

ชื่อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์และชีวประโยชน์ของออกซีเตตราซัยคลินใน กุ้งขาวแวนนาไม ( <i>Litopenaeus vannamei</i> )
ผู้เขียน	นายชยยุทธ์ เทพรัดน์
สาขาวิชา	วาริชศาสตร์
ปีการศึกษา	2548

### บทคัดย่อ

การใช้ยาปฏิชีวนะออกซีเตตราซัยคลิน (oxytetracycline, OTC) ผสมกับอาหารเพื่อ ป้องกันและรักษาโรคจากเชื้อแบคทีเรียเป็นที่นิยมกันทั่วไปในการเลี้ยงกุ้ง ซึ่งการใช้ยาดังกล่าวจำเป็นต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายประการที่อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของการใช้ยาและความปลอดภัยของผู้บริโภค การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) หาสภาวะที่เหมาะสมในการตรวจวัดปริมาณออกซีเตตราซัยคลินในกล้ามเนื้อ, digestive gland, hemolymph และอาหาร ของกุ้งขาวแวนนาไม โดยเทคนิค HPLC 2) ศึกษาวิธีการสกัดออกซีเตตราซัยคลิน จากกล้ามเนื้อ, digestive gland, hemolymph และอาหารของกุ้งขาวแวนนาไม 3) ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และชีวประโยชน์ของยาออกซีเตตราซัยคลิน โดยการฉีดเข้ากระแสเลือดโดยตรงและการรับประทาน 4) ศึกษาพฤติกรรมการกระจายของยาออกซีเตตราซัยคลิน ใน hemolymph, digestive gland และกล้ามเนื้อ หลังยาเข้า hemolymph โดยการฉีดและการรับประทาน และ 5) ศึกษาการจับตัวของยากับโปรตีนในเลือด ทุกการศึกษาใช้กุ้งขาวแวนนาไมขนาดเฉลี่ย 16 กรัม มีระยะลอกคราบอยู่ที่ C-D<sub>0</sub>

จากการศึกษาพบว่าการวัดปริมาณ OTC โดยเทคนิค HPLC นั้นทำได้โดยใช้ เฟสคงที่ Nova Pak C<sub>18</sub> แล้วปรับเฟสเคลื่อนที่ ที่ซึ่งประกอบด้วย 0.01 โมลาร์ กรดออกซาลิก และสารผสมระหว่างอะซิโตนไนไตรล์และเมทานอลในอัตราส่วน 22:8 โดยปริมาตร ให้มีรูปแบบการไหลแบบ Linear gradient

การสกัด OTC จาก hemolymph โดยใช้กรดไตรฟลูออโรอะซิติก (Trifluoroacetic acid ; TFA) เป็นสารสกัด ส่วนการสกัด OTC จาก digestive gland, กล้ามเนื้อ และอาหารนั้นใช้ 0.01 M EDTA-McIlvaline buffer เป็นสารสกัด โดยทุกตัวอย่างให้ประสิทธิภาพการสกัดมากกว่า 90 เปอร์เซ็นต์

เภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาผ่านแองเลือดเป็น 2 แบบคือแบบ two-compartment pharmacokinetics (r= 0.9991) ครึ่งชีวิตของการกระจายยา และการกำจัดยา มีค่าเท่า

กับ 0.23 และ 16.42 ชั่วโมง ตามลำดับ และ three-compartment pharmacokinetics ( $r= 0.9994$ ) มีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยาออกจากร่างกาย (disposition half-life) เท่ากับ 113.60 ชั่วโมง

เภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาโดยป้อนให้กินเป็น 2 แบบคือ two-compartment pharmacokinetics ( $r= 0.7068$ ) โดยที่ hemolymph มีความเข้มข้นออกซิเตตราซัยคลินเพิ่มขึ้นสูงสุดหลังจากให้ยา 6 ชั่วโมง ที่ความเข้มข้น 41.49 ไมโครกรัมต่อกรัม ค่าคงที่อัตราการดูดซึมและการกำจัดยาเท่ากับ 1.06 และ 0.17 ต่อชั่วโมงตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยา เท่ากับ 16.42 ชั่วโมง ซึ่งประโยชน์ของการรับประทานเท่ากับ 80.62 เปอร์เซ็นต์ และ three-compartment pharmacokinetics ( $r= 0.9538$ ) ที่มีค่าคงที่อัตราดูดซึมยาเข้า digestive gland เท่ากับ 0.30 ต่อชั่วโมงเกิด first past metabolism ที่ digestive gland เท่ากับ 5.08 เปอร์เซ็นต์ ปริมาณการจับตัวของยากับโปรตีนในเลือดที่ทำการทดลองในตัวกึ่งมีสูงที่สุดในชั่วโมงที่ 24 ( $25.06 \pm 8.95$  เปอร์เซ็นต์) และต่ำที่สุดในชั่วโมงที่ 6 ( $18.54 \pm 10.16$  เปอร์เซ็นต์)

<b>Thesis Title</b>	Pharmacokinetics and Bioavailability of Oxytetracycline in Pacific White Shrimp ( <i>Litopenaeus vannamei</i> )
<b>Author</b>	Mr.Yongyuth Theapparatt
<b>Major Program</b>	Aquatic Science
<b>Academic Year</b>	2005

### ABSTRACT

Medicated feed with the antibiotic oxytetracycline (OTC) is commonly administered for the treatment of systemic bacterial infection in marine shrimp culture. Use of antibiotics for this purpose needs careful evaluation in order to determine the effect and efficiency of such drugs and their safety for consumers. This experiment was conducted to (1) determine successful HPLC conditions for the quantitative detection of OTC in the hemolymph, digestive gland, muscle of Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) and medicated feed by using chlortetracycline as an internal standard, (2) study methods of extraction of OTC from the hemolymph, digestive gland, muscle of Pacific white shrimp and medicated feed, (3) study the pharmacokinetics and bioavailability of OTC in Pacific white shrimp, comparing intra-sinus and oral force feeding administration, (4) a study on distribution pattern of OTC in Pacific white shrimp after intra-sinus and oral force feeding administration, and (5) study hemolymph protein binding in Pacific white shrimp. Shrimp with an average weight of 16 g with a molting stage of C-D<sub>0</sub> were used for all studies.

The optimal conditions for quantitative determination of OTC by Nova Pak C<sub>18</sub> column (stationary phase) and linear gradient mobile phase was using 0.01M oxalic acid and mixed reagent between acetonitrile and methanol ratio of 22:8 v/v. The OTC in the hemolymph was extracted using trifluoroacetic acid, and OTC in the digestive gland, muscle and medicated feed were extracted using 0.01 M EDTA-McIlvaline buffer. The percentage recovery for all samples was greater than 90%.

The pharmacokinetics of OTC after intra-sinus administration could have 2 models: (1) a two-compartment model ( $r = 0.9991$ ) with distribution and elimination half life of

0.23 and 16.42 h, respectively, and (2) a three-compartment model ( $r = 0.9994$ ) with disposition half life of 113.60 h.

The pharmacokinetics model of OTC after oral force feeding also could have 2 models: (1) a two-compartment model ( $r = 0.7068$ ), wherein OTC maximum concentration and time of achieving maximum concentration were 41.4890 ug/g and 6 h, respectively; the rate constants of absorption and elimination were 1.0629 and  $0.1718 \text{ h}^{-1}$ , respectively, the elimination half life was 16.42 h and the bioavailability was 80.62%; and (2) a three-compartment model ( $r = 0.9538$ ), wherein the rate constant of absorption into the digestive gland was 0.30, and the first pass metabolism at the digestive gland was 5.08%. The in vivo hemolymph protein binding was highest at 24 h ( $25.06 \pm 8.95\%$ ) and lowest at 6 h ( $18.54 \pm 10.16\%$ ).