

บทที่ 4

ผลการทดลอง

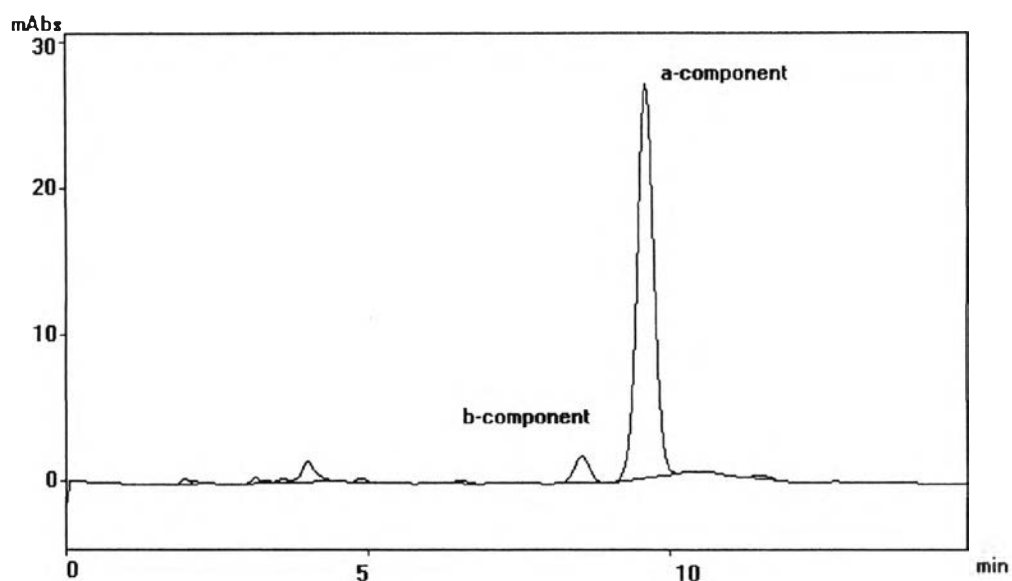
1. การทดสอบความน่าเชื่อถือของวิธีการวิเคราะห์

1.1 ความสัมพันธ์ระหว่างสารละลายมาตรฐานกับพื้นที่ใต้กราฟ

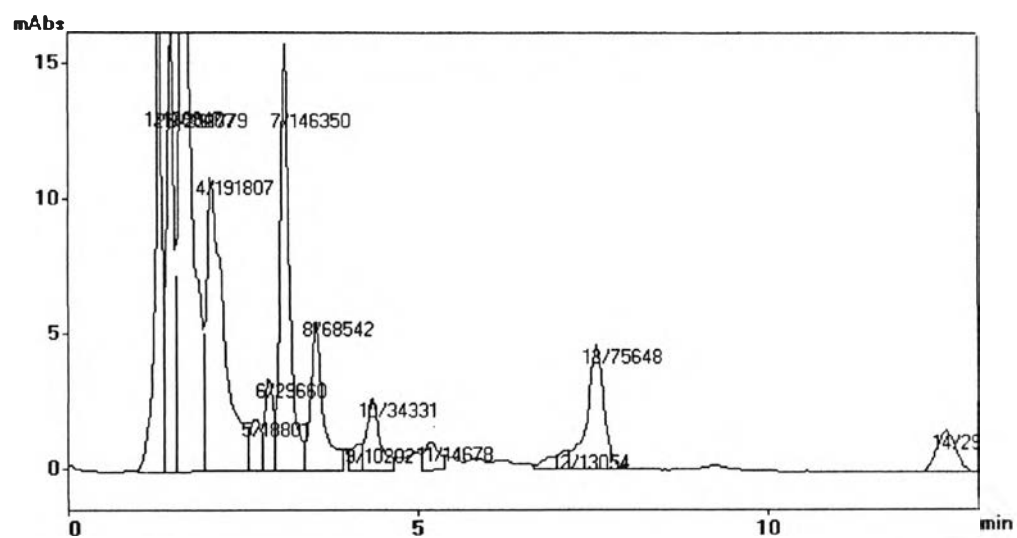
เมื่อฉีดไอเวอร์เมคตินมาตรฐานที่ความเข้มข้น 0, 50, 100, 200, 400 และ 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรเข้าเครื่อง HPLC ได้โครมาโตแกรมดังรูปที่ 4.1-4.3 และพื้นที่ใต้กราฟของโครมาโตแกรมดังตารางที่ 4.1 เมื่อนำค่าที่ได้มาจัดทำเป็นกราฟได้ความสัมพันธ์ออกมาเป็นเส้นตรงดังแสดงในรูปที่ 4.4 โดยมีค่าสัมประสิทธิ์ของความถดถอย (R^2) มีค่า 0.996 สมการเส้นตรง $Y=149.75X+1012.4$ ความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงที่ระดับความเข้มข้น 0 – 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวิเคราะห์ได้ (LOQ) มีค่าเท่ากับ 50 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ตารางที่ 4.1 ความสัมพันธ์ของไอเวอร์เมคตินมาตรฐานในซีรัมและพื้นที่ใต้กราฟของโครมาโตแกรม

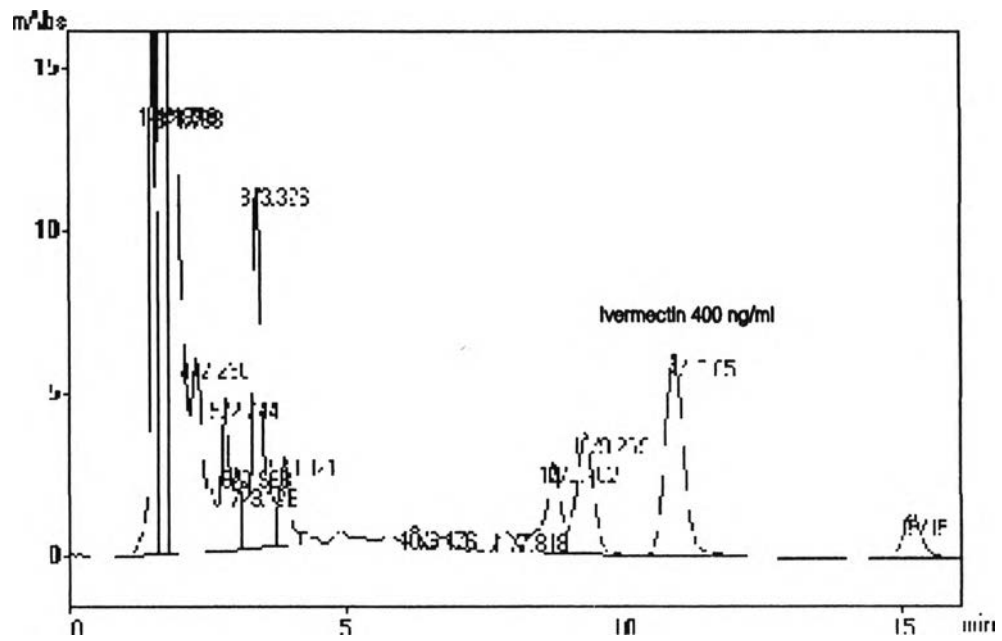
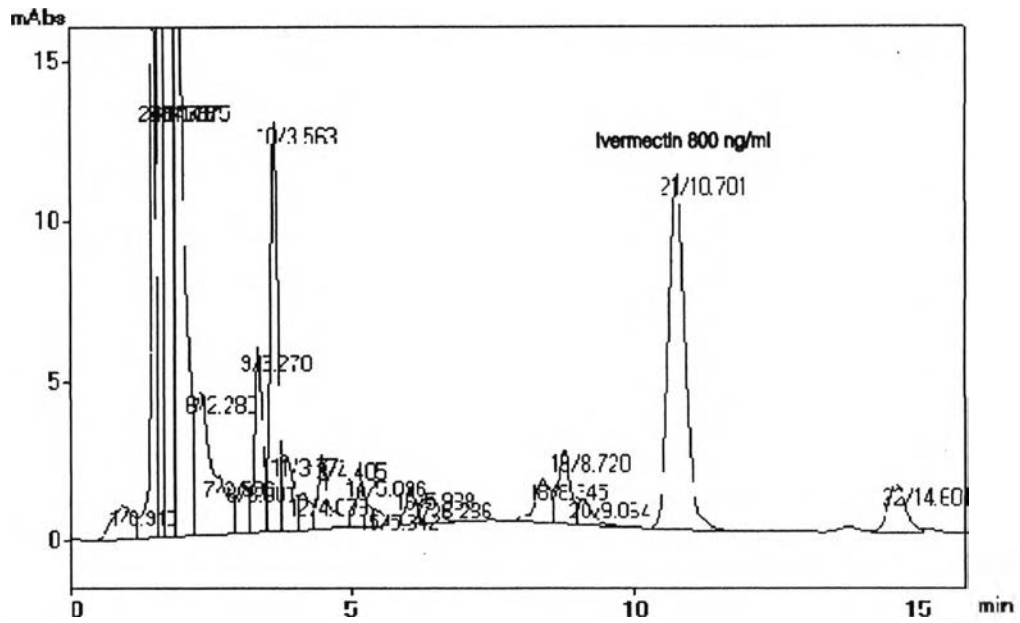
ความเข้มข้นของไอเวอร์เมคตินมาตรฐาน (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)	พื้นที่ใต้กราฟของโครมาโตแกรม
0	0
50	11949
100	17611
200	27384
400	58996
800	122246
R^2	0.996



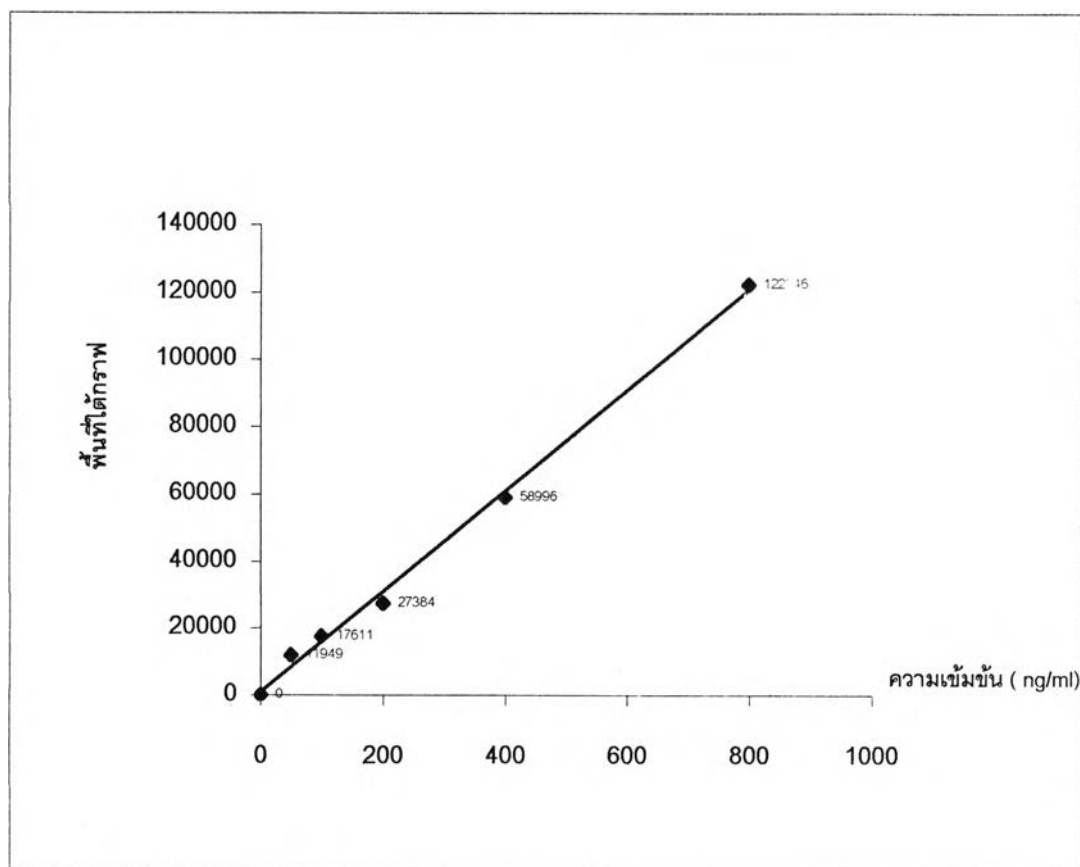
รูปที่ 4.1 แสดงโครมาโตแกรมของไอเวอร์เมคตินที่ละลายในเมทานอลขนาด 10 ไมโครกรัม มิลลิลิตร



รูปที่ 4.2 แสดงโครมาโตแกรมของซีรัมสุนัขที่ไม่ได้รับไอเวอร์เมคติน



รูปที่ 4.3 แสดงโครมาโตแกรมของซีรัมสุนัขที่ spike ivermectin ขนาด 800 และ 400 นาโนกรัมต่อ มิลลิลิตร



รูปที่ 4.4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานกับพื้นที่ใต้กราฟ

$$Y = 149.75X + 1012.40, R^2 = 0.9966$$

1.2 การวิเคราะห์ความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (% recovery)

ร้อยละของความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์มีค่า 95.11 ± 7.8 พิสัยอยู่ระหว่าง 81 –109 (ดังตารางที่ 4.2)

ตารางที่ 4.2 แสดงร้อยละความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์โดยใช้ HPLC (n=3)

ความเข้มข้น (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)	พื้นที่ใต้กราฟของ ไอเวอร์เมคติน มาตรฐาน	พื้นที่ใต้กราฟของปริมาณ ไอเวอร์เมคตินที่ตรวจพบ	ร้อยละความถูกต้อง ของวิธีวิเคราะห์ (% Recovery)
100	17611	15979	97.48
		19265	109.39
		15842	89.95
		⋮	⋮
Mean±SD		17028.66	96.69±8.99
200	27384	26694	97.48
		28694	104.78
		25077	91.57
		⋮	⋮
Mean±SD		26821.67	97.94±5.40
400	58996	57010	96.63
		48135	81.59
		55426	93.94
		⋮	⋮
Mean±SD		53523	90.72±6.54
Total Mean			95.11±7.80

1.3 ความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ (Precision)

ความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ แบ่งเป็นความแม่นยำวิธีการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกันและความแม่นยำของวิธีการวิเคราะห์ระหว่างวัน

3.1 จากการวิเคราะห์ความแม่นยำของวิธีการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน ค่าสัมประสิทธิ์ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของซีรัมไอเวอรเมคตินที่ระดับความเข้มข้น 0, 50, 100, 200, 400, 600 และ 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่าระหว่างร้อยละ 2.7 – 13.3 ดังแสดงในตารางที่ 4.3

3.2 จากการวิเคราะห์ความแม่นยำของวิธีการวิเคราะห์ระหว่างวัน ค่าสัมประสิทธิ์ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของซีรัมไอเวอรเมคตินที่ระดับความเข้มข้น 0, 50, 100, 200, 400, และ 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่าระหว่างร้อยละ 1.94-16.93 ดังแสดงในตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.3 แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟที่เกิดจากการฉีดซีรัมที่มีไอเวอร์เมคตินระดับต่าง ๆ เข้า HPLC และค่าร้อยละสัมประสิทธิ์ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน (n = 3)

ความเข้มข้น (นาโนกรัมต่อ มิลลิลิตร)	พื้นที่ใต้กราฟ	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน (Mean \pm SD)	ร้อยละสัมประสิทธิ์ส่วน เบี่ยงเบนมาตรฐาน (% RSD)
0	0 0 0	0	0
50	13558 10487 10203	11416 \pm 1519	13.30
100	17404 18602 19547	18517.66 \pm 876	4.73
200	37083 39418 41343	39281.33 \pm 1741	4.43
400	74649 71256 69894	71933 \pm 1999	2.77
600	97418 107565 107867	104283.33 \pm 4856	4.65
800	116612 122272 126293	121725.66 \pm 3971	3.26

ตารางที่ 4.4 แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟที่เกิดจากการฉีดซีรัมที่มีไอเวอร์เมคตินระดับต่าง ๆ เข้า HPLC และค่าร้อยละสัมประสิทธิ์ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของการวิเคราะห์ต่างวัน (n = 3)

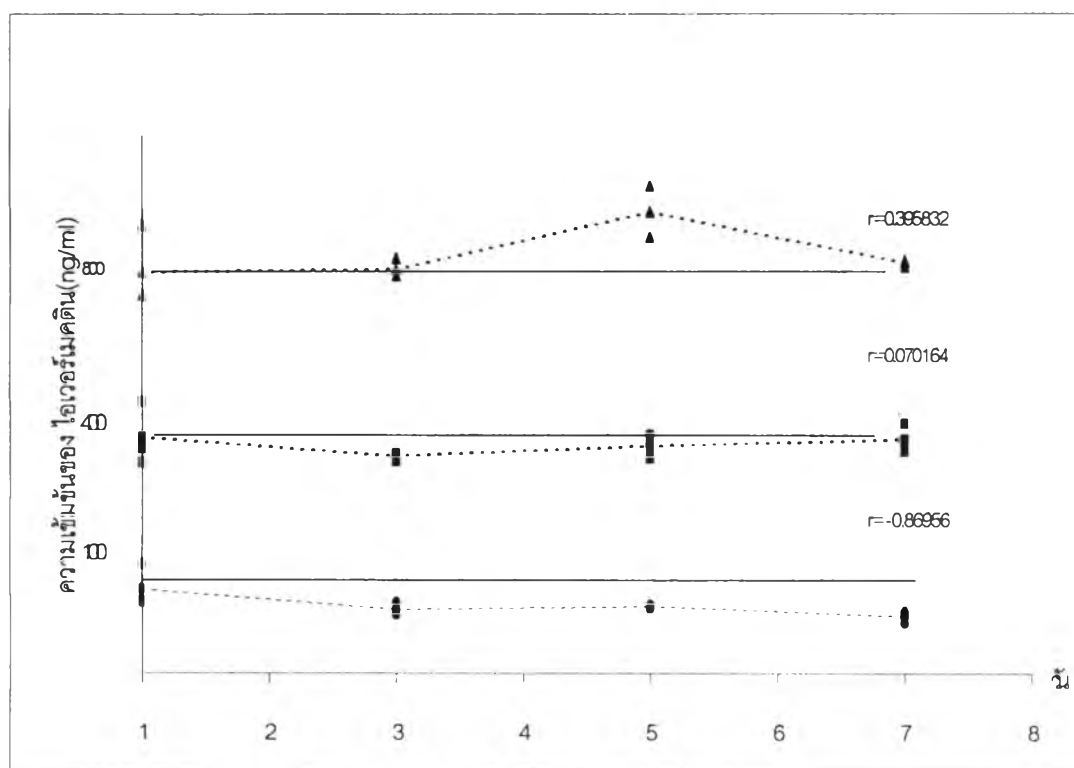
ความเข้มข้น (นาโนกรัมต่อ มิลลิลิตร)	พื้นที่ใต้กราฟ	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน (Mean \pm SD)	สัมประสิทธิ์ส่วนเบี่ยง เบนมาตรฐาน (% RSD)
0	0 0 0	0	0.00
50	11949 11416 12903	12089.33 \pm 615.12	5.08
100	17611 18517 41110	17746.66 \pm 581.55	3.27
200	27384 39281 41110	35925.00 \pm 6085.38	16.93
400	58996 71933 64960	65396.33 \pm 5286.85	8.09
800	122246 121725 117038	120336.33 \pm 2341.95	1.94

1.4 การศึกษาค่าความคงตัวของไอเวอร์เมคตินในซีรัมสุนัข

จากการวิเคราะห์ยาไอเวอร์เมคตินในซีรัมสุนัขเมื่อเก็บไว้เวลานาน 7 วันในตู้แช่แข็ง อุณหภูมิ -18°C แสดงในตารางที่ 4.5 และรูปที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 การศึกษาค่าความคงตัวของยาไอเวอร์เมคตินความเข้มข้นต่างกันในซีรัมสุนัขเมื่อเก็บไว้ในตู้แช่แข็งอุณหภูมิ -18°C นาน 7 วัน ($n=3$)

ความเข้มข้น (นาโนกรัมต่อ มิลลิลิตร)	พื้นที่ใต้กราฟ วันที่ 1	พื้นที่ใต้กราฟ วันที่ 3	พื้นที่ใต้กราฟ วันที่ 5	พื้นที่ใต้กราฟ วันที่ 7
100	32520	18518	20278	18323
	21885	21173	19724	18010
	21208	17700	20356	15314
400	62801	65342	68144	74224
	67048	65405	70823	68350
	80654	63288	64137	66251
800	133344	118410	137213	122910
	112629	123541	144969	121130
	112500	118623	129739	123078



รูปที่ 4.5 แสดงค่าความคงตัวของยาไอเมอร์เนดิมในซีรัมสุนัขเมื่อเก็บไว้ที่ตู้แช่แข็งอุณหภูมิต่ำ -18°C

จากรูปที่ 4.5 ที่ระดับความเข้มข้นแตกต่างกันความคงตัวของยามีค่าไม่เท่ากันดังต่อไปนี้ ที่ความเข้มข้น 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร คงตัวของยาเริ่มลดลงเมื่อเก็บไว้เกิน 3 วัน โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.39

ความเข้มข้น 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ยามีความคงตัวจนถึงวันที่ 7 โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.07

สำหรับความเข้มข้น 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ยาแทบจะไม่มี ความคงตัวเลยคือเริ่มเสื่อมตั้งแต่วันแรกดังแสดงในรูป 4.5 และมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.8

2. การประเมินความปลอดภัยจากการใช้ไอเวอร์เมคตินในสุนัข

สุนัขทดลองตัวผู้จำนวน 21 ตัว สุขภาพแข็งแรง ก่อนทดลองมีน้ำหนักเฉลี่ย 17.33 กิโลกรัม และมีพิสัยระหว่าง 13 - 22 กิโลกรัม ประเมินความปลอดภัยในการใช้ไอเวอร์เมคตินโดยพิจารณาจาก น้ำหนัก อาการและอาการแสดง ค่าโลหิตวิทยาและเคมีในโลหิต

น้ำหนัก จากการชั่งน้ำหนักสุนัขก่อนและหลังการให้ไอเวอร์เมคตินทั้งการกินและฉีดเข้าใต้ผิวหนังตลอดการทดลองระหว่าง 1 - 4 สัปดาห์ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักสุนัขอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4.6-4.10)

อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยในสุนัขภายหลังกินไอเวอร์เมคติน 1 ครั้งขนาด 600 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ได้แก่ ซึม เดี๋ยว อาเจียน พบในสุนัข 4 ตัวในสุนัขทดลองทั้งหมด 7 ตัว และมี 1 ตัวที่มีอาการรุนแรงเช่น เดี๋ยว รุม่านตาขยาย อ่อนแรง ล้มลง ลุกเดินไม่ไหว หายใจเร็ว เหงือกซีด ซึมลงและไม่กินอาหาร อาการดังกล่าวนี้ส่วนใหญ่เริ่มปรากฏอาการใน 2- 4 ชั่วโมง และสามารถหายได้เองใน 8-12 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามไม่พบอาการดังกล่าวข้างต้นในสุนัขทดลอง 1 ตัวที่กินไอเวอร์เมคตินติดต่อกันนาน 14 วัน

นอกจากนี้อาการอื่นที่อาจพบได้บ้างภายหลังกินไอเวอร์เมคตินได้แก่ ไข้ ห้องเสีย ผื่นคัน แต่ไม่พบอาการชักหรือหมดสติในสุนัขขณะทดลอง

จากการฉีดยาไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม 1 ครั้ง เข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดยาไอเวอร์เมคตินจำนวน 4 ครั้ง ทุก 1 สัปดาห์ สุนัขทดลองไม่แสดงอาการดังกล่าวข้างต้นและผิวหนังบริเวณที่ฉีดยาไม่พบการอักเสบเฉพาะที่ แต่มีสุนัขป่วยเป็นปอดอักเสบและตาย 1 ตัว ในกลุ่มที่ฉีดยา 1 ครั้ง

ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขก่อนและหลังการให้ไอเวอร์เมคตินทั้งการกินและฉีดเข้าใต้ผิวหนังตลอดการทดลองระหว่าง 1 - 4 สัปดาห์ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4.6-4.10)

ตารางที่ 4.6 แสดงค่าน้ำหนักตัว ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขที่กินยาไอเวอร์เมคติน
ครั้งเดียวในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม (n =7)

การประเมินความปลอดภัย	ก่อนการทดลอง	หลังการทดลองสัปดาห์ที่ 1
น้ำหนักตัว (kg)	17.3 ± 0.8 (15.0-20.0)	16.8 ± 1.1 (13.0-21.0)
RBC (10 ⁶ per μ L) (4.50 – 8.00)	6.07 ± 0.19 (5.50-6.84)	6.14 ± 0.22 (6.48-7.28)
Hb (g/dl) (11.0 – 18.0)	13.9 ± 0.7 (12.1-17.7)	14.2 ± 0.7 (12.1-16.9)
Hct (%) (38.0 – 53.0)	42.3 ± 2.1 (39.0-52.2)	43.1 ± 2.0 (38.1 ± 52.1)
WBC (per μ L) (8000 – 18000)	14371 ± 2512 (5800-26200)	15528 ± 1957 (4200-19200)
Neutrophils (%) (62.0 – 80.0)	70.4 ± 5.0 (46.0-86.0)	75.3 ± 3.8 (62.0-90.0)
Eosinophils (%) (2.0 – 14.0)	7.1 ± 2.1 (0.0-15.0)	8.1 ± 2.6 (0.0-16.0)
Basophils (%) (0.0 – 2.0)	0.14 ± 0.14 (0.0-1.0)	0.00 ± 0.00 (0)
Lymphocytes (%) (10.0 – 28.0)	20.0 ± 3.6 (11.0-39.0)	13.71 ± 1.76 (9.0-20.0)
Monocytes (%) (3.0 – 9.0)	2.3 ± 0.6 (0.0-4.0)	2.8 ± 1.0 (0.0-8.0)
SGOT (U/L) (13.0 – 93.0)	29.3 ± 4.5 (16.0-45.0)	39.6 ± 11.5 (17.0-106.0)
SGPT (U/L) (15.0 – 17.0)	49.6 ± 2.0 (13.0-167.0)	39.1 ± 9.6 (12.0-85.0)
Paired t – test	NS (p > 0.05)	

การแสดงผลข้อมูล (mean ± SEM)

ตารางที่ 4.7 แสดงค่าน้ำหนักตัว ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขที่กินไอเวอร์เมคติน
ทุกวัน ติดต่อกัน 14 วัน ในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม (n=1)

การประเมิน ความปลอดภัย	*ก่อนการทดลอง	*หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 1	*หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 2	หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 5
น้ำหนักตัว (kg)	15.0	14.0	14.0	14.0
RBC (10^6 per μ L) (4.50 – 8.00)	6.08	4.53	4.30	6.48
Hb (g/dl) (11.0 - 18.0)	15.2	10.1	8.5	15.7
Hct (%) (38.0 - 53.0)	44.5	36.6	29.0	45.8
WBC (per μ L) (8000 – 18000)	9800	14100	10150	10000
Neutrophils (%) (62.0 –80.0)	64.0	58.0	57.0	51.0
Eosinophils (%) (2.0 - 14.0)	13.0	16.0	11.0	19.0
Basophils (%) (0.0 – 2.0)	0.0	0.0	0.0	0.0
Lymphocytes (%) (10.0 – 28.0)	22.0	24.0	27.0	26.0
Monocytes (%) (3.0 – 9.0)	1.0	2.0	5.0	4.0
SGOT (U/L) (13.0 – 93.0)	22.0	48.0	33.0	17.0
SGPT (U/L) (15.0 - 17.0)	35.0	44.0	33.0	30.0
Anova	NS (p >0.05)			

หมายเหตุ *วันที่สุนัขกินไอเวอร์เมคติน(ตั้งแต่วันที่ 0 ถึงวันที่ 14)

ตารางที่ 4.8 แสดงค่าน้ำหนักตัว ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขที่ฉีดยาไอเวอร์เมคติน
เข้าได้ผิวหนังครั้งเดียว ในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม (n=4)

การประเมิน ความปลอดภัย	ก่อนการทดลอง	หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 1	หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 2
น้ำหนักตัว (kg)	15.5±1.6 (13-18)	15.3±0.8 (14-17)	15.0±1.2 (13-17)
RBC (10 ⁶ per μ L) (4.50 – 8.00)	5.89±0.84 (4.25-7.02)	6.50±0.93 (5.8-8.32)	6.57±1.19 (5.24-8.97)
Hb (g/dl) (11.0 – 18.0)	11.4±1.1 (9-14)	13.1±2.7 (8.8-18.2)	12.0±2.9 (7-11.8)
Hct (%) (38.0 – 53.0)	35.8±3.4 (30.0-42.0)	42.6±9.6 (27.3-60.4)	39.2±7.9 (26.2-53.5)
WBC (per μ L) (8000 – 18000)	18800±4051 (11000-24600)	18600±5804 (9200-29200)	17133±4010 (10300-24200)
Neutrophils (%) (62.0 – 80.0)	70.0±3.8 (64.0-77.0)	72.2±6.5 (63-85)	77.3±3.7 (70-82)
Eosinophils (%) (2.0 – 14.0)	5.0±3.2 (0.0-11.0)	3.3±2.0 (0.0-7.0)	3.6±1.8 (0.0-6.0)
Basophils (%) (0.0 – 2.0)	0.0±0.0 (0)	0.3±0.2 (0.0-1.0)	0.3±0.3 (0.0-1.0)
Lymphocytes (%) (10.0 – 28.0)	22.0±4.3 (15.0-30.0)	22.6±6.1 (12.0-33.0)	16.6±2.6 (14.0-22.0)
Monocytes (%) (3.0 – 9.0)	3.3±1.3 (2.0-6.0)	1.3±0.9 (0.0-3.0)	2.0±1.1 (0.0-4.0)
SGOT (U/L) (13.0 – 93.0)	127.0±84.2 (31.0-295.0)	56.3±30.4 (31.0-118.0)	55.7±28.2 (25.0-112.0)
SGPT (U/L) (15.0 – 17.0)	108.3±54.1 (27.0-211.0)	43.6±25.8 (13.0-95.0)	42.7±23.8 (14.0-90.0)
Anova	NS (p> 0.05)		

การแสดงผลข้อมูล (Mean±SEM)

ตารางที่ 4.9 แสดงค่าน้ำหนักตัว ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขที่ฉีดยาไอเวอร์เมคติน
เข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 2 สัปดาห์ในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม
(n=7)

การประเมินความ ปลอดภัย	*ก่อนการทดลอง	*หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 1	หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 2	หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 3
น้ำหนักตัว(kg)	17.7±0.6 (15.0-20.5)	17.7±0.6 (15.0-20.5)	17.7±0.8 (14.0-20.0)	18.1±0.9 (14.0-21.0)
RBC(10 ⁶ per μ L) (4.50 – 8.00)	7.41±0.68 (5.33-10.58)	7.69±0.44 (6.36-9.25)	7.56±0.47 (5.92-8.3)	7.82±0.46 (6.59-9.72)
Hb (g/dl) (11.0 - 18.0)	15.5±1.07 (13.0-19.9)	13.6±0.7 (10.9-14.7)	14.5±1.2 (10.4-18.2)	14.9±1.1 (11.6-17.4)
Hct (%) (38.0 - 53.0)	48.1±3.7 (40.0-62.0)	41.9±2.0 (34.6-51.0)	45.3±3.9 (36.7-62.8)	46.4±3.9 (37.0-56.0)
WBC (per μ L) (8000 – 18000)	14285±1509 (9600-19400)	153571±1450 (9100-21100)	17614±2590 (13000-20300)	14571±1970 (6000-23000)
Neutrophils (%) (62.0 –80.0)	63.0±5.2 (47.0-90.0)	66.7±4.8 (50.0-91.0)	62.6±5.5 (56.0-90.0)	67.1±5.9 (50.0-89.0)
Eosinophils (%) (2.0 - 14.0)	10.0±3.1 (1.0-25.0)	8.9±2.7 (1.0-17.0)	12.0±3.2 (0.0-26.0)	13.4±4.1 (0.0-30.0)
Basophils (%) (0.0 – 2.0)	0.14±0.14 (0.0-1.0)	0.3±0.2 (0.0-1.0)	0.14±0.14 (0.0-1.0)	0.3±0.3 (0.0-2.0)
Lymphocytes (%) (10.0 – 28.0)	23.3±5.3 (6.0-47.0)	21.9±5.2 (8.0-46.0)	24.8±3.4 (10.0-37.0)	21.6±3.8 (9.0-36.0)
Monocytes (%) (3.0 – 9.0)	3.6±1.6 (1.0-12.0)	2.3±1.4 (0.0-10.0)	1.0±0.4 (0.0-30.0)	4.0±2.7 (0.0-20.0)
SGOT (U/L) (13.0 – 93.0)	34.1±4.8 (18.0-55.0)	28.8±2.8 (21.0-41.0)	25.4±2.8 (14.0-34.0)	25.3±1.7 (21.0-32.0)
SGPT (U/L) (15.0 - 17.0)	45.3±9.1 (16.0-60.0)	50.7±10.4 (22.0-100.0)	30.0±7.2 (17.0-60.0)	37.8±4.7 (20.0-50.0)
Anova	NS (p > 0.05)			

การแสดงข้อมูล mean±SEM

หมายเหตุ *วันที่ฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสุนัข (นับเป็นวันที่ 0 และ 7)

ตารางที่ 4.10 แสดงค่าน้ำหนักตัว ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขที่ฉีดยาไอเวอร์เมคติน
เข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์ในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม
(n=2)

การประเมินความ ปลอดภัย	*ก่อนการทดลอง	*หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 1	*หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 2	*หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 3	หลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 4
น้ำหนักตัว (kg)	19.7±2.2 (17.5-22.0)	20.5±2.5 (19.0-23.0)	21.5±2.5 (19.0-24.0)	21.5±2.5 (19-24)	21.7±2.2 (19.5-24.0)
RBC (10 ⁶ per μ L) (4.50 – 8.00)	7.1±1.2 (6.0-8.3)	7.14±1.82 (5.32-8.97)	8.30±0.60 (7.70-8.90)	7.72±1.39 (6.33-9.11)	8.90±0.54 (8.36-9.44)
Hb (g/dl) (11.0 – 18.0)	12.5±0.5 (12-13)	13.1±0.1 (13-13.2)	13.75±0.45 (13.3-14.2)	13.35±2.15 (11.2-15.5)	15.15±2.45 (12.7-17.6)
Hct (%) (38.0 – 53.0)	38.55±0.45 (38.1-39)	41.45±0.85 (40.6-42.3)	49.85±7.85 (42-57.7)	36.2±3.2 (33-39.4)	47.55±6.25 (41.3-53.8)
WBC (per μ L) (8000 – 18000)	23250±2950 (20300-26200)	25900±3600 (22300-29500)	23450±4250 (19200-27700)	19300±1100 (18200-20400)	21300±3100 (18200-24400)
Neutrophils (%) (62.0 – 80.0)	71.0±15.0 (56.0-86.0)	59.0±11.5 (48.0-71.0)	55.0±17.5 (38.0-73.0)	70.5±11.5 (59-82)	66.5±17.5 (49-84)
Eosinophils (%) (2.0 – 14.0)	10.0±7.0 (3.0-17.0)	27.5±12.5 (15.0-40.0)	24.0±10.0 (14.0-34.0)	11.5±4.5 (7.0-16.0)	17.0±11.0 (6.0-28.0)
Basophils (%) (0.0 – 2.0)	0.0±0.0 (0)	0.0±0.0 (0)	0.0±0.0 (0)	0.0±0.0 (0)	0.0±0.0 (0)
Lymphocytes(%) (10.0 – 28.0)	19.0±8.0 (11.0-27.0)	12.0±2.0 (10.0-14.0)	19.5±7.5 (12.0-27.0)	16.0±7.0 (9.0-23.0)	15.0±6.0 (9.0-21.0)
Monocytes (%) (3.0 – 9.0)	0.0±0.0 (0)	1.0±1.0 (0.0-2.0)	1.0±0.1 (0.0-1.0)	1.0±1.0 (0.0-2.0)	1.5±0.5 (1.0-2.0)
SGOT (U/L) (13.0 – 93.0)	26.5±1.5 (25.0-28.0)	25.0±4.0 (21.0-29.0)	34.0±6.0 (28.0-40.0)	32.5±7.5 (25.0-40.0)	22.0±11.0 (11.0-33.0)
SGPT (U/L) (15.0 – 17.0)	18.0±9.0 (9.0-27.0)	15.0±5.0 (10.0-20.0)	15.0±9.0 (6.0-24.0)	15.0±4.0 (11.0-19.0)	17.5±4.5 (13.0-22.0)
Anova	NS (p >0.05)				

การแสดงข้อมูล (mean±SEM)

หมายเหตุ *วันที่ฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสุนัข (นับเป็นวันที่ 0, 7, 14 และ 21)

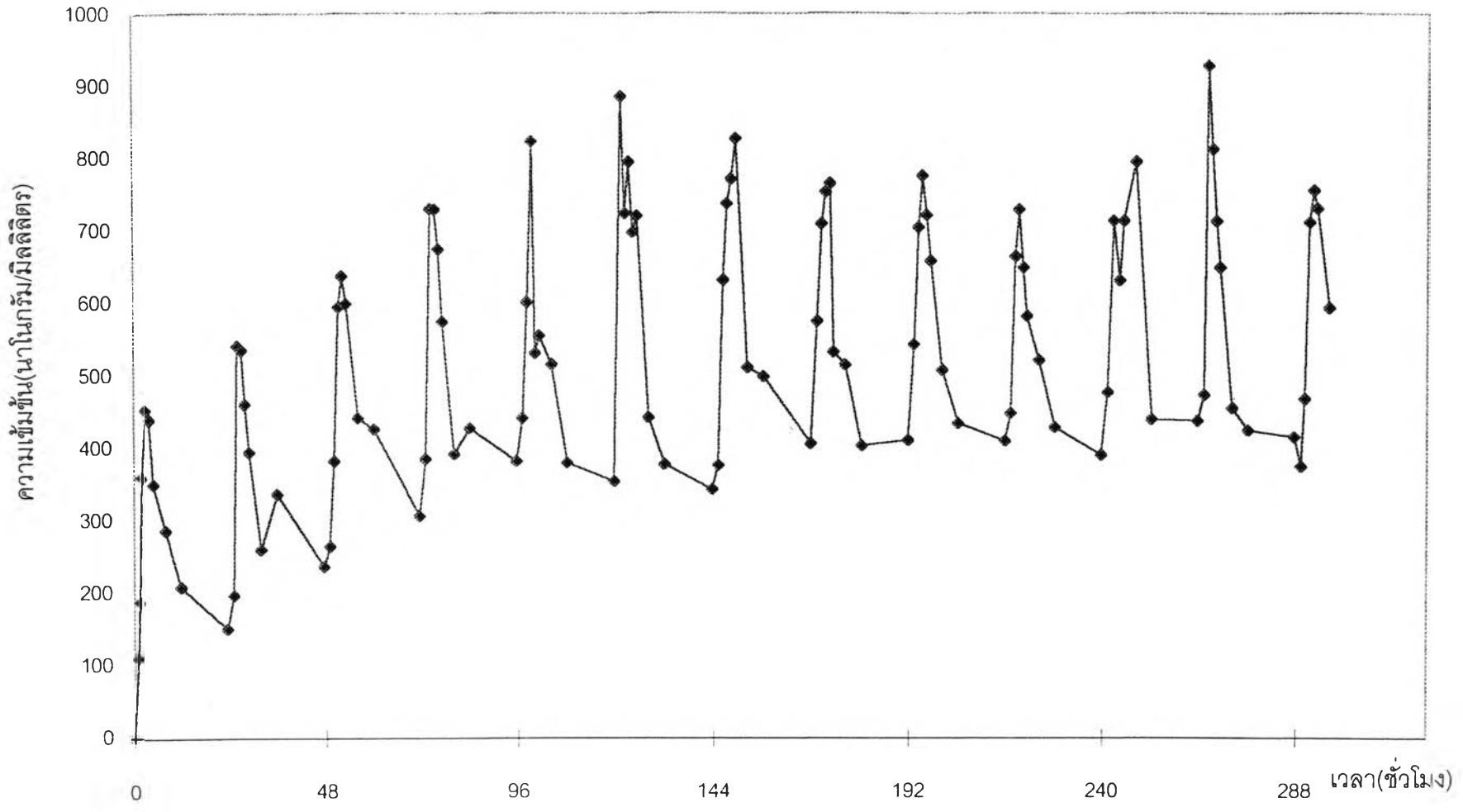
3. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินในสุนัข

3.1 เภสัชจลนศาสตร์ของไอเวอร์เมคตินในสุนัขหลังกินวันละครั้งติดต่อกัน 14 วัน

การกินไอเวอร์เมคตินขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม วันละครั้งติดต่อกัน 14 วัน กราฟแสดงพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา ดังภาพที่ 4.6

ระดับยาในเลือดจะถึง steady state ในวันที่ 6 ของการกินยา โดยค่า C_{\max}^{∞} และ C_{\min}^{∞} เมื่อเข้าสู่ steady state (ตารางที่ 4.11 และ 4.12) มีค่าอยู่ระหว่าง 729-927 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 342-414 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ และ C_{av}^{∞} เมื่อเข้าสู่ steady state มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 489.8 ± 14.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (ตารางที่ 4.12)

ภายหลังสุนัขกินไอเวอร์เมคติน ขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมระดับยาในเลือดอยู่ที่ความเข้มข้น 489.8 ± 14.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยเมื่อกินยาติดต่อกัน ยาจะมีการสะสมในร่างกายอย่างต่อเนื่อง เมื่อถึง steady state ยาจะมีการสะสมเป็น 1.8 ± 0.1 เท่าและพิสัยอยู่ระหว่าง 1.6 – 2.1 เท่า เทียบกับการให้ครั้งแรก (ตารางที่ 4.12)



รูปที่ 4.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาไอเวอร์เมคตินในซีรัมของสุนัขภายหลังจากกินวันละครั้งติดต่อกัน 14 วันในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม (สุนัข 1 ตัว)

ตารางที่ 4.11 แสดงค่าความเข้มข้นสูงสุดและต่ำสุดในแต่ละครั้งภายหลังจากกินไอเวอร์เมคตินวันละครั้งติดต่อกัน 14 วัน ในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม

จำนวนครั้งที่ให้ยา	C_{max}	C_{min}
1	453.34	150.29
2	541.34	236.52
3	637.98	306.25
4	730.65	381.96
5	823.87	353.85
6	885.19	342.86
7	827.59	406.68
8	765.85	410.71
9	775.71	409.99
10	729.81	390.74
11	795.57	437.6
12	927.63	414.67

ตารางที่ 4.12 แสดงค่าความเข้มข้นสูงสุด การสะสมของยาและความเข้มข้นเฉลี่ยของยาที่ steady state ในสุนัข 1 ตัว หลังกินไอเวอร์เมคตินวันละครั้งติดต่อกัน 14 วัน ในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม

จำนวนครั้งที่ให้ยา	C_{\max}^{∞}	R	C_{av}^{∞}
1	453.34		
6	885.19	1.95	487.03
7	827.59	1.83	514.07
8	765.85	1.69	473.55
9	775.71	1.71	490.43
10	729.81	1.61	469.18
11	795.57	1.75	506.53
12	927.63	2.05	488.18

หมายเหตุ R คือการสะสมของยา คำนวณจากสูตร $(C_{\max}^{\infty}) / (C_{n=1})_{\max}$

C_{av}^{∞} คือความเข้มข้นเฉลี่ยของยาที่ steady state

C_{\max}^{∞} คือความเข้มข้นสูงสุดของยาที่ steady state

เมื่อให้ยาไอเวอร์เมคตินซ้ำโดยที่ปริมาณยาและระยะห่างการให้ยาในแต่ละครั้งมีค่าคงที่ที่ steady state ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่แตกต่างจากการให้ยาเพียงครั้งเดียว สามารถพิสูจน์โดยใช้ superposition principle ดังตารางที่ 4.13

ตารางที่ 4.13 การเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาของการกินยา

ไอเวอร์เมคตินขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ที่ steady state
กับการให้ยาเพียงครั้งเดียว

จำนวนครั้งที่ระดับยาถึง steady state	*AUC _{ss} (n=1)	สุนัขตัวที่	**AUC _{0-∞} (n=7)
1	11688	1	14260
2	12337	2	13009
3	11365	3	11190
4	11770	4	13204
5	11260	5	7233.6
6	12156	6	16181
7	11716	7	8574.6
Student 's t test	NS (p = 0.87)		

หมายเหตุ

*AUC_{ss} พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาที่ steady state

**AUC_{0-∞} พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาจาก 0 ถึง∞ ภายหลังจากให้ยาเพียงครั้งเดียว

เมื่อเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาภายหลังการให้ยาเพียงครั้งเดียวกับที่ steady state พบว่าไม่แตกต่างกันทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.87) ดังนั้นการหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่อไปนี้ไปจึงไม่จำเป็นต้องหาจากการให้ยาซ้ำหลายๆ ครั้ง การให้ยาเพียงครั้งเดียวก็สามารถอธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้สมบูรณ์

3.2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์จากการให้สุนัข 7 ตัวกินยาไอเวอร์เมคตินเพียงครั้งเดียว (single oral dose) ในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม

ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในสุนัขหลังกินไอเวอร์เมคติน 1 ครั้งขนาด 600 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมกับเวลาแสดงในรูปที่ 4.7-4.13 การเปลี่ยนแปลงของระดับยาในสุนัข เป็นแบบ two – compartmental model ยืนยันได้จากการเปรียบเทียบทางสถิติระหว่างพื้นที่ใต้กราฟ ที่คำนวณโดยไม่ขึ้นกับรูปแบบ (model independent parameter) กับที่คำนวณโดยอิงรูปแบบ (model dependent parameter) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.78$) ดังแสดงในตารางที่ 4.14

ตารางที่ 4.14 การพิสูจน์โมเดลทางเภสัชจลนศาสตร์ภายหลังให้สุนัขกินไอเวอร์เมคตินเพียงครั้งเดียวในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม

สุนัขตัวที่	AUC [∞] ₀ (model independence)	AUC [∞] ₀ (model dependence)
1	14260	9943
2	13009	11634
3	11190	13697
4	13204	15658
5	7234	7470
6	16181	19138
7	8575	9838
Student's t test	NS ($p = 0.78$)	

การเปลี่ยนแปลงของระดับยาในร่างกายภายหลังกินไอเวอร์เมคตินเป็นแบบtwo-compartmental model หมายความว่า การกระจายตัวของยาในร่างกายจะมีบริเวณที่ยากระจายตัวไปอย่างรวดเร็วไปสู่เนื้อเยื่อที่มีเลือดไปเลี้ยงมากก่อน (central compartment) และบริเวณที่ยากระจายตัวช้ากว่า ซึ่งมักได้แก่บริเวณเนื้อเยื่อที่มีเลือดไปเลี้ยงน้อย (peripheral compartment) ค่าความเข้มข้นและระดับยาในเลือดสูงสุดดังตารางที่ 4.15 และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของไอเวอร์เมคตินดังแสดงในตารางที่ 4.16

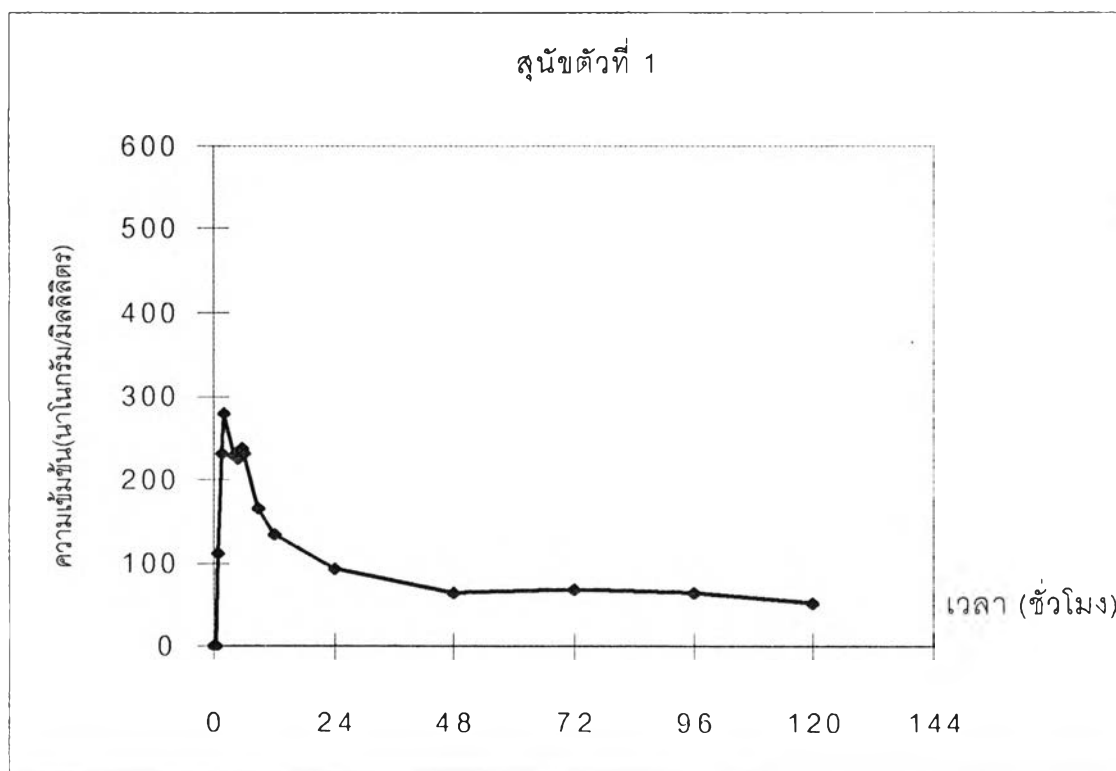
ตารางที่ 4.15 แสดงระดับความเข้มข้นและเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดภายหลังกินไอเวอร์เมคติน
เพียงครั้งเดียวในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม

สุนัขตัวที่	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr.)
1	280.7	2
2	414.1	3
3	349.7	3
4	549.7	2
5	330.8	3
6	368.4	3
7	343.6	3
mean ± SEM	392.8 ± 33.6	2.8 ± 0.2

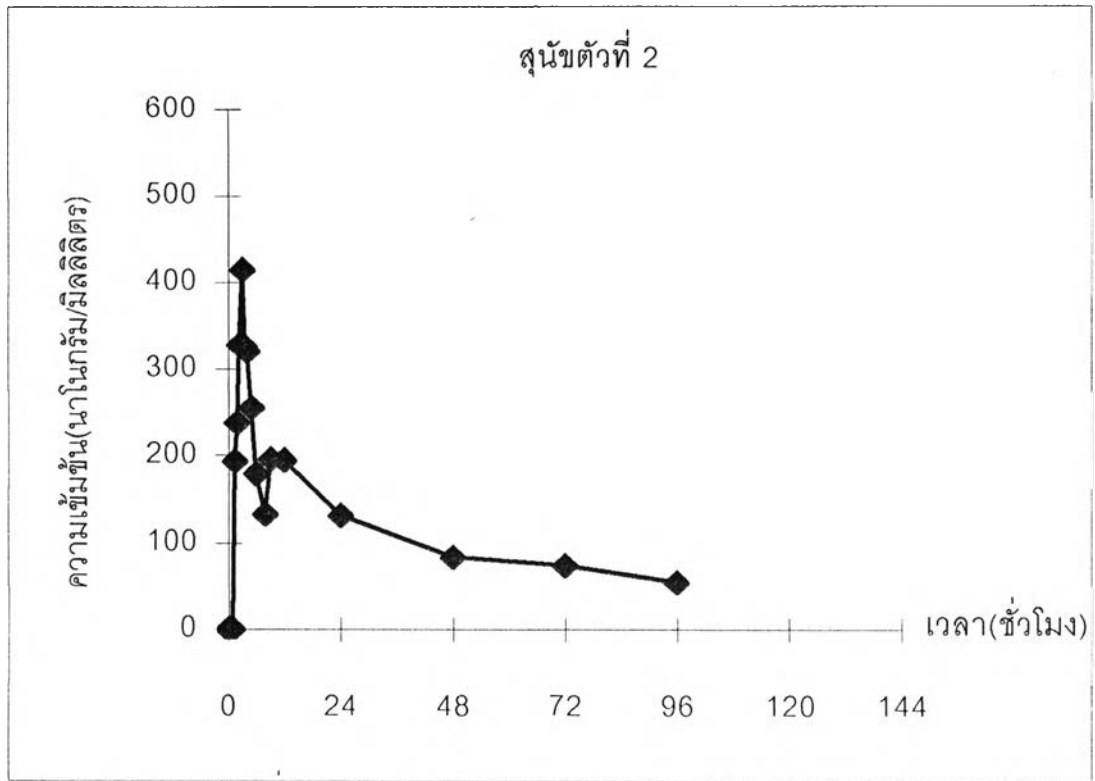
ตารางที่ 4.16 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินในสุนัขหลังกินเพียงครั้งเดียวในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม

สุนัขตัวที่	α (hr ⁻¹)	K_a (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)	Vd (L/kg)	CL (L/kg/hr)
1	0.136	0.722	0.015	46.21	2.29	0.057
2	0.219	1.122	0.019	36.48	1.78	0.048
3	0.029	0.623	0.025	27.72	1.68	0.041
4	0.183	2.075	0.015	46.21	1.26	0.036
5	0.323	1.097	0.037	18.73	0.98	0.076
6	0.025	0.413	0.018	38.51	1.55	0.029
7	0.379	0.875	0.018	38.51	1.03	0.057
mean±SEM	0.193±0.059	1.034±0.270	0.020±0.003	34.36±3.95	1.38±0.14	0.05±0.007

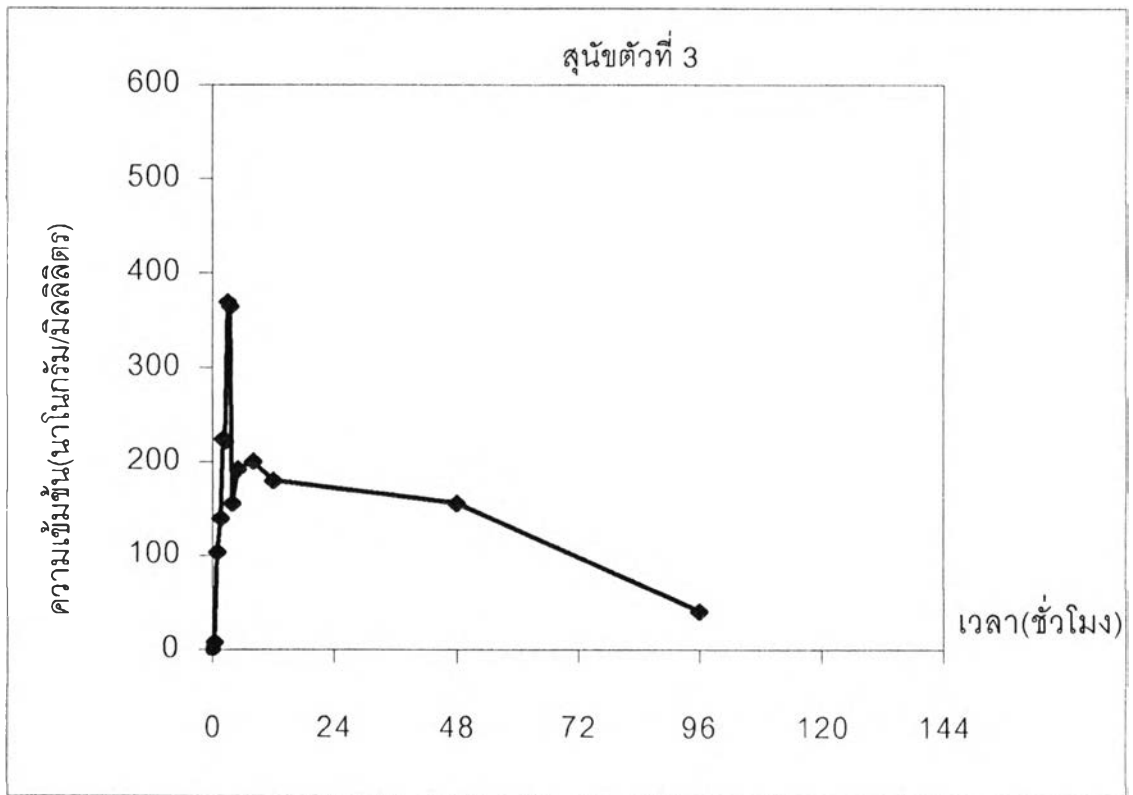
หลังจากที่สุนัขกินยา ยาดูดซึมจากทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็วโดยมี ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในร่างกายเท่ากับ 392.8 ± 33.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด 2.8 ± 0.2 ชั่วโมง อัตราคงที่ของการดูดซึม 1.034 ± 0.270 ชั่วโมง⁻¹ เคลียร์รันซ์ 0.050 ± 0.007 ลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง อัตราคงที่ของการกำจัดออก 0.020 ± 0.003 ชั่วโมง⁻¹ ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาโดยเฉลี่ย 34.36 ± 3.95 ชั่วโมง ยากระจายไปทั่วร่างกายและปริมาตรปรากฏการกระจายตัวมีค่าเฉลี่ย 1.38 ± 0.14 ลิตรต่อกิโลกรัม



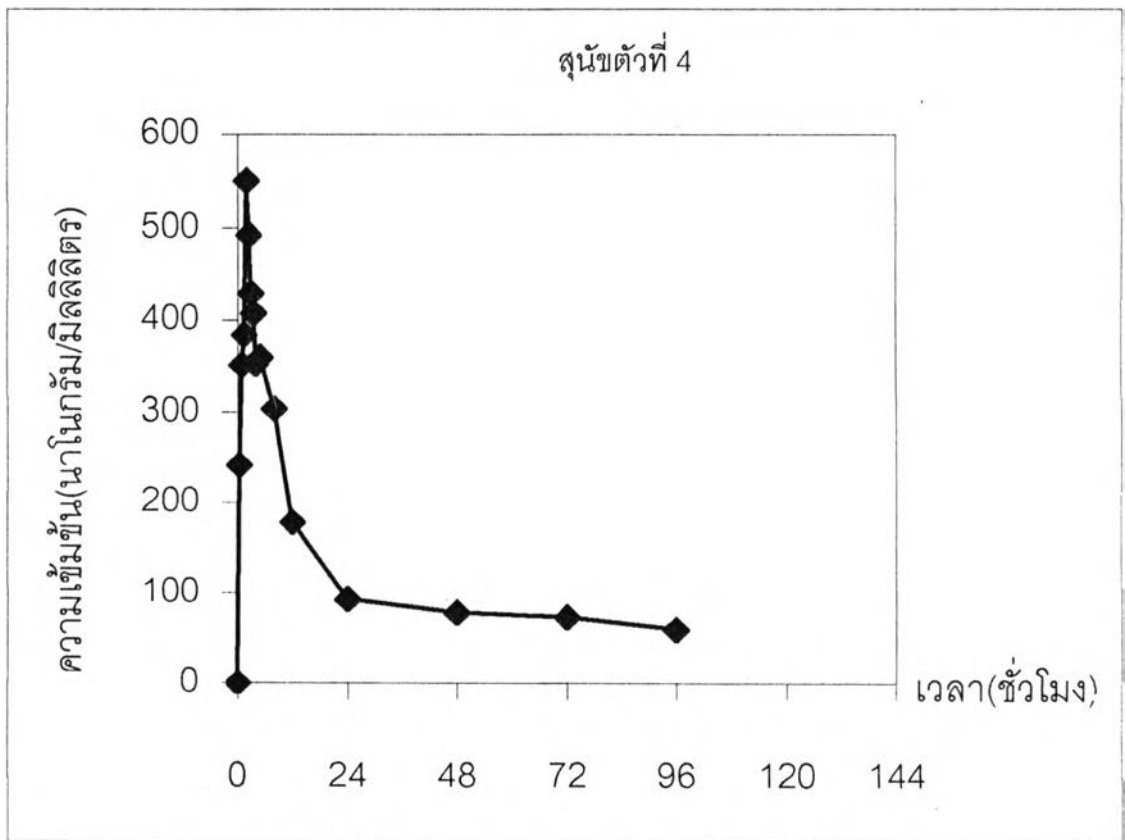
รูปที่ 4.7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกิน
ไฮโดรเมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัขตัวที่ 1



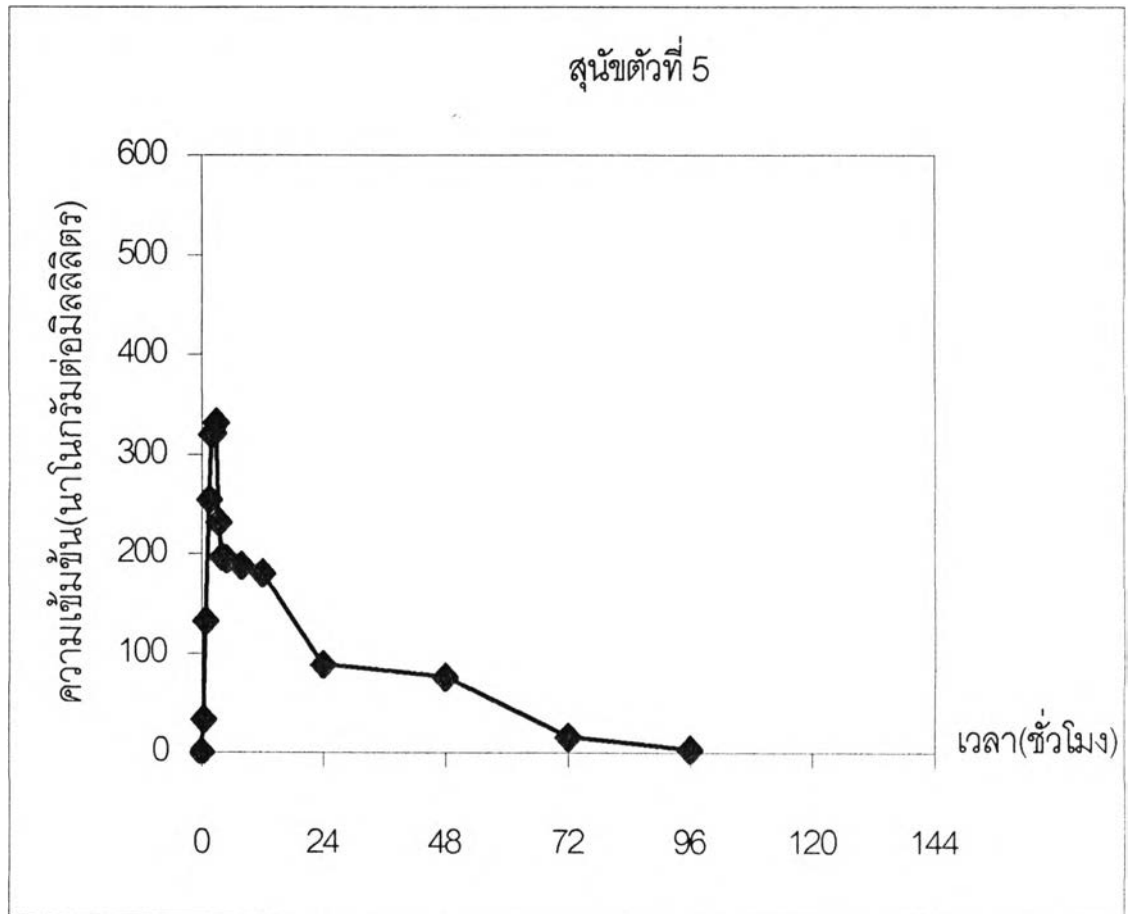
รูปที่ 4.8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกิน
ไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัขตัวที่ 2



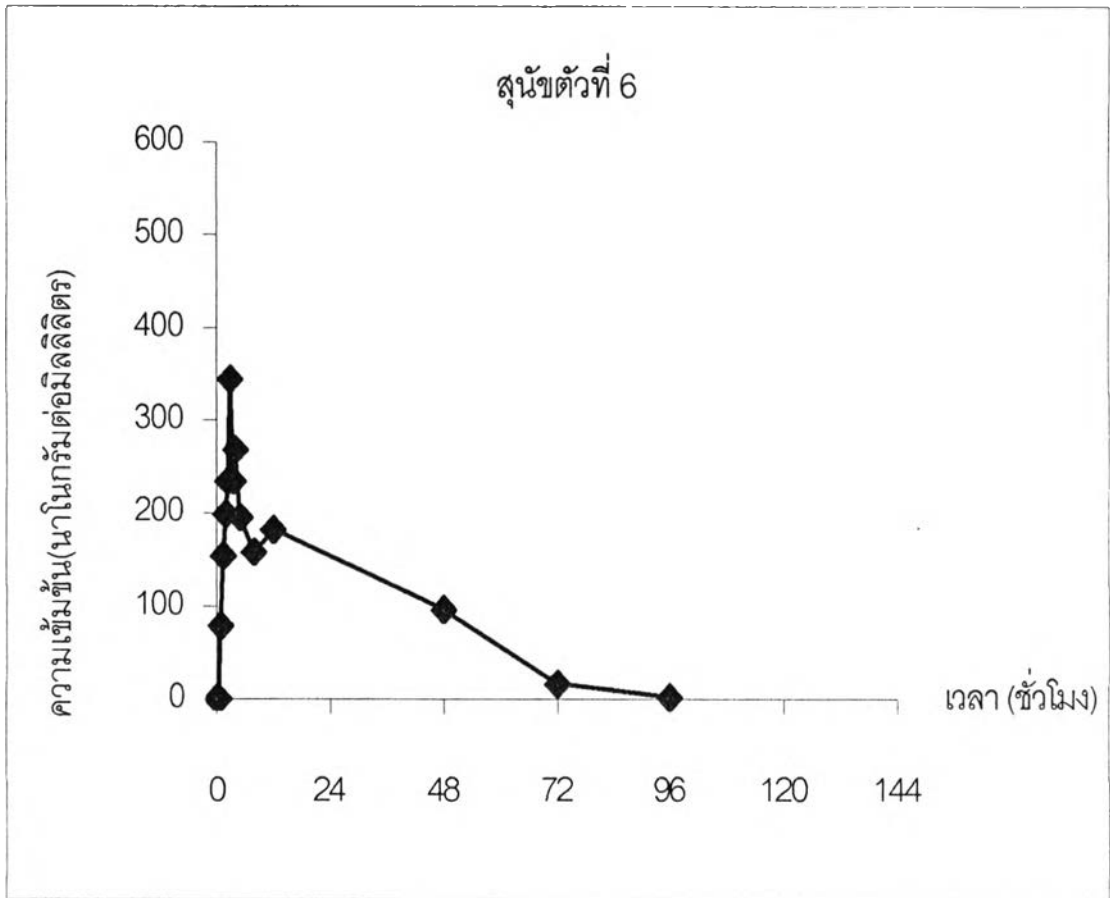
รูปที่ 4.9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกิน
ไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัขตัวที่ 3



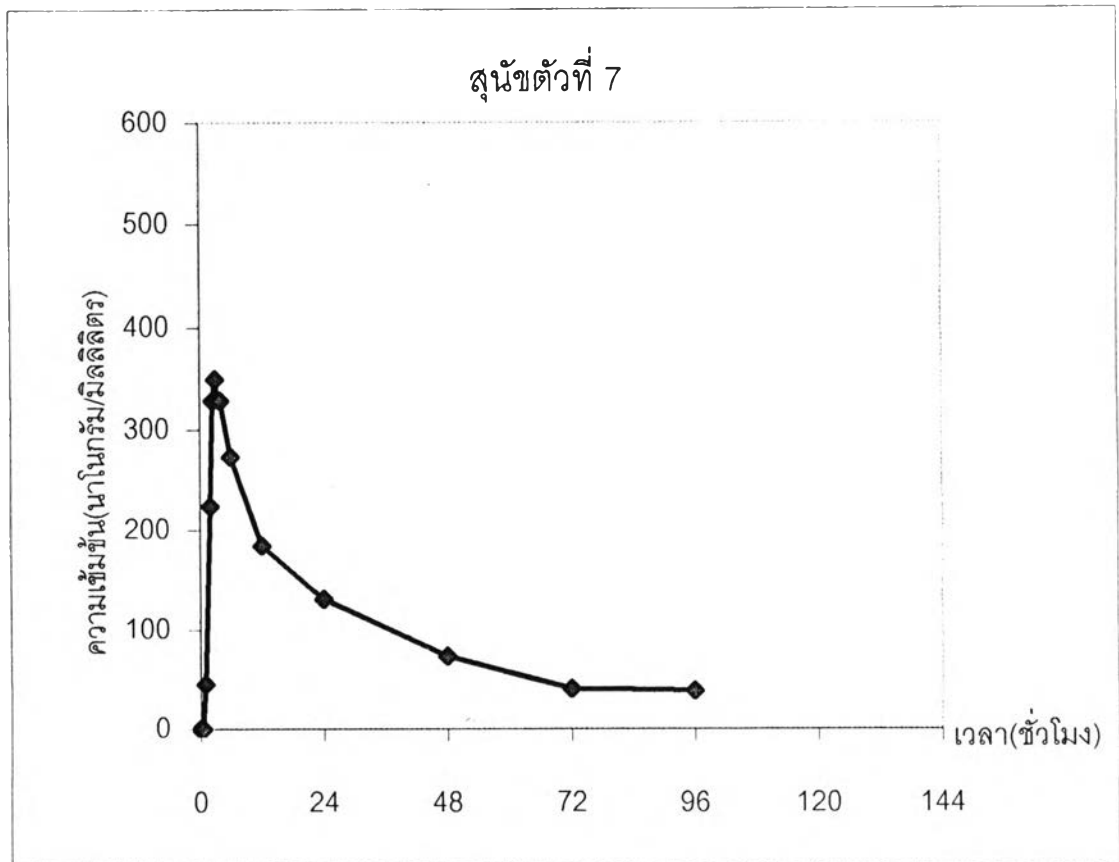
รูปที่ 4.10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกิน
ไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัขตัวที่ 4



รูปที่ 4.11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกิน
ไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัขตัวที่ 5



รูปที่ 4.12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกิน
ไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัขตัวที่ 6



รูปที่ 4.13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกิน
ไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัขตัวที่ 7

3.3 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์ในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัข 2 ตัว

ความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของยากับเวลาภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์ดังแสดงในรูป 4.14 ค่าความเข้มข้นสูงสุดและต่ำสุดในแต่ละสัปดาห์แสดงในตารางที่ 4.17 ซึ่งที่สัปดาห์ที่ 3 ยาเริ่มเข้าสู่สภาวะ steady state โดย C_{\max}^{∞} ในสุนัขตัวที่ 1 มีค่า 367.9 - 374.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดย C_{av}^{∞} มีค่าเท่ากับ 274.5 - 290.8 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ดังตารางที่ 4.17 และในสุนัขตัวที่ 2 มีค่า C_{\max}^{∞} 323.6 - 529.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดย C_{av}^{∞} มีค่าเท่ากับ 216.8 - 257.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ดังตารางที่ 4.18

ตารางที่ 4.17 แสดงค่าความเข้มข้นต่ำสุด ความเข้มข้นสูงสุด ความเข้มข้นเฉลี่ยและอัตราการสะสมของยาในสุนัขตัวที่ 1 ภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์

จำนวนครั้งที่ให้ยา	C_{\max}	C_{\min}	C_{av}	R
1	123.1	68.1		
2	226.5	191.6		
3	367.9	187.2	274.5	2.99
4	374.6	218.8	290.8	3.04

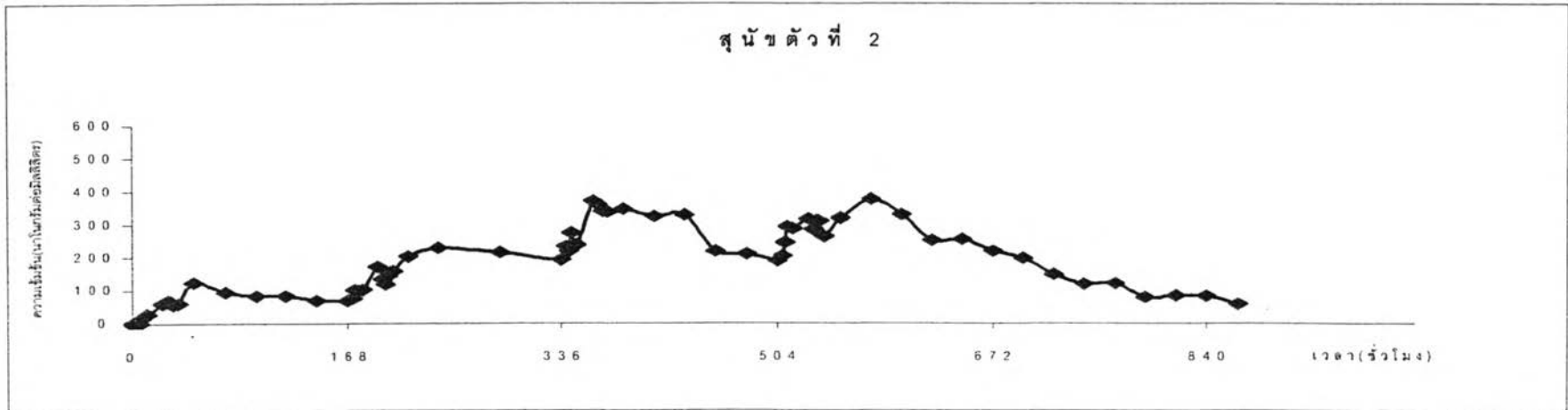
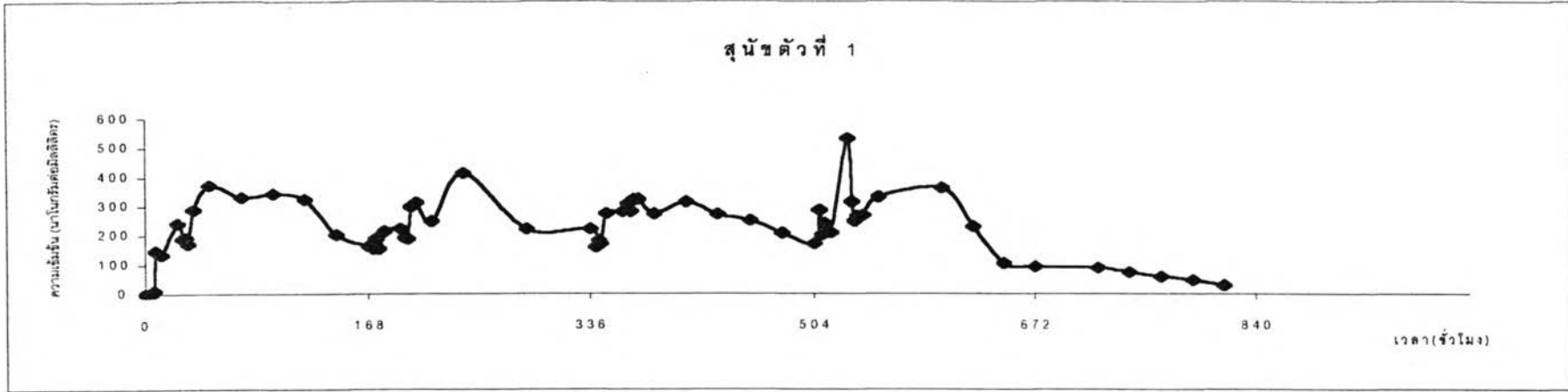
ตารางที่ 4.18 แสดงค่าความเข้มข้นต่ำสุด ความเข้มข้นสูงสุด ความเข้มข้นเฉลี่ยและอัตราการสะสมของยาในสุนัขตัวที่ 2 ภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์

จำนวนครั้งที่ให้ยา	C_{\max}	C_{\min}	C_{av}	R
1	370.6	162.7		
2	411.79	220.7		
3	323.6	170.0	257.6	0.87
4	529.9	93.9	216.8	1.43

ภายหลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง เมื่อเข้าสู่ steady state ยาจะมีการสะสมประมาณ 1- 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งแรก ซึ่งในสุนัขตัวที่ 1 สะสม 1.84-3.04 เท่าและตัวที่ 2 สะสม 1.11-1.13 เท่า ดังตารางที่ 4.17 และ 4.18 ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดอยู่ระหว่าง 345.77-452.29 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ความเข้มข้นต่ำสุดอยู่ระหว่าง 178.60-156.38 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และความเข้มข้นเฉลี่ยที่ steady state อยู่ระหว่าง 253.84-266.10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ดังตารางที่ 4.19

ตารางที่ 4.19 แสดงค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุด ความเข้มข้นต่ำสุดและความเข้มข้นเฉลี่ยที่ steady state ในสุนัขภายหลังฉีดไฮโดรคอร์ติซอลเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์ ($n = 2$)

จำนวนครั้งที่ให้ยา	C_{\max}^{∞}	C_{\min}^{∞}	C_{av}^{∞}
3	345.77	178.60	266.10
4	452.29	156.38	253.84



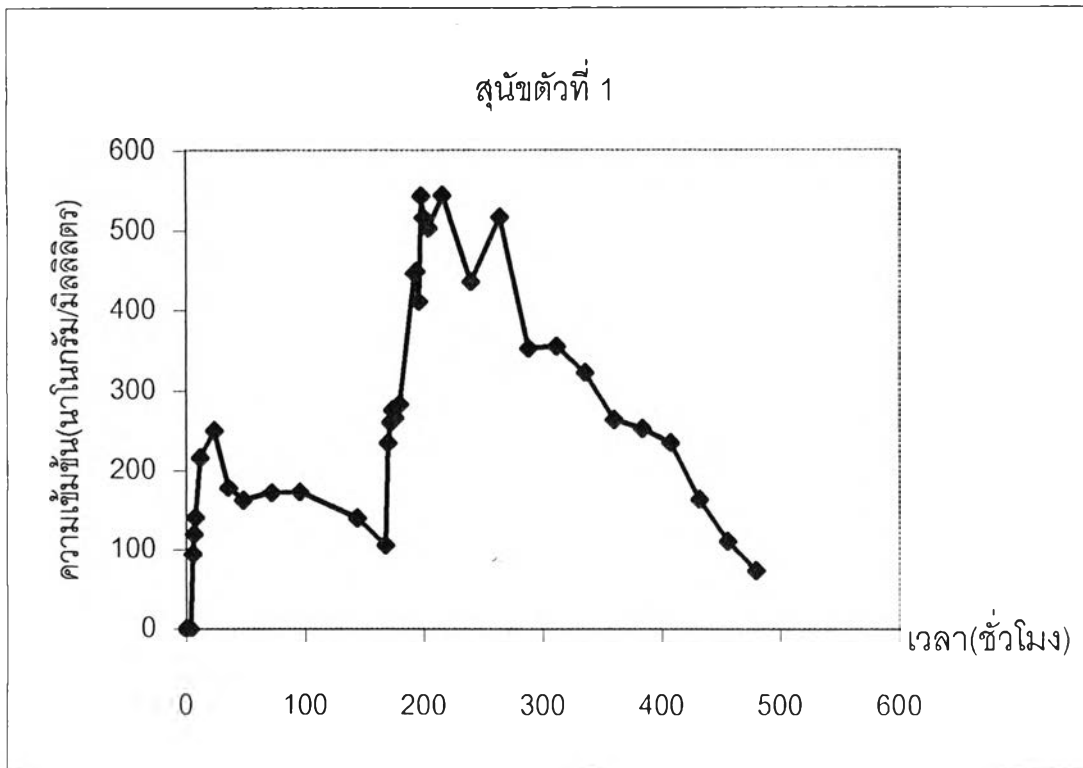
รูปที่ 4.14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาหลังฉีดไอเวอร์เมคตินขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม เข้าได้ผิวหนังสุนัข 2 ตัว สัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน 4 สัปดาห์

3.4 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 2 สัปดาห์ในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม

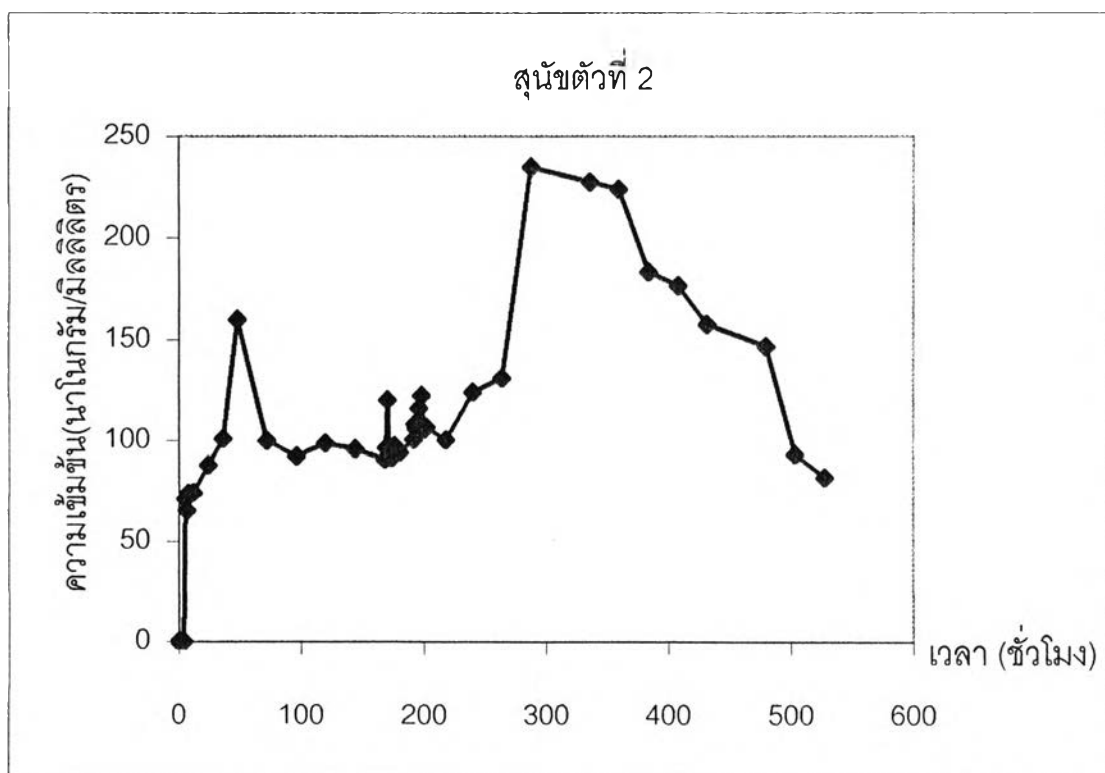
การฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังในสุนัข ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมทุกสัปดาห์เป็นเวลา 2 สัปดาห์ แต่ยังคงเก็บตัวอย่างไปจนไม่สามารถวิเคราะห์ยาได้ ดังแสดงในรูปที่ 4.15-4.21 พบว่ามีการสะสมของยาเล็กน้อยแต่รูปแบบการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายค่อนข้างเป็นอิสระต่อกัน (ตารางที่ 4.20) ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดภายหลังได้รับยาในแต่ละครั้งมีการแกว่งตัวมากเช่นในตัวที่ 2 และตัวที่ 6 ซึ่งบอกไม่ได้ว่ายามีการสะสมหรือไม่ในทางทฤษฎีการสะสมของยาจะทราบได้เมื่อยาถึง steady state แล้ว ดังนั้นการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังเพียง 2 ครั้งแล้วหยุดยาจึงไม่แตกต่างจากฉีดยาเพียงครั้งเดียวเพราะยังไม่เห็นการสะสมของยา

ตารางที่ 4.20 แสดงค่าความเข้มข้นสูงสุด ความเข้มข้นต่ำสุด และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาในสุนัขภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 2 สัปดาห์

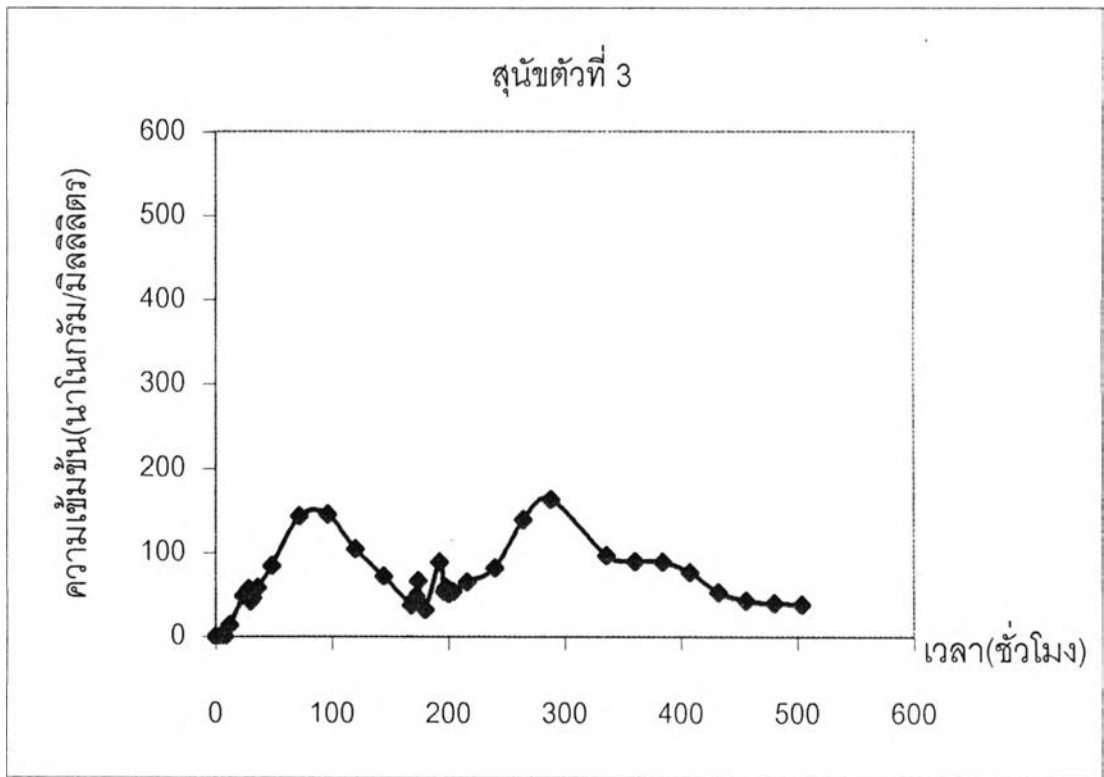
หมายเลข สุนัข	สัปดาห์ที่ 1			สัปดาห์ที่ 2		
	C_{max1}	C_{min1}	AUC_{0-168}	C_{max2}	C_{min2}	$AUC_{168-336}$
1	249.6	105.4	22886	544.5	322.5	69678
2	160.0	90.9	16492	122.4	227.2	26093
3	153.0	115.1	19882	180.9	151.2	31049
4	122.7	98.4	14771	251.8	38.9	19592
5	282.3	103.9	34458	244.9	98.6	29622
6	145.1	37.7	19882	139.4	96.9	31022
7	249.5	28.8	15928	330.1	50.8	28636



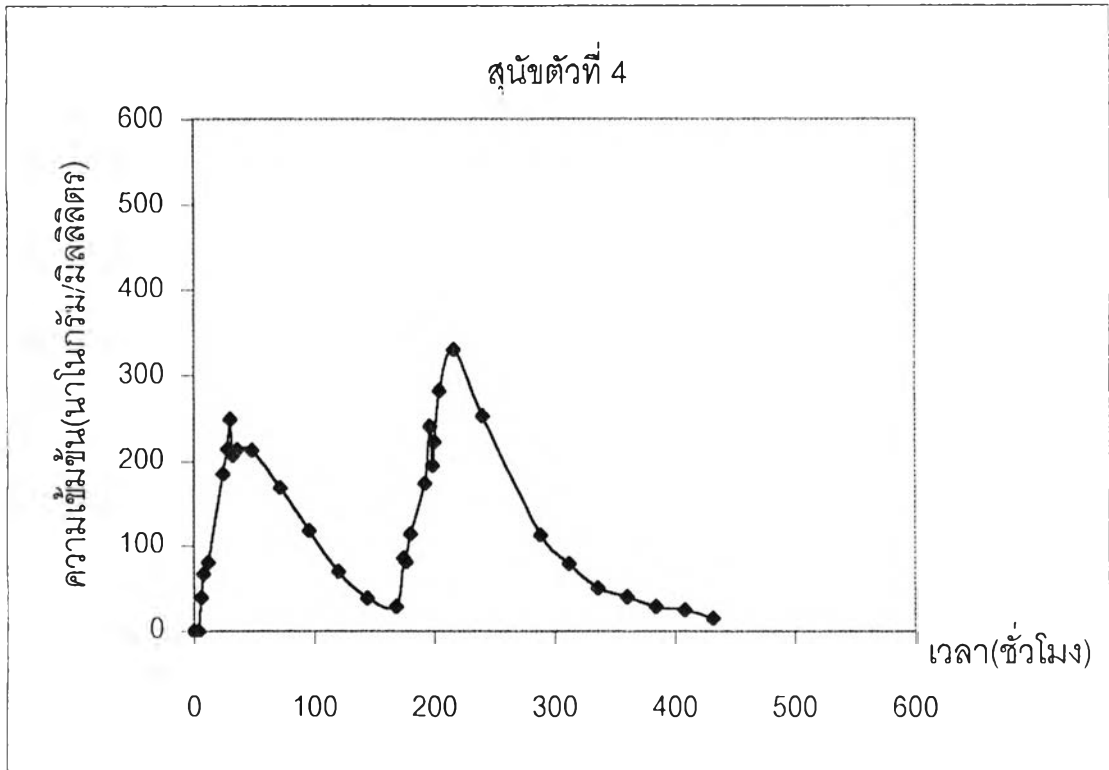
รูปที่ 4.15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาในสุนัขตัวที่ 1 หลังฉีด ไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เข้าได้ผิวหนังสุนัขสปาด้าละครั้ง ติดต่อกัน 2 สัปดาห์



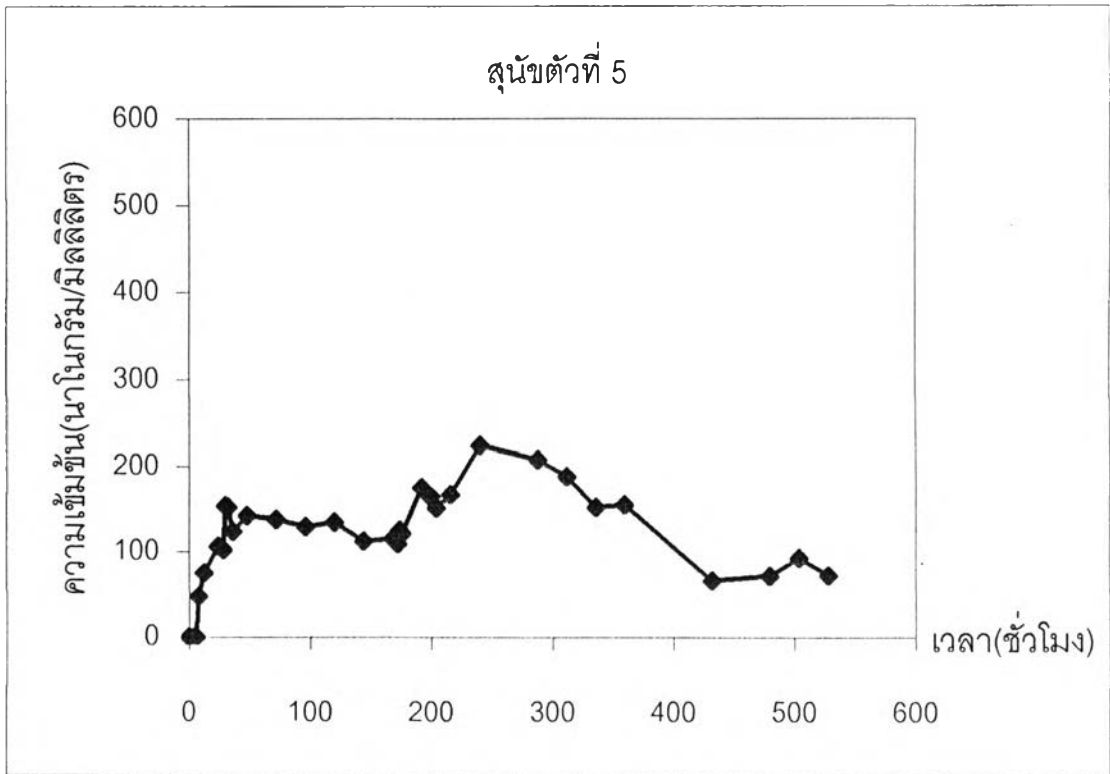
รูปที่ 4.16 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาในสุนัขตัวที่ 2 หลังฉีด
ไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เข้าได้ผิวหนังสุนัขสัปดาห์ละครั้ง
ติดต่อกัน 2 สัปดาห์



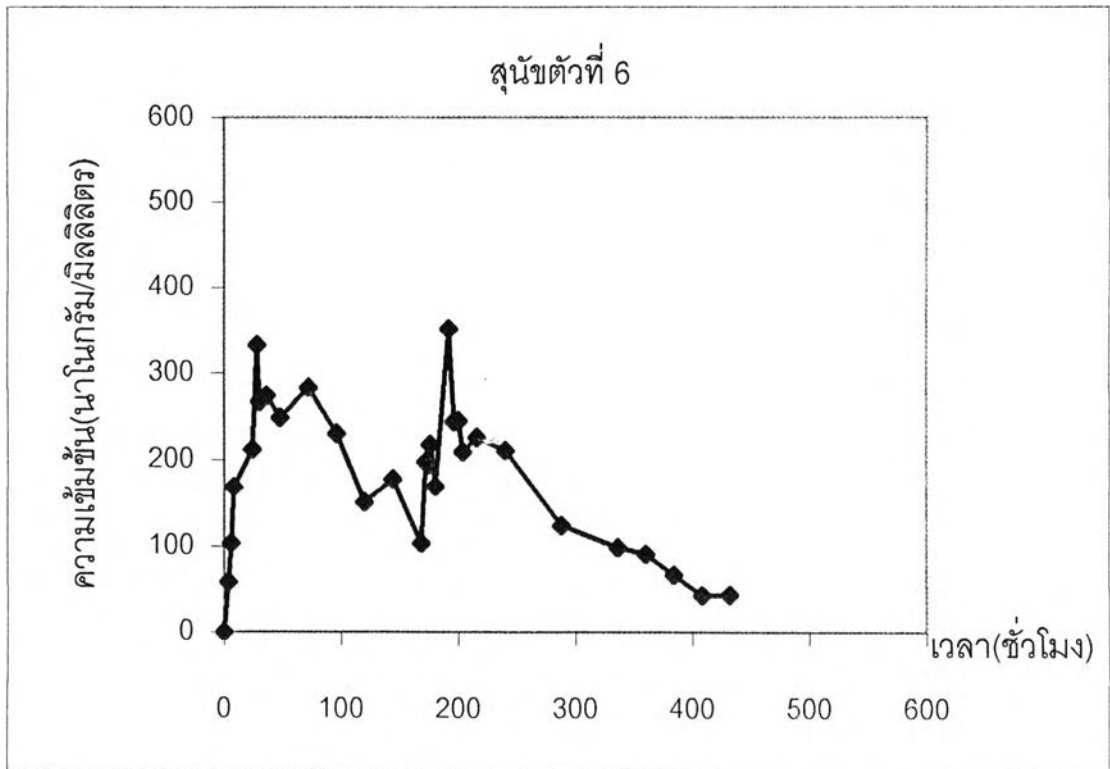
รูปที่ 4.17 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาในสุนัขตัวที่ 3 หลังฉีดไฮเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เข้าได้ผิวหนังสุนัขสัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน 2 สัปดาห์



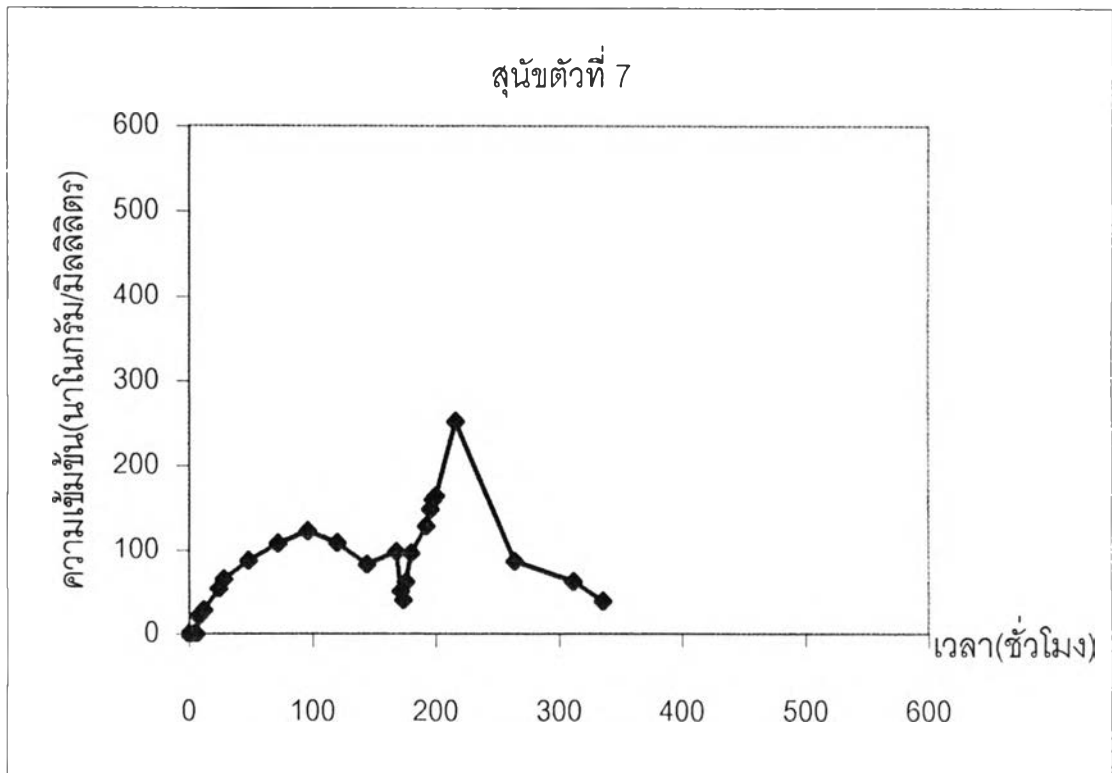
รูปที่ 4.18 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาในสุนัขตัวที่ 4 หลังฉีด ไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เข้าใต้ผิวหนังสุนัขสัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน 2 สัปดาห์



รูปที่ 4.19 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาในสุนัขตัวที่ 5 หลังฉีด ไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เข้าใต้ผิวหนังสุนัขสัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน 2 สัปดาห์



รูปที่ 4.20 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาในสุนัขตัวที่ 6 หลังฉีด ไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เข้าได้ผิวหนังสุนัขสัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน 2 สัปดาห์



รูปที่ 4.21 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาในสุนัขตัวที่ 7 หลังฉีด
ไฮเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัม/กิโลกรัม เข้าได้ผิวหนังสุนัขสัปดาห์ละครั้ง
ติดต่อกัน 2 สัปดาห์

3.5 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียวในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัข 4 ตัว

ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในสุนัขหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนัง เพียงครั้งเดียว ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมกับเวลาแสดงในรูปที่ 4.22-4.25 การเปลี่ยนแปลงของระดับยาในสุนัข เป็นแบบ one – compartmental model ยืนยันได้จากการเปรียบเทียบทางสถิติระหว่างพื้นที่ใต้กราฟ ที่คำนวณโดยอิสระ (model independent parameter) กับที่คำนวณโดยอิงรูปแบบ (model dependent parameter) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.91$) ดังแสดงในตารางที่ 4.21

ตารางที่ 4.21 การพิสูจน์โมเดลทางเภสัชจลนศาสตร์ภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียว ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัข 4 ตัว

สุนัขตัวที่	AUC_{∞}° (model independence)	AUC_{∞}° (model dependence)
1	35526	32500
2	117100	152500
3	26307	18582
4	98526	90602
Student's t test	NS ($p = 0.91$)	

* AUC_{∞}° (model dependence) คำนวณโดย residual method จากสูตร $AUC_{\infty}^{\circ} = FDK_s/V(k_s - k_{el})$

เวลาและระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด แสดงตารางที่ 4.22 และ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ แสดงในตารางที่ 4.23

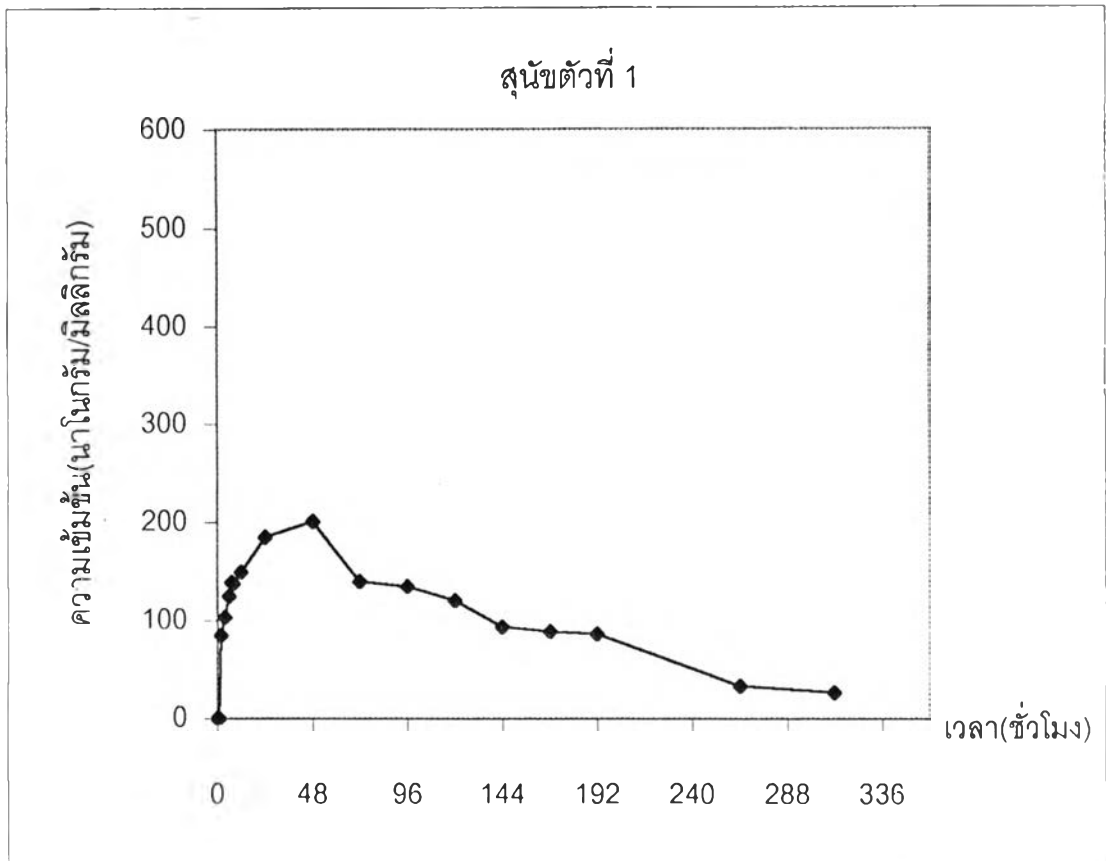
ตารางที่ 4.22 แสดงค่าระดับความเข้มข้นและเวลาที่ดูดซึมได้สูงสุดภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้า
ใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียวในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัข 4 ตัว

สุนัขตัวที่	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr.)
1	200.9	48.0
2	517.8	30.0
3	185.9	48.0
4	280.3	96.0
mean \pm SEM	296.2 \pm 76.7	55.5 \pm 14.1

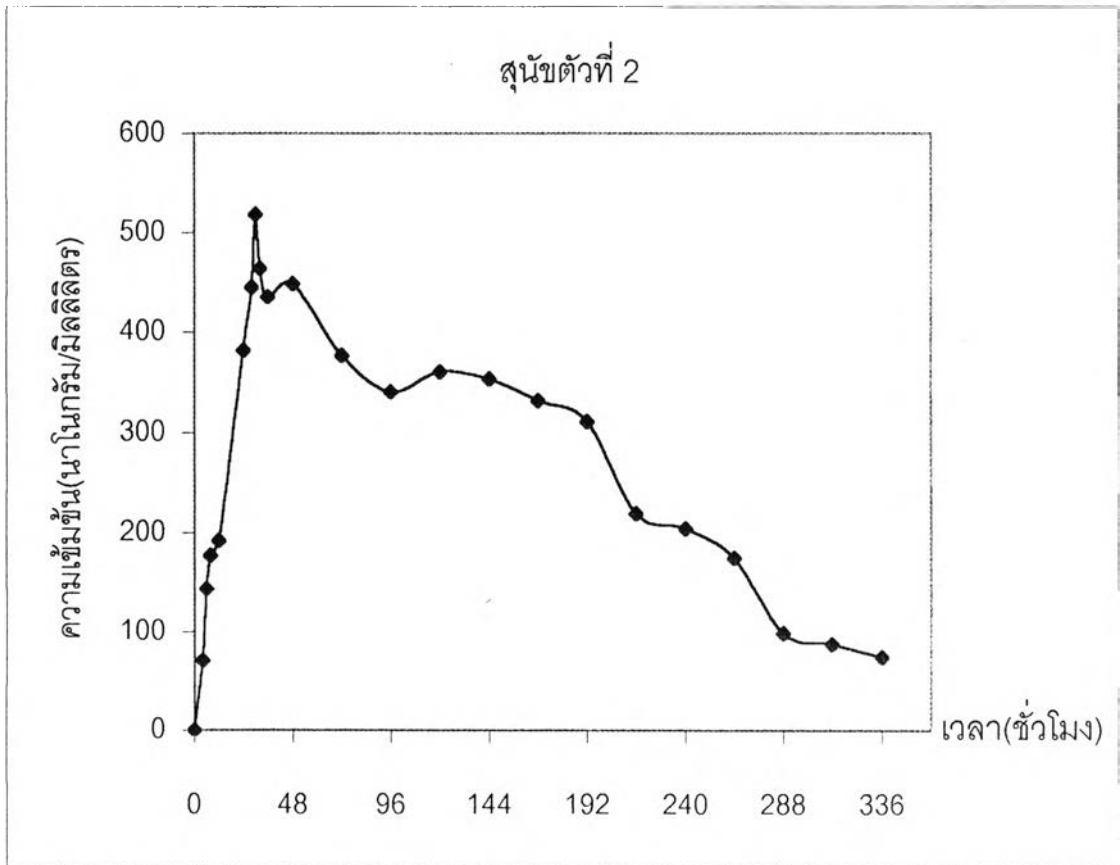
ตารางที่ 4.23 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในสุนัขภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้
ผิวหนังเพียงครั้งเดียวในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัข 4 ตัว

สุนัขตัวที่	k_a (hr ⁻¹)	k_e (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)	Vd (L/kg)	CL (L/Kg/hr)
1	0.060	0.008	86.63	3.00	0.024
2	0.049	0.004	177.69	1.33	0.005
3	0.041	0.017	40.76	2.35	0.040
4	0.025	0.003	231.00	2.70	0.008
mean \pm SEM	0.040 \pm 0.007	0.007 \pm 0.003	134.02 \pm 43.06	2.34 \pm 0.37	0.019 \pm 0.008

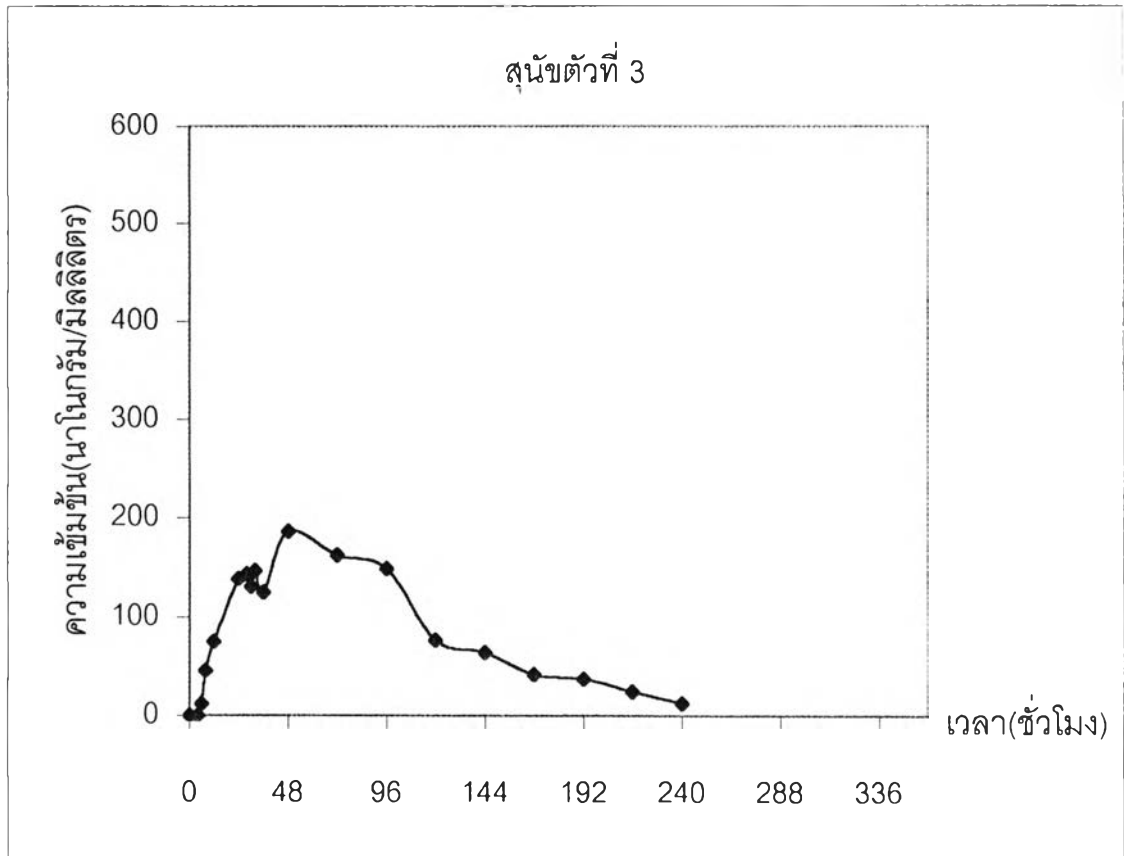
ยาดูดซึมจากไขมันใต้ผิวหนังได้ช้า เวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด 55.5 \pm 14.1 ชั่วโมง อัตราคงที่ของการดูดซึม 0.040 \pm 0.007 ชั่วโมง⁻¹ ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในร่างกาย 296.2 \pm 76.7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เคลียร์รันซ์ 0.019 \pm 0.008 ลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง อัตราคงที่ของการกำจัดออก 0.007 \pm 0.003 ชั่วโมง⁻¹ การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยามีค่าเฉลี่ย 134.02 \pm 43.06 ชั่วโมง ยากระจายทั่วร่างกายปริมาตรปรากฏการกระจายตัวของยามีค่าเฉลี่ย 2.34 \pm 0.37 ลิตรต่อกิโลกรัม



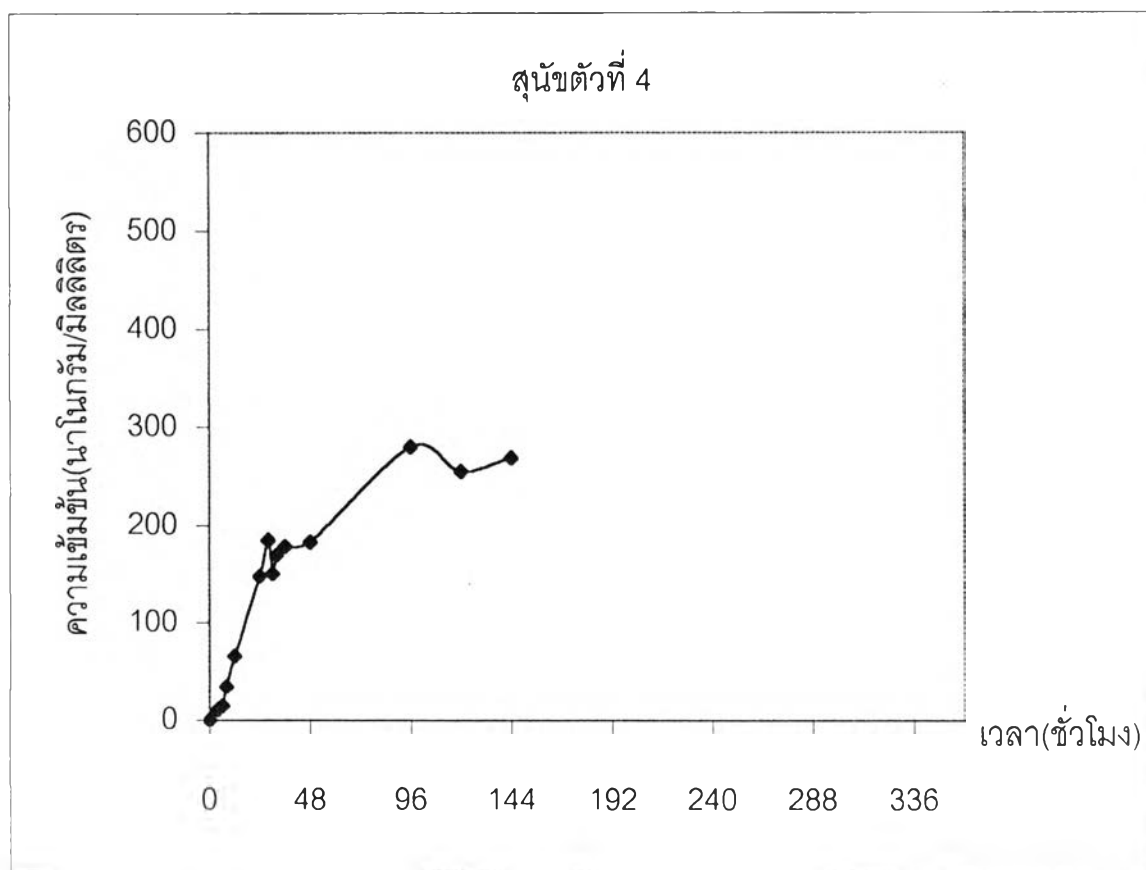
รูปที่ 4.22 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังฉีดไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเข้าใต้ผิวหนัง ในสุนัขตัวที่ 1



รูปที่ 4.23 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังฉีดไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเข้าใต้ผิวหนัง ในสุนัขตัวที่ 2



รูปที่ 4.24 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังฉีดไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเข้าใต้ผิวหนัง ในสุนัขตัวที่ 3



รูปที่ 4.25 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังฉีดไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเข้าใต้ผิวหนัง ในสุนัขตัวที่ 4

3.6 การเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังกับการกินยาไอเวอร์เมคตินในสุนัข

ตารางที่ 4.24 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดและความเข้มข้นเฉลี่ยที่ steady state ในสุนัขภายหลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังกับการกินยาไอเวอร์เมคตินในสุนัข

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	การกิน	p-value
C_{\max}^{∞}	399.0±45.0 (323.6-529.9)	815.3±26.4 (729.8-927.6)	< 0.001*
C_{av}^{∞}	259.9±15.8 (216.8-290.8)	489.8±6.1 (469.1-514.0)	< 0.001*
Student's t test	Sig (p < 0.001)		

แสดงข้อมูลเป็น mean ± SEM และพิสัย (ค่าต่ำสุด -ค่าสูงสุด)

เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดและความเข้มข้นเฉลี่ยที่ steady state ในสุนัขภายหลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังกับการกินยาไอเวอร์เมคตินพบว่ากรกินยาจะได้อัตรายาในร่างกายสูงกว่าการฉีดเข้าใต้ผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)

วิธีการกินยาไอเวอร์เมคตินวันละครั้งยาจะเข้าสู่ steady state ได้เร็วกว่าการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังโดยการกินยาจะเข้าสู่ steady state เมื่อวันที่ 6 แต่การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังยาจะเข้าสู่ steady state เมื่อสัปดาห์ที่ 3 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาที่ steady state (469.1-514.0 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) และระดับความเข้มข้นสูงสุดโดยการกิน (729.8-927.6นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)มีค่าสูงกว่าความเข้มข้นเฉลี่ยของยาที่ steady state (216.8-290.8นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) และระดับความเข้มข้นสูงสุดโดยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง (323.6-529.9นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)

ตารางที่ 4.25 แสดงการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินหลังการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมและการกินในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเพียงครั้งเดียว

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (n = 4)	การกิน (n = 7)	p-value
C_{max} (ng/ml)	296.2±76.7 (185.9-517.8)	392.8±33.6 (343.6-549.8)	0.285
T_{max} (hr)	55.5±14.1 (20-96)	2.8±0.2 (2-3)	0.0004*
K_a (hr ⁻¹)	0.040±0.007 (0.025-0.060)	1.034±0.270 (0.413-2.075)	0.007*
CL (L/kg/hr)	0.019±0.008 (0.005-0.040)	0.05±0.07 (0.029-0.076)	0.105
Vd (L/kg)	2.34±0.37 (1.3-2.7)	1.38±0.14 (0.98-2.29)	0.06
$T_{1/2}$ (hr)	134.02±43.06 (40.7-231.0)	34.36±3.95 (18.73-46.21)	0.108
Student's t test	Sig (p < 0.05)		

แสดงข้อมูลเป็น mean ± SEM และพิสัย (ค่าต่ำสุด –ค่าสูงสุด)

ผลการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์หลังการฉีดเข้าใต้ผิวหนังและการกินเป็นดังนี้

เวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดเมื่อฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังมีค่า 55.5±14.1 ชั่วโมง ซึ่งนานกว่าการกินที่มีค่า 2.8±0.2 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.0004)

อัตราการเร็วคงที่ของการดูดซึมของการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังมีค่า 0.040±0.007 ชั่วโมง⁻¹ ซึ่งช้ากว่าการกินที่มีค่า 1.034±0.270 ชั่วโมง⁻¹ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.007)

ระดับความเข้มข้นสูงสุดเมื่อเปรียบเทียบการฉีดเข้าใต้ผิวหนังและการกินมีค่าไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p = 0.285) โดยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังมีค่า 296.2 ± 76.7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และการกินมีค่า 392.8±33.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ระดับความเข้มข้นสูงสุดเมื่อเปรียบเทียบการฉีดเข้าใต้ผิวหนังและการกินมีค่าไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.285$) โดยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังมีค่า 296.2 ± 76.7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และการกินมีค่า 392.8 ± 33.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังและการกินมีค่าไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.108$) โดยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังมีค่า 134.02 ± 43.06 ชั่วโมงและการกินมีค่า 34.36 ± 3.95 ชั่วโมง

ปริมาตรปรากฏการกระจายตัวของยาภายหลังฉีดเข้าใต้ผิวหนังและการกินไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.06$) โดยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังมีค่า 2.34 ± 0.37 ลิตรต่อกิโลกรัม และการกินมีค่า 1.38 ± 0.14 ลิตรต่อกิโลกรัม

3.7 การเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินในสุนัขที่ได้จากการทดลองกับการทบทวนวรรณกรรม

ตารางที่ 4.26 แสดงการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินในสุนัขที่ได้จากการทดลองกับการทบทวนวรรณกรรม

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	คเซนทร์ และ คณะ (2541) (n=5)	การทดลอง (n =4)
T_{max} (hr)	31.98 ± 15.35	55.5 ± 14.1
K_a (hr^{-1})	0.094 ± 0.016	0.040 ± 0.007
K_{el} (hr^{-1})	0.015 ± 0.005	0.007 ± 0.003
Vd (L/kg)	0.84 ± 0.15	2.34 ± 0.37
CL (L/kg/hr)	0.012 ± 0.004	0.019 ± 0.008
$T_{1/2}$ (hr)	31.9 ± 15.3	(n=4) 134.0 ± 43.0 ตั้บปกติ (n=2) 63.7 ตั้บอักเสบ(n=2) 204.3

การแสดงข้อมูล mean \pm SEM

จากการทดลองเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับที่ คเซนทร์ และ คณะ(2541) ได้เคยรายงานไว้ ดังตารางที่ 4.26 จะพบว่าค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยามีค่า 51.5 ± 21.3 ชั่วโมง ซึ่งมีความแตกต่างกันมากเมื่อเปรียบเทียบกับค่าการทดลองในครั้งนี้ 134.0 ± 43.0 ชั่วโมง ทั้งนี้เนื่องจากการทดลองมีสุนัข 2 ตัวที่มีแนวโน้มเป็นตั้บอักเสบซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาเฉลี่ย 204.3 ชั่วโมงและสุนัขปกติ 2 ตัวมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาเฉลี่ย 63.7 ชั่วโมง