร็วที่แตกต่างกันระหว่างเนื้อเยื่อที่มีเลือดไปหล่อเลี้ยงสูง ('shallow' peripheral compartment) เช่น ตับ ไต และสมอง กับเนื้อเยื่อที่มีเลือดไปหล่อเลี้ยงน้อย เช่น กล้ามเนื้อ กระดูก ไขมัน ('deep' peripheral compartment) หลังจากนั้นยานี้ในเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ จะกลับเข้ามาอยู่ในกระแสโลหิต คือ Central Compartment เพื่อขับถ่ายออกจากร่างกาย ด้วยอัตราความเร็วที่แตกต่างกันเช่นเดียวกัน ยาที่มีพฤติกรรมที่อธิบายโดยใช้ Three Compartment Model นี้ จะมีบางส่วนของยาสะสมอยู่ใน 'deep' peripheral compartment

ค่า parameters ต่าง ๆ สำหรับ Three Compartment Model ที่คำนวณได้มีดังนี้ (Gibaldi and Perrier, 1975)

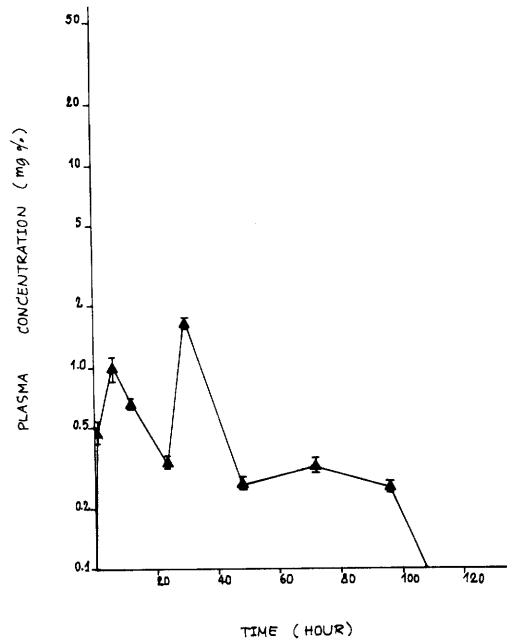
k_{12}	= 1.259 hours ⁻¹
k_{21}	= 0.4061 hours ⁻¹
k_{12}, k_{21}	= the apparent first order intercompartmental transfer rate constants between the "shallow" and central compartments
k_{13}	= 1.1797 hours ⁻¹
k_{31}	= 0.4735 hours ⁻¹
k_{31}, k_{13}	= the apparent first order intercompartmental transfer rate constants between the "deep" and central compartments
k_{10}	= 0.0094 hours ⁻¹
k_{10}	= the elimination rate constant from the central compartment

Parameters ที่ใช้อธิบายยาซัลฟาไดเมททิลพีริมีดินในปลาซวายหลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือดแสดงในตารางที่ 3

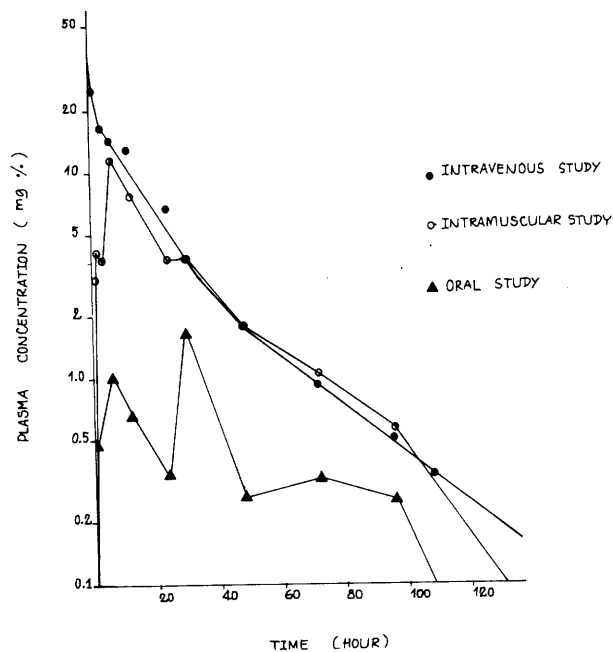
ตารางที่ 3 Parameters ที่ใช้อธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาไดเมททิลพีริมีดินในปลาซวาย โดย Three Compartment Model

Parameter	Intravenous study
α	0.0866 hours ⁻¹
β	0.0301 hours ⁻¹
π	0.693 hours ⁻¹
K_{12}	1.259 hours ⁻¹
K_{21}	0.4061 hours ⁻¹
K_{13}	1.1797 hours ⁻¹
K_{31}	0.4735 hours ⁻¹
K_{10}	0.0094 hours ⁻¹

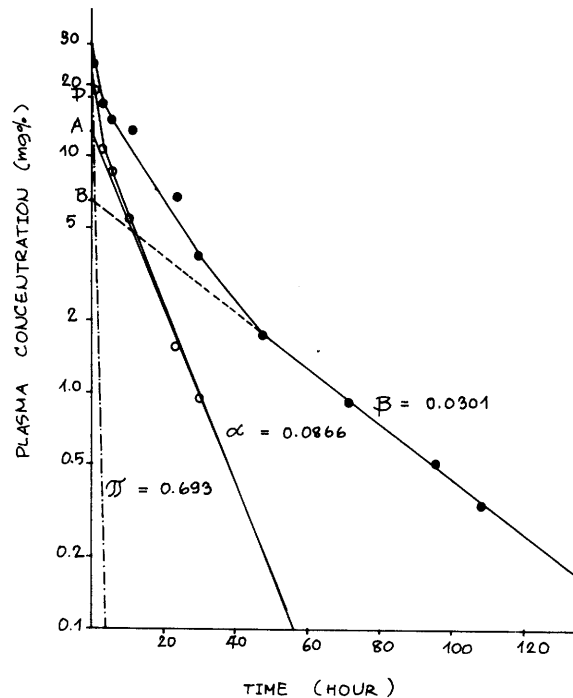
a. all K values are first order rate constant (hours⁻¹)



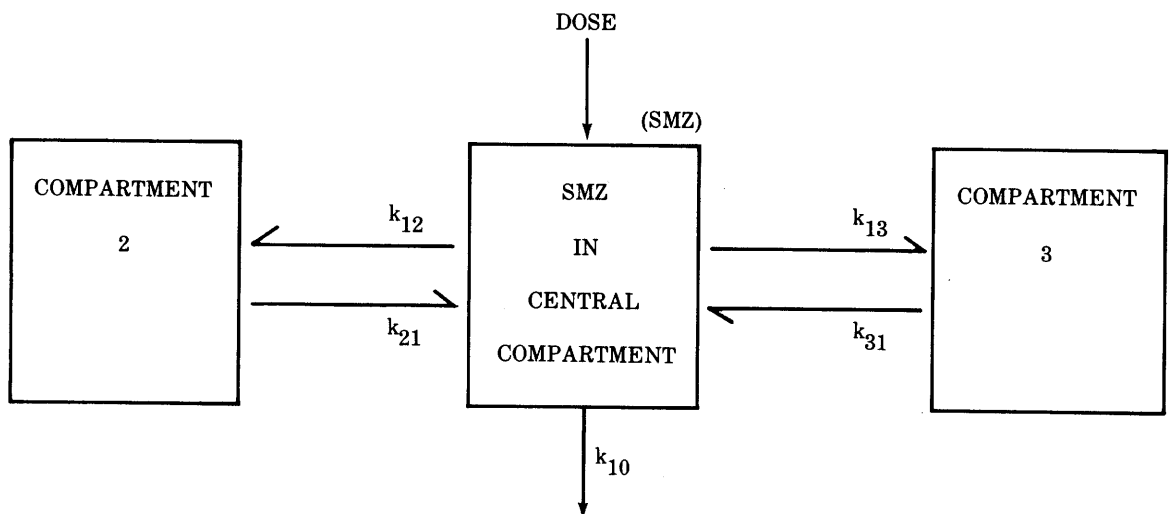
ภาพที่ 3 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาซัลฟาไคเมท์ฟิริมิดีนในพลาสมาปลาสวายภายหลังการให้กินยา ในขนาด 107.25 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักปลาสวาย 1 กิโลกรัม



ภาพที่ 4 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาซัลฟาไคเมท์ฟิริมิดีนในพลาสมาปลาสวาย ภายหลังการฉีดเข้าหลอดเลือด เข้ากล้ามเนื้อ และให้กิน ในขนาด 107.25 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักปลาสวาย 1 กิโลกรัม



ภาพที่ 5 แสดง Graphic analysis ที่ใช้คำนวณค่า parameter สำหรับยาซัลฟาไดเมทิลทรีมีดินในปลาสมา



COMPARTMENT 2 = "shallow" peripheral compartment

COMPARTMENT 3 = "deep" peripheral compartment

ภาพที่ 6 แสดง Three Compartment Model ที่ใช้อธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาไดเมทิลทรีมีดินในปลาสมา

การหาปริมาณของยาที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต (Fraction absorbed)

ข้อมูลที่ได้จากการให้ยาเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อและให้กินยานำมาคำนวณหาปริมาณของยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้โดยวิธี AREA UNDER THE CURVE (AUC) (Notari, 1971) ดังนี้

$$F = \frac{AUC_{IM}}{AUC_{IV}} = \frac{0.0508}{0.0736} = 0.6902$$

$$F = \frac{AUC_{oral}}{AUC_{IV}} = \frac{0.0091}{0.0736} = 0.1236$$

Fraction absorbed ของยาหลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อและให้กินยาเท่ากับ 0.6902 และ 0.1236 ตามลำดับหรืออาจกล่าวได้ว่า bioavailability ของยาซัลฟาไดเมททิลพิริมีดีน (หมายถึงเปอร์เซ็นต์ของยาที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต) โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อและให้กินยาในปลาซวายเท่ากับ 69.02% และ 12.36% ตามลำดับ

ผลจากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่ายาซัลฟาไดเมททิลพิริมีดีนมีการดูดซึมดีพอสมควรหลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ประมาณ 69.02% ของยาที่ฉีดมีการดูดซึมจากตำแหน่งที่ฉีดเข้าสู่กระแสโลหิต

ถ้าให้กินยาพบว่าเพียง 12.36% ของยาที่ให้ที่มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต

เอกสารอ้างอิง

มานี ลิ้มโกคา, รุ่งเจริญ กาญจนอมัย, พิบูล ไชยอนันต์, สมุทร สิริเวชพันธุ์, เวียง เชื้อโพธิ์หัก, อุทัยรัตน์ ณ นคร และ งามอาจ เลหาวินิจ, 2527. การศึกษาซัลฟาไรอาโซลในปลาซวายโดยการฉีดเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อและให้กินยา. ว. เกษตรศาสตร์ (วทษ.). 18 : 27-32.

Annino, J.S. 1961. Sulfonamides, p. 200. In Standard Methods of Clinical Chemistry, Vol. 3. Academic Press, New York.

Gibaldi, M. 1977. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia.

Gibaldi, M. and D. Perrier. 1975. Pharmacokinetics, Vol. 1. Marcel Dekker, Inc., New York.

Notari, R.E. 1971. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Marcel Dekker, Inc., New York.