

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของไอเวอร์แมคตินในสุนัขภายหลังฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
และการกิน



นางสาวอรทัย เต็กบุญตาม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-949-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1 2 พ.ย. 2546

PHARMACOKINETIC STUDY OF IVERMECTIN AFTER SUBCUTANEOUS AND
ORAL ADMINISTRATION IN DOGS

Miss Orathai Tackbuntarm

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacology

Inter-Department of Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 1999

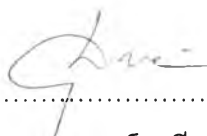
ISBN 974-334-949-9

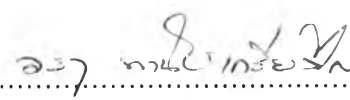
หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของไอเวอร์เมคตินในสุนัขภายหลังฉีดเข้า
ใต้ผิวหนังและการกิน
โดย นางสาวอรทัย เต็กบุญตาม
ภาควิชา สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร. วรา พานิชเกรียงไกร
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ ดร.เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ
รองศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. ธงชัย เฉลิมชัยกิจ


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

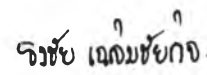
..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ ดร.สุชาดา กิระนันท์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ สุพิชา วิทยเลิศปัญญา)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.วรา พานิชเกรียงไกร)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ ดร.เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.ธงชัย เฉลิมชัยกิจ)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ โสภิต ธรรมอารี)

อรรถัย เต็กบุญตาม : การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของไอเวอร์เมคตินในสุนัขภายหลังฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และการกิน (PHARMACOKINETIC STUDY OF IVERMECTIN AFTER SUBCUTANEOUS AND ORAL ADMINISTRATION IN DOGS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. สพ. ญ. ดร. วรา พานิชเกรียงไกร, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. ดร. เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ และ รศ.น. สพ. ดร. ธงชัย เฉลิมชัยกิจ, 105 หน้า. ISBN 974-334-949-9

การทดลองครั้งนี้เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคติน(IVM)ในสุนัขภายหลังฉีดเข้าใต้ผิวหนังและโดยการกินและการประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา วิธีการทดลอง แบ่งสุนัขเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ให้สุนัขกิน IVM ขนาด 600 µg/Kg วันละครึ่งติดต่อกัน 14 วัน (n=1) และให้กินยาเพียงครั้งเดียว (n=7) กลุ่มที่ 2 ฉีด IVM เข้าใต้ผิวหนังขนาด 800 µg/Kg สัปดาห์ละครึ่งติดต่อกัน 4 สัปดาห์(n=2), 2 สัปดาห์ (n=7) และ 1 สัปดาห์ (n=4) วิเคราะห์ระดับยาในซีรัมโดยใช้ HPLC และประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา จากน้ำหนักตัว, CBC, SGOT และ SGPT ผลการทดลองพบว่า การกิน IVM เภสัชจลนศาสตร์ของยาเป็นแบบ two - compartmental model โดยมี $C_{max} = 392.8 \pm 33.6$ ng/ml, $T_{max} = 2.8 \pm 0.2$ hr, $K_{el} = 1.0 \pm 2.7$ hr⁻¹, $\alpha = 0.193 \pm 0.059$ hr⁻¹, $\beta = 0.020 \pm 0.003$ hr⁻¹, $Vd = 1.3 \pm 0.14$ L/Kg, $CL = 0.05 \pm 0.07$ L/Kg/hr. และ $T_{1/2} = 34.34 \pm 3.95$ hr. เมื่อกินยาติดต่อกันนาน 14 วัน ยาเข้าสู่ระดับ steady state หลังได้รับยา 6 วัน และมีการสะสมเป็น 1.8 เท่าเปรียบเทียบกับกรให้ยาครั้งแรก สำหรับการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังพบเภสัชจลนศาสตร์ของยาเป็นแบบ one-compartmental model โดยมี $C_{max} = 296.2 \pm 76.7$ ng/ml, $T_{max} = 55.5 \pm 14.1$ hr, $K_{el} = 0.04 \pm 0.007$ hr⁻¹, $Vd = 2.34 \pm 0.37$ L/Kg, $CL = 0.019 \pm 0.008$ L/Kg/hr, $k_{el} = 0.007 \pm 0.003$ hr⁻¹ และ $T_{1/2} = 134.02 \pm 43.06$ hr เมื่อใช้ยาสัปดาห์ละครึ่งติดต่อกันนาน 4 สัปดาห์ ยาเข้าสู่ steady state หลังได้รับยา 3 สัปดาห์ และมีการสะสมเป็น 1-3 เท่าเปรียบเทียบกับกรให้ยาครั้งแรก การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครึ่งติดต่อกัน 2 สัปดาห์ ไม่แตกต่างจากการฉีดยาเพียงครั้งเดียว เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังและการกินยาพบว่า T_{max} ของการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังใช้เวลามากกว่าการกินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p=0.004) แสดงว่า IVM ดูซึมจากบริเวณไขมันใต้ผิวหนังได้ช้ากว่าจากทางเดินอาหาร เมื่อให้ยาพบว่า C_{av}^{∞} และ C_{max}^{∞} ของการฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีค่าน้อยกว่าการกินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) เนื่องจากการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังมีระยะห่างของการให้ยายาวนานกว่าเมื่อประเมินความปลอดภัยในการใช้ IVM ภายหลังจากกินพบความเป็นพิษต่อ CNS ได้แก่ การเดินเซ ซึม คลื่นไส้ แต่ไม่พบจากการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เนื่องจากการกินยาทำให้ ระดับยาในเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว สุนัขอาจปรับตัวไม่ทัน อย่างไรก็ตาม IVM ไม่ทำให้น้ำหนักตัว, CBC, SGOT และ SGPT ในสุนัขเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p > 0.05)

ภาควิชา สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา
สาขาวิชา เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่ออนิสิต..... อ.อ.อ. เต็กบุญตาม
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... ว.ว. พานิชเกรียงไกร
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... มิเชลล์ ทองนพเนื้อ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... ธงชัย เฉลิมชัยกิจ

397236030 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORDS : IVERMECTIN / PHARMACOKINETIC / DOG.

ORATHAI TACKBUNTARM : PHARMACOKINETIC STUDY OF IVERMECTIN AFTER SUBCUTANEOUS AND ORAL ADMINISTRATION IN DOGS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. WARAPANICHKRIANGKRAI Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSO. PROF. PENSRI TONGNOPANURE Ph.D., ASSO. PROF. TONGCHAI CHALERMCHAIKIT Ph.D. 105 pp. ISBN 974-334-949-9.

The pharmacokinetics of ivermectin (IVM) following subcutaneous and oral administrations, were determined in dogs along with its adverse effect. Dogs were divided into two groups. The first group was fed with 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ of IVM once a day for 14 days ($n=1$) and for one day ($n=7$). The second group was injected with 800 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ of IVM subcutaneously once a week for 4 weeks ($n=2$), 2 weeks ($n=7$) and one week ($n=4$). Drug level in serum was analyzed by HPLC technique. The adverse effect of IVM was observed by the change of body weight, CBC, SGOT and SGPT. After single oral dose, pharmacokinetics of IVM were characterized by two-compartmental model with C_{max} 392 \pm 33.6 ng/ml, T_{max} 2.8 \pm 0.2 hr, K_{e} 1.0 \pm 2.7 hr⁻¹, V_d 1.3 \pm 0.14 L/Kg, $T_{1/2}$ 34.36 \pm 3.95 hr and CL 0.05 \pm 0.07 L/Kg/hr. When oral dose was given once daily for 14 days, serum level reached steady state after the sixth dose and accumulation ratio was 1.8 times compared to the first dose. After single subcutaneous injection, pharmacokinetics of IVM were characterized by one-compartmental model with C_{max} 296.2 \pm 76.7 ng/ml, T_{max} 55.5 \pm 14.1 hr., k_{e} 0.04 \pm 0.007hr⁻¹, V_d 2.34 \pm 0.37 L/kg, CL 0.019 \pm 0.008 L/kg/h and $T_{1/2}$ 134.02 \pm 43.06 hr. When subcutaneous dose was given once a week for 4 weeks, serum level reached steady state after the third dose and accumulation ratio was 1-3 times compared to the first dose. The pharmacokinetics of IVM injected once a week for 2 weeks were not different from one week. The T_{max} value was significantly longer after single subcutaneous than oral administration ($p=0.004$) due to slower absorption of drug from the injection site than from gastrointestinal site. The C_{av}^{∞} and C_{max}^{∞} value from multiple subcutaneous were less than those from multiple oral administration because of the longer dosing interval of subcutaneous administration ($p<0.001$). Acute signs of CNS toxicity in dogs following oral administration of IVM were depression, ataxia and emesis. This symptom was not observed after subcutaneous administration. Peak concentration by oral administration so rapidly that the dogs could not accommodate. However, IVM didn't have significant effects on CBC, SGOT and SGPT ($p > 0.05$).

ภาควิชา สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา

สาขาวิชา เภสัชวิทยา

ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อผู้คิด..... อ.หญิง เติมนงนัท

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... อ.หญิง นนทิยา นนทิยา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... นพ.ดร. เสนอ

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... อ.หญิง เติมนงนัท

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รศ. สพ. ญ .ดร. วรา พานิชเกรียงไกร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รศ.ดร. เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ และ รศ.น.สพ.ดร. ธงชัย เฉลิมชัยกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ ตลอดจนความช่วยเหลือในด้านต่าง ๆ ทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รศ. สุพีชา วิทยเลิศปัญญา และ รศ.โสภิต ธรรมอารี ที่กรุณาเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่กรุณาให้ทุนอุดหนุนการทำวิจัย

ขอขอบคุณหน่วยงานและบุคลากรของคณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิทยานิพนธ์ ดังมีรายนามดังต่อไปนี้

คุณสุพจน์ กาญจนศิลป์, คุณบุญชัย วรรณศาสตร์, คุณพรพิมล มีโย, คุณบุญเชิด เหมือนแย้ม, คุณอดิสร สังฆะโต

เจ้าหน้าที่ภาควิชาเภสัชวิทยา ภาควิชาสรีรวิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา หน่วยชันสูตรโรคสัตว์ โรงพยาบาลสัตว์เล็ก ภาควิชาจุลชีววิทยา และโครงการพัฒนาชุดตรวจสอบยาตกค้างในน้ำนม " เคเอส-9"

ขอขอบคุณ บริษัท บี แอล เอช เทริดดิง จำกัด และบริษัท เมเรียล (ประเทศไทย) จำกัด

ท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณ บิดามารดาที่ให้อำลัใจและทุนอุดหนุนค่าใช้จ่าย แก่ผู้วิจัยเสมอมาและขอขอบคุณบุคคลอื่น ๆ ที่มีส่วนช่วยเหลือในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้จนเสร็จสมบูรณ์

อรทัย เต็กบุญตาม

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และตัวย่อ.....	ฒ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาในการวิจัย.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 สมมติฐานการวิจัย.....	2
1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.5 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	3
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	3
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
2.1 ลักษณะทางฟิสิกส์และโครงสร้างทางเคมี.....	4
2.2 กลไกการออกฤทธิ์.....	8
2.3 เภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคติน.....	9
2.4 ฤทธิ์ของยาไอเวอร์เมคตินต่อระบบต่างๆ ในร่างกาย.....	11
3. อุปกรณ์และวิธีดำเนินการวิจัย.....	15
3.1 วัสดุอุปกรณ์.....	15
3.2 วิธีดำเนินการทดลอง.....	17

สารบัญ(ต่อ)

	หน้า
4. ผลการทดลอง	
4.1 การทดสอบความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์.....	24
4.2 การประเมินความปลอดภัยจากการใช้ไอเวอร์เมคตินในสุนัข.....	34
4.3 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินในสุนัข.....	40
5. อภิปรายผล.....	74
รายการอ้างอิง.....	89
ภาคผนวก.....	94
การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์.....	95
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	105

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
41 ความสัมพันธ์ระหว่างไอเวอร์เมคตินมาตรฐานในซีรัมและพื้นที่ใต้กราฟของ โครมาโตแกรม.....	24
4.2 แสดงร้อยละความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์โดยใช้ HPLC (n=3).....	28
4.3 แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟที่เกิดจากการฉีดซีรัมที่มีไอเวอร์เมคตินระดับต่าง ๆ เข้า HPLC และค่า ร้อยละสัมประสิทธิ์ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน (n=3).....	30
4.4 แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟที่เกิดจากการฉีดซีรัมที่มีไอเวอร์เมคตินระดับต่าง ๆ เข้า HPLC และค่า ร้อยละสัมประสิทธิ์ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของการวิเคราะห์ต่างวัน (n=3).....	31
4.5 การศึกษาค่าความคงตัวของยาไอเวอร์เมคตินความเข้มข้นต่างกันในซีรัมสุนัขเมื่อเก็บไว้ใน ตู้แช่แข็งอุณหภูมิ -18 °C นาน 7 วัน (n=3).....	32
4.6 แสดงค่าน้ำหนักตัว ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขที่กินยาไอเวอร์เมคตินครั้งเดียว ในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม(n=7).....	35
4.7 แสดงค่าน้ำหนักตัว ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขที่กินไอเวอร์เมคตินทุกวันติดต่อกัน 14 วันในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม (n=1).....	36
4.8 แสดงค่าน้ำหนักตัว ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขที่ฉีดยาไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนัง หนึ่งครั้งเดียว ในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม (n=4).....	37
4.9 แสดงค่าน้ำหนักตัว ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขที่ฉีดยาไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนัง หนึ่งสัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน 2 สัปดาห์ในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม (n=7).....	38
4.10 แสดงค่าน้ำหนักตัว ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตของสุนัขที่ฉีดยาไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนัง หนึ่งสัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน 4 สัปดาห์ในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม(n=2)	39
4.11 แสดงค่าความเข้มข้นสูงสุดและต่ำสุดในแต่ละครั้งภายหลังกินไอเวอร์เมคตินวันละครั้งติดต่อกัน 14 วัน ในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม.....	42
4.12 แสดงค่าความเข้มข้นสูงสุด, การสะสมของยาและความเข้มข้นเฉลี่ยของยาที่ steady state ในสุนัข 1 ตัว หลังกินไอเวอร์เมคตินวันละครั้งติดต่อกัน 14 วันในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม.....	43
4.13 การเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาของการกินยาไอเวอร์เมคตินขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ที่ steady state กับการให้ยาเพียงครั้งเดียว.....	44

สารบัญตาราง(ต่อ)

ตารางที่	หน้า
4.14 การพิสูจน์โมเดลทางเภสัชจลนศาสตร์ภายหลังให้สุนัขกินไอเวอร์เมคตินเพียงครั้งเดียว ในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม.....	45
4.15 แสดงระดับความเข้มข้นและเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดภายหลังกินไอเวอร์เมคตินเพียง ครั้งเดียวในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม.....	46
4.16 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของไอเวอร์เมคตินในสุนัขหลังกินไอเวอร์เมคตินเพียงครั้ง เดียวในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม.....	47
4.17 แสดงค่าความเข้มข้นต่ำสุด ความเข้มข้นสูงสุด ความเข้มข้นเฉลี่ยและอัตราการสะสมของยา ในสุนัขตัวที่ 1 ภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์...55	55
4.18 แสดงค่าความเข้มข้นต่ำสุด ความเข้มข้นสูงสุด ความเข้มข้นเฉลี่ยและอัตราการสะสมของยา ในสุนัขตัวที่ 2 ภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์...55	55
4.19 แสดงค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุด ความเข้มข้นต่ำสุดและความเข้มข้นเฉลี่ยที่ steady state ในสุนัขภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์($n = 2$)...56	56
4.20 แสดงค่าความเข้มข้นสูงสุด ความเข้มข้นต่ำสุด และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา ในสุนัขภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 2 สัปดาห์.....	58
4.21 การพิสูจน์โมเดลทางเภสัชจลนศาสตร์ภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียว ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในสุนัข 4 ตัว	66
4.22 แสดงค่าระดับความเข้มข้นและเวลาที่ดูดซึมได้สูงสุดภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนัง เพียงครั้งเดียวในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัข 4 ตัว.....	67
4.23 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในสุนัขภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนัง เพียงครั้งเดียวในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัข 4 ตัว	67
4.24 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดและความเข้มข้นเฉลี่ยที่ steady state ในสุนัขภาย หลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังกับการกินยาไอเวอร์เมคตินในสุนัข.....	72
4.25 แสดงการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินหลังการฉีด เข้าใต้ผิวหนังในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมและการกินในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม เพียงครั้งเดียว.....	73
4.26 แสดงการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินในสุนัขที่ได้ จากการทดลองกับการทบทวนวรรณกรรม.....	75

สารบัญตาราง(ต่อ)

ตารางที่	หน้า
5.1 สรุปข้อดีและข้อเสียของการบริหารยาไอเวอร์เมคตินระหว่างการกินกับการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง จากการทดลองครั้งนี้.....	84

สารบัญรูปภาพ

รูปที่	หน้า
2.1 แสดงลักษณะโครงสร้างทางเคมีของยาไอเวอร์เมคติน.....	6
4.1 แสดงโครมาโตแกรมของยาไอเวอร์เมคตินที่ละลายในเมทานอลขนาด 10 ไมโครกรัม ต่อมิลลิลิตร.....	25
4.2 แสดงโครมาโตแกรมของซีรัมสุนัขที่ไม่ได้รับไอเวอร์เมคติน.....	25
4.3 แสดงโครมาโตแกรมของซีรัมสุนัขที่ spike ivermectin ขนาด 800 และ 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร.....	26
4.4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานกับพื้นที่ใต้กราฟ $Y = 149.75X + 1012.40, R^2 = 0.9966$	27
4.5 แสดงค่าความคงตัวของยาไอเวอร์เมคตินในซีรัมสุนัขเมื่อเก็บไว้ที่ตู้แช่แข็ง อุณหภูมิ -18°C	33
4.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาไอเวอร์เมคตินในซีรัมของสุนัขภายหลัง กินวันละครั้งติดต่อกัน 14 วันในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม (สุนัข 1 ตัว)....	44
4.7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกินไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัขตัวที่ 1.....	48
4.8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกินไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัขตัวที่ 2.....	49
4.9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกินไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัขตัวที่ 3.....	50
4.10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกินไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัขตัวที่ 4.....	51
4.11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกินไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัขตัวที่ 5.....	52
4.12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกินไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัขตัวที่ 6.....	53
4.13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังกินไอเวอร์เมคติน 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัขตัวที่ 7.....	54

สารบัญรูปภาพ(ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.23 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังฉีดไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเข้าใต้ผิวหนังสุนัข ในสุนัขตัวที่ 2.....	69
4.24 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังฉีดไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเข้าใต้ผิวหนังสุนัข ในสุนัขตัวที่ 3.....	70
4.25 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาภายหลังฉีดไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเข้าใต้ผิวหนังสุนัข ในสุนัขตัวที่ 4.....	71
ภาคผนวก	
รูปที่ 1 การคำนวณพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาโดย trapezoidal rule.....	96
รูปที่ 2 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายแบบ one-compartmental model.....	97
รูปที่ 3 แสดงการคำนวณพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาและอัตราเร็วคงที่ของการดูดซึมของยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายเป็นแบบ one-compartmental model โดยใช้ residual method.....	99
รูปที่ 4 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายแบบ two-compartmental model.....	100
รูปที่ 5 แสดงการคำนวณพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาและอัตราเร็วคงที่ของการดูดซึมของยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายเป็นแบบ two-compartmental model โดยใช้ residual method.....	102
รูปที่ 6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาภายหลังการให้ยาเพียงครั้งเดียว และการให้ยาซ้ำหลาย ๆ ครั้งจนระดับยาถึง steady state.....	104

คำอธิบายสัญลักษณ์และตัวย่อ

%	Percent
τ	Dosing interval
α	Distribution rate constant
β	Terminal elimination rate constant
$^{\circ}\text{C}$	Degree Celsius
μg	Microgram
μL	Microliter
AR.	Analytical reagent
AUC	Area under the curve
$\text{AUC}_{0-\infty}$	Area under the curve from 0 to ∞
AUC_{0-24}	Area under the curve from 0 to 24 hr.
C_{av}^{∞}	Average drug concentration at steady state
C_{max}^{∞}	Maximum drug concentration at steady state
C_{min}^{∞}	Minimum drug concentration at steady state
CL	Clearance
C_{max}	Peak concentration
C_p	Plasma drug concentration
C_{ss}	Drug concentration at steady state
D	Dose
F	Bioavailability
GABA	Gamma amino butyric acid
hr.	Hour
HPLC	High performance liquid chromatography
IVM	Ivermectin
K_a	Absorption rate constant
K_{el}	Overall first order elimination rate constant
Kg	Kilogram

คำอธิบายสัญลักษณ์และตัวย่อ(ต่อ)

L	Liter
Min	Minute
MRT	Mean resident time
MW	Molecular weight
ng	Nanogram
r	Correlation coefficient
R	Accumulation ratio
R ²	Regression coefficient
RSD	Relative standard deviation
SD	Standard deviation
SEM	Standard error of mean
T _{1/2}	Elimination half life
T _{max}	Time to peak
U	Unit
Vd	Apparent volume of distribution