

## مطالعه مقایسه‌ای فارماکوکینتیک سولفونامیدها در بز

دکتر سید محمد فقیهی<sup>۱</sup> دکتر آ. اس. جی. ون میرت<sup>۲</sup>

مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۵۴، شماره ۳، ۱۰ - ۶۷ (۱۳۷۸)

یک گونه دامی را از نتایج به دست آمده از گونه دیگر استنتاج نمود. همچنین امکان پیش بینی نیمه عمر یک گروه دارویی در یک گونه دامی را از نتایج به دست آمده از گونه دیگر وجود ندارد (۱۴).

علی‌رغم مصرف گسترده سولفونامیدها در دامها، لیکن اطلاعات فارماکوکینتیک کافی در مورد اکثر آنها وجود ندارد. لذا بدین منظور مطالعه حاضر صورت گرفته تا اطلاعاتی در زمینه فارماکوکینتیک و فراهمی زیستی چهار نوع سولفونامید مختلف به دست آید.

### مواد و روش کار

پنج رأس بز برای انجام آزمایشات به کار گرفته شدند. داروها به فاصله زمانی دو هفته از راه داخل وریدی و خوراکی تجویز گردیدند. نمونه‌های خون به دست آمده در زمانهای معین پس از تجویز داروها، پس از سانتریفوژ جهت تجزیه به HPLC تزریق گردیدند. بقیه روش کار مطابق روش ذکر شده در مقالات (۲۸ و ۸) انجام گردید.

### نتایج

اطلاعات فارماکوکینتیک حاصل از مطالعه وریدی این داروها در جدول ۱ تنظیم گردیده است. میانگین حجم پخش سولفامتوکسی‌دیازین در مقایسه با حجم پخش سه سولفونامید دیگر به طور مشخص متفاوت است. میانگین دفع پلاسمایی سولفاتیازول نسبت به سایر سولفونامیدها سریعتر می‌باشد. در نتیجه، میانگین نیمه عمر سولفاتیازول کوتاهتر بوده و به میزان ۰/۸ ساعت بوده در حالی که در مورد سولفامتوکسازول، سولفاموکسول و سولفامتوکسی‌دیازین طولانی‌تر بوده که به ترتیب ۱/۰۴ ساعت، ۲/۳۵ ساعت و ۳/۳۶ ساعت می‌باشند. میانگین غلظت‌های ماکزیمم پلاسمایی بعد از تجویز خوراکی برای سولفامتوکسازول ۸/۸ میلی‌گرم در لیتر، برای سولفاتیازول ۱۳/۵ میلی‌گرم در لیتر، برای سولفاموکسول ۴/۰۸ میلی‌گرم در لیتر و برای سولفامتوکسی‌دیازین ۶۰/۹ میلی‌گرم در لیتر بوده که این غلظتها به ترتیب بعد از ۲/۱ ساعت، ۶ ساعت و ۷/۵ ساعت به دست آمده‌اند. اطلاعات فارماکوکینتیک حاصل از مطالعه خوراکی این داروها در جدول ۲ تنظیم شده است. میانگین فراهمی زیستی تقریبی سولفامتوکسی‌دیازین ۸۶ درصد، سولفاتیازول ۵۳ درصد، سولفاموکسول ۴۷ درصد و سولفامتوکسازول ۲۰ درصد محاسبه گردید. میانگین نیمه عمر دفعی بعد از تجویز خوراکی در مقایسه با تجویز وریدی در مورد سولفاتیازول ۸ برابر، در مورد سولفاموکسول ۲/۲ برابر، در مورد سولفامتوکسازول ۲ برابر و در مورد سولفامتوکسی‌دیازین ۱/۷۵ برابر افزایش یافت.

### بحث

با توجه به جدول ۱، نیمه عمر دفعی سولفونامیدهای آزمایش شده از ۰/۸ ساعت برای سولفاتیازول تا ۳/۳۶ ساعت برای سولفامتوکسی‌دیازین متغیر است. نظر به اینکه جذب مجدد لوله‌ای در دفع کلیوی سولفونامیدها

در نشخوارکنندگان، جذب دارو از شکمبه از طریق انتشار غیر فعال اشکال غیر یونیزه دارو صورت می‌گیرد. جدا از حلالیت در مایع شکمبه (pH = ۶/۵)، ضریب یونیزه شدن و حلالیت در چربی، سایر عوامل می‌توانند میزان جذب و فراهمی زیستی دارو را متأثر سازند. این عوامل از میان سایر عوامل عبارتند از: متصل شدن دارو به محتویات شکمبه و تجزیه بیولوژیک آن توسط فلور شکمبه. سولفادیمیدین، سولفونامیدی است که غالباً در دامپزشکی تجویز می‌شود. لیکن، فراهمی زیستی خوراکی سولفادیمیدین در بز ناکامل بوده (میانگین ۲۶/۴ درصد)، که احتمالاً نتیجه اثر مشخص عبور اولیه می‌باشد. در مطالعه حاضر، فارماکوکینتیک چهار سولفونامید مورد بررسی و مطالعه واقع شدند: سولفاموکسول، سولفامتوکسازول، سولفامتوکسی‌دیازین و سولفاتیازول. این داروها از طریق داخل وریدی و خوراکی در بزها تجویز گردیدند. نمونه‌های هیپارینه خون (به میزان ۲ میلی‌لیتر) از طریق کاتتر قرار داده شده در ورید وداج تهیه شده که پس از سانتریفوژ با استفاده از روش HPLC اندازه‌گیری شدند. پس از تجویز داخل وریدی، میانگین نیمه عمر دفعی برای سولفاموکسول ۲/۳۵ ساعت، برای سولفامتوکسازول ۱/۰۴ ساعت، برای سولفامتوکسی‌دیازین ۳/۳۶ ساعت و برای سولفاتیازول ۰/۸ ساعت بوده و میانگین حجم پخش برای سولفاموکسول ۰/۲۳ لیتر به ازاء کیلوگرم، برای سولفامتوکسازول ۰/۲۲ لیتر به ازاء کیلوگرم، برای سولفامتوکسی‌دیازین ۰/۳۳ لیتر به ازاء کیلوگرم برای سولفاتیازول ۰/۲۵ لیتر به ازاء کیلوگرم بودند. متعاقب تجویز خوراکی، میانگین فراهمی زیستی برای سولفاموکسول ۴۶/۶ درصد، برای سولفامتوکسازول ۱۹/۹۵ درصد، برای سولفامتوکسی‌دیازین ۸۶ درصد و برای سولفاتیازول ۵۲/۶ درصد، متغیر بودند نیمه عمر دفعی آنها به طور مشخص طولانی شد که احتمالاً مربوط به میزان جذب آهسته داروها می‌باشد. واژه‌های کلیدی: فارماکوکینتیک، سولفونامید، بز

سولفونامیدها از دسته داروهای هستند که به طور وسیعی در درمان عفونت‌های مختلف باکتریایی به کار می‌روند. وجود اختلافاتی در ساختمانهای ملکولی سولفونامیدها از یک سو و احتمال وجود تفاوت‌هایی در روشهای آنزیمی متابولیسم و دفع کلیوی آنها در گونه‌های مختلف دامی از سوی دیگر، موجب فراهم نمودن تابلویی از چگونگی فارماکوکینتیک آنها می‌گردد (۱۰، ۱۹، ۲۵). جهت دست‌یافتن به اطلاعات دقیق برای تنظیم مقادیر لازم جهت مصرف هر یک از سولفونامیدها، ضرورت انجام مطالعات وسیع را در ارتباط با فارماکوکینتیک آنها در گونه‌های مختلف ایجاب می‌نماید. لازم به ذکر است که مطالعات گسترده‌ای در زمینه مراحل مختلف فارماکوکینتیک از جمله جذب، پخش و دفع سولفونامیدهای مختلف توسط بسیاری از محققین انجام پذیرفته است (۲۹، ۲۷، ۱۴، ۹، ۲). از آنجا که میزان دفع سولفونامیدها از خون توسط نیمه عمر پلاسمایی آنها مشخص می‌گردد می‌توان اختلافات فاحشی را در یک گونه دامی نسبت به سایر دامها نشان داد (۱۴، ۶، ۱). نظر به اینکه میزان دفع داروها از خون در یک گونه دامی نسبت به گونه دیگر متفاوت است لذا امکان ندارد که از نتایج حاصله از یک گونه، وضعیت دفع یک داروی خاص را در گونه دیگر استنتاج نمود. همچنین امکان پیش‌بینی نیمه عمر یک گروه دارویی در

۱) گروه آموزشی فیزیولوژی، فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.  
۲) گروه آموزشی فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه اترخت، اترخت - هلند.



جدول ۱- برخی از پارامترهای فارماکوکینتیک سولفامتوکسی دیازین، سولفاموکسول، سولفاتiazول و سولفامتوکسازول متعاقب تجویز وریدی آنها در بز

سولفونامیدها		سولفامتوکسی دیازین	سولفاموکسول	سولفاتiazول	سولفامتوکسازول
پارامترهای فارماکوکینتیک					
میانگین حجم پخش (بر حسب لیتر به ازاء کیلوگرم)					
	۰/۳۲	۰/۲۳	۰/۲۳	۰/۲۳	۰/۲۲
میانگین دفع پلاسمایی (بر حسب لیتر به ازاء کیلوگرم در ساعت)					
	۰/۰۷	۰/۰۷	۰/۰۷	۰/۲۱	۰/۱۵
میانگین نیمه عمر پلاسمایی (بر حسب ساعت)					
	۳/۳۶	۲/۳۵	۲/۳۵	۰/۸۰	۱/۰۴
میانگین منطقه زیرمنحنی غلظت پلاسمایی (بر حسب میلی گرم در لیتر در ساعت)					
	۱۵۰۵	۱۵۲۲	۱۵۲۲	۴۷۵	۴۱۷۴

جدول ۲- برخی از پارامترهای فارماکوکینتیک سولفامتوکسی دیازین، سولفاموکسول، سولفاتiazول و سولفامتوکسازول متعاقب تجویز خوراکی آنها در بز

سولفونامیدها		سولفامتوکسی دیازین	سولفاموکسول	سولفاتiazول	سولفامتوکسازول
پارامترهای فارماکوکینتیک					
میانگین نیمه عمر پلاسمایی (بر حسب ساعت)					
	۵/۸۸	۵/۱۳	۵/۱۳	۶/۴۲	۲/۱
ماکزیم غلظت پلاسمایی (بر حسب میلی گرم در لیتر)					
	۶۰/۹	۴۰/۸	۴۰/۸	۱۳/۵	۸/۸
ماکزیم زمان لازم برای رسیدن به ماکزیمم غلظت پلاسمایی (بر حسب ساعت)					
	۷/۵	۶	۶	۶	۱
میانگین منطقه زیرمنحنی غلظت پلاسمایی (بر حسب میلی گرم در لیتر در ساعت)					
	۱۱۶۲	۷۰۸	۷۰۸	۲۳۴	۸۰۹
میانگین فزاهمی زیستی خوراکی (بر حسب درصد)					
	۸۶	۴۷	۴۷	۵۳	۲۰

سولفاتiazول در گوسفند ۱/۴ - ۱/۲ ساعت، در گاو ۲/۰۳ ساعت و در گاو میش ۳/۲۹ ساعت می باشد که از آنچه که در مطالعه حاضر در بز (۰/۸ ساعت) به دست آمد کمی بیشتر است. همچنین این تفاوت در نیمه عمر دفعی سولفامتوکسازول در بین نشخوارکنندگان، مشابه آنچه که در مورد سولفاتiazول ذکر گردید وجود داشته بدین معنی که نیمه عمر دفعی سولفامتوکسازول در گوسفند ۱/۹ ساعت و در گاو ۲/۳ ساعت که از نیمه عمر دفعی آن که در مطالعه حاضر در بز (۱/۰۴

دخیل است (۲۴)، دفع نسبتاً سریع ملاحظه شده در مطالعه حاضر احتمالاً به بالا بودن pH ادرار (۸-۸/۵) بزها مرتبط می باشد (۲۲). لذا اشکال غیر یونیزه سولفونامیدها کم بوده (سولفاموکسول در مقایسه با سه سولفونامید دیگر نسبتاً بیشترین مقدار شکل غیر یونیزه را بسته به Pka خود خواهد داشت) و نتیجتاً انتشار مجدد در بزها محدود می باشد. طبق مطالعات انجام شده در مورد سولفاتiazول در نشخوارکنندگان (۱، ۲، ۳، ۱۱، ۱۲، ۱۷، ۲۰) نیمه عمر



می‌توانند به آسانی از طریق بزاق ( $\text{pH} = 8$ ) دفع شده که موجب گردش مجدد این داروها در بدن می‌شود (۱۸).

متعاقب تجویز خوراکی، غلظت‌های ماکزیمم پلاسمایی سولفامتوکسی‌دیازین، سولفاتیازول، سولفاموکسول و سولفامتوکسازول به ترتیب بعد از ۷/۵ ساعت، ۶ ساعت، ۶ ساعت و یک ساعت به دست آمدند. در مورد داروهایی که به میزان کم در مایع شکمبه محلولند زمان لازم برای رسیدن به غلظت ماکزیمم پلاسمایی به علت آهسته‌تر شدن مرحله جذب، طولانی‌تر خواهد شد. نسبت‌های حلالیت سولفامتوکسی‌دیازین، سولفاموکسول، سولفاتیازول و سولفامتوکسازول در  $\text{pH} = 5/5$  و  $\text{pH} = 7$  در درجه حرارت ۲۵ درجه سانتی‌گراد به ترتیب عبارتند از  $1/9/48300$  و  $1/6/580/1900$  و  $26$  و  $24$ . بر اساس خواص شیمیایی، سولفامتوکسازول ( $\text{Pka} = 5/9$ ) و سولفامتوکسی‌دیازین ( $\text{Pka} = 7$ ) از پیش معده‌ها ( $\text{pH} = 6/5$ ) بهتر از سولفاتیازول ( $\text{Pka} = 7/2$ ) و سولفاموکسول ( $\text{Pka} = 7/4$ ) جذب خواهند شد. همانطور که در مطالعه حاضر نشان داده شده تقریباً ۸۶ درصد سولفامتوکسی‌دیازین، ۵۳ درصد سولفاتیازول، ۴۷ درصد سولفاموکسول و ۲۰ درصد سولفامتوکسازول به دنبال تجویز خوراکی محلول‌های تعلیقی این داروها در بزها جذب شدند (جدول ۲). تجزیه بیولوژیک توسط فلور میکروبی شکمبه می‌تواند فراهمی زیستی خوراکی دارو را تحت تأثیر قرار دهد (۱۶، ۱۵، ۱۳، ۸). نظر به اینکه سلولز دارای ظرفیت بالایی برای بسته شدن دارو بوده (۵) لذا محتمل است که بسته شدن دارو در پیش معده‌ها رخ داده و اگرچه دارو ممکن است در حین هضم سلولز آزادگشته ولی همین امر موجب تأخیر در مرحله جذب خواهد شد. به علاوه، میزان تغییر شکل بیولوژیک سولفامتوکسی‌دیازین، سولفامتوکسازول، سولفاموکسول و سولفاتیازول در کبد (اثر گذر اول) در نشخوارکنندگان ناشناخته است. بنابراین انجام مطالعات بیشتر جهت روشن نمودن مراحل مؤثر در فراهمی زیستی این داروها که به طور خوراکی در نشخوارکنندگان تجویز می‌گردند ضرورت می‌یابد.

ساعت) حاصل گردید بیشتر است. لیکن نیمه عمر دفعی سولفامتوکسی‌دیازین و سولفاموکسول در سایر نشخوارکنندگان (گوسفند و گاو) مشخص نمی‌باشد. این تفاوتها احتمالاً به اختلافات موجود در میزان متابولیسم در این دامها مربوط می‌گردد (۲۳).

حجم پخش نشان داده شده در جدول ۱ بیان کننده این مطلب است که سولفونامیدهای مورد مطالعه (سولفاموکسول، سولفاتیازول، سولفامتوکسی‌دیازین و سولفامتوکسازول) در بزها به طور محدودی پخش می‌گردند که این یافته‌ها با گزارشاتی که قبلاً در بز (۲۱)، گوسفند (۷ و ۱۲) و گاو (۱۴) شده مشابهت دارد. حجم پخش سولفامتوکسی‌دیازین کمی بیشتر از حجم پخش سایر سولفونامیدهای مورد آزمایش بود که بیانگر خصوصیت چربی دوستی بیشتر آن می‌باشد (۲۱، ۲۰ و ۱۴). مقادیر دفع پلاسمایی چهار سولفونامید در بز مشابه یافته گزارش شده توسط Gogh Van در سال ۱۹۸۰ و Atef و همکاران در سال ۱۹۸۹ در گونه‌هایی از بزهای اصلاح شده (۲۱ و ۴) و Koritz و همکاران در سال ۱۹۷۷ در گوسفند (۱۲) می‌باشد. میانگین دفع پلاسمایی برای سولفاتیازول ۰/۲۱ لیتر به ازاء کیلوگرم در ساعت بود در صورتی که برای سولفامتوکسازول ۰/۱۵ لیتر به ازاء کیلوگرم در ساعت، برای سولفامتوکسی‌دیازین ۰/۰۷ لیتر به ازاء کیلوگرم در ساعت و برای سولفاموکسول نیز ۰/۰۷ لیتر بزاء کیلوگرم در ساعت به دست آمد (جدول ۱). در نشخوارکنندگان، استیله شدن سولفاتیازول به میزان متغیری صورت گرفته (۱۲، ۳ و ۲)، در صورتی که در مورد سولفامتوکسی‌دیازین، سولفامتوکسازول و سولفاموکسول میزان تغییر شکل بیولوژیک آنها در کبد ناشناخته است.

سولفامتوکسی‌دیازین و سولفاموکسول در بین سولفونامیدهای مورد آزمایش دارای کمترین میزان دفع پلاسمایی بوده که دارای حلالیت در چربی و میزان بسته شده به پروتئین پلاسمای زیاد بوده که احتمالاً منجر به تصفیه گلوبولینی نسبتاً کم می‌گردد. در نشخوارکنندگان، سولفونامیدها

## References

1. Atef, M. Half - life, volume of distribution and acetylation of sulphamerazine in sheep. Zbl. Vet. Med. A 25: 585-591, (1978).
2. Atef, M., Salem, A.A., Al - Samarae, S.A. and Zafer, S.A. Ruminal and salivary concentration of some sulphonamides in cows and their effect on rumen flora. Res. Vet. Sci. 27: 9-14. (1979).
3. Atef, M., El Sayed, M. G.A., Youssef, S.E.A., El Gendi, A. Y. and Fadali, M. Pharmacokinetics of some sulphonamides in buffaloes. J. Vet. Med. A 28: 122-130. (1981).
4. Ater, M., Youssef, S. A. H., Ramadan, A. and Issa, M. Kinetic disposition, systemic bioavailibility, tissue levels and acetylation of some sulphonamides in goats. Arch. int. Pharmacodyn. 302: 27-39. (1989).
5. Bogan, J. A. and Marriner, S.E., The rumen as a pharmacokinetic compartment. In: Physiological and Pharmacological aspects of the reticulo - rumen. (Eds) L.A.A. Ooms, A.D., Degryse and A.S.J.P.A.M van Miert, Martinus Nijhoff publ. Dordrecht. 253 - 269. (1987).
6. Davitayananda, D. and Rasmussen, F. Half - lifes of sulphadoxine and trimethoprim after a single intravenous infusion in cows. Acta Vet. Scand. 15: 356-365, (1974).
7. Debacker, P., Belpaire, F.M., Debackere, M. and Bogaert, M.G. Pharmacokinetics and protein binding of three sulphonamides in sheep. Zbl. Vet. Med. A 28: 468 - 474, (1981).
8. Faghihi, S.M., Weijkamp, K., Nijmeijer, S.M. and van Miert, A.S.J.P.A.M. Oral bioavailability of three sulfonamides in dwarf goats. Eur. J. Durg Metabolism and Pharmacokinetics. 18(1):14. (1993).
9. Garg, S.K., Phamacokinetics and dosage regimen of sulfadimethylpyrimidine in male and female calves. Indian Vet. J. 67 (7): 607-610. (1990).
10. Garg, S.K., Varshneya, C., Rastogi, S. K. and Singh, S.P. Studies on plasma disposition, urinary excretion and dosage regimen of sulfamethazine in calves. Acta Veterinaria (Beograd), 40(5-6): 323 - 330, (1990).
11. Kochhar, H. P.S. and Srivastava, A.K. Disposition kinetics of sulfamethoxazole in heifers. Indian Vet. J. 67 (8): 707 - 710. (1990).



- 12 . Koritz, G.D., Borune, D.W.A., Dittert, L.W. and Bevil, R.F. Disposition of sulfonamides in food - producing animals: pharmacokinetics of sulfathiazole in sheep. *Am. J. Vet Res.* 38: 979 - 982, (1977).
- 13 . Ladage, C.A., Kleinepiet, J. F., and van Miert, A.S.J.P.A.M. Some pharmacokinetic data of the liver - fluke anthelmintic nitroclofene in ruminant and preruminant kids. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 12: 451 - 454, (1989).
- 14 . Nielsen, P. and Rasmussen, F., Half - life, apparent volume of distribution and protein binding of some sulphonamides in cows. *Res. Vet. Sci.* 22: 205 - 208, (1977).
- 15 . Nielsen, P. and Rasmussen, F. Sulphadoxine and trimethoprim in goats and cows: absorption fraction, half - lives and the degrading effect of the ruminal flora. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1: 37 - 46, (1978).
- 16 . Nijmeijer, S.M., Samuriwo, E., van Duin, C.T.M. and van Miert, A. S.J.P.A.M. Oral chloramphenicol in dwarf goats. Influence of vasopressin on its absorption and effect of diet on its biodegradation in ruminal fluid samples. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 13 : 408 - 414, (1990).
- 17 . Nouws, J.F.M., Vree, T.B., Degen, M. and Mevius, D., Pharmacokinetics of sulphamethoxazole in calves and cows. *Vet Quarterly.* 13(1): 10-15, (1991).
- 18 . Rasmussen, F. Salivary excretion of sulphonamides and barbiturates by cows and goats *Acta Pharmaco. Toxicol.*, 21: 11-19, (1964).
- 19 . Srivastava, A.K., Raina, R., Rampal, S. and Chaudhary, R.K. Pharmacokinetic of sulfanilamide, blood and erythrocyte level, urinary excretion and appropriate dosage regimen in Indian buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Acta Veterinaria (Beograd)*, 39 (1): 39-48, (1989).
- 20 . Struller, Th. Long - acting and short - acting sulfonamides, Recent developments. *Antibiotics Chemother*, 14: 179-215, (1968).
- 21 . Van Gogh, H. Pharmacokinetics of nine sulphonamides in goats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 3 : 69-81, (1980).
- 22 . Van Gogh, H., Watson, A.D.J., Nouws, J.F.M., Niewenhuis, J. and van Miert, A.S.J.P.A. M., Effect of tick - borne fever (*Ehrlichia phagocytophila*) and trypanosomiasis (*trypanosoma brucei* 1066) on the pharmacokinetics of sulfadimidine and its metabolites in goats. *Drug Metab. Disposit.* 17: 1- 6, (1989).
- 23 . Van Miert, A.S.J.P.A.M., Extrapolation of Pharmacological and toxicological data based on metabolic weight. *Arch. Exper. Vet. Med.* 43: 481 - 488, (1989).
- 24 . Vree, T.B., and Hekster, Y.A., Pharmacokinetics of sulfonamides revisited. *Antibiotics Chemother.* 34 : 1 -208, (1985).
- 25 . Vree T.B., Nouws, J.F.M. and Hekster, Y.A. Comparative pharmacokinetic studies of sulphonamides. In "Comparative Veterinary pharmacology, Toxicology and Therapy." van Miert, A.S.J.P.A.M., Bogaert, M. and Debackere, M. (Eds): Proc. 3rd

EAVPT Congress Ghent. M.T.P.Press Ltd., 173 - 185, (1986).

26 . Vree, T.B. and Hekster, Y.A., Clinical Pharmacokinetics of sulfonamides and their metabolites. *Antibiotics and Chemother.*, 37: 1-176, (1987).

27 . Youssef, S.A.H., El- Gendi, A.Y.I., El- Sayed, M.G. A., Atef, M. and Abdel Salam, S. A., Some pharmacokinetic and biochemical aspects of sulphadiazine and sulphadimidine in ewes, *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 4: 173-182, (1981).

۲۸. فقیهی، س.م. و ون میرت، آ.اس. جی. سرنوشت سولفونامیدها در دامهای تولیدکننده غذا: فارماکوکینتیک سولفامتوکسازول در بز مجله دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، دوره ۵۱، شماره ۲ و ۱، صفحات ۲۷ - ۱۹، ۱۳۷۵.

۲۹. فقیهی، س.م.، مروری بر پارامترهای فارماکوکینتیک و خواص فیزیوشیمیایی سولفونامیدها در نخشوار کنندگان. مجله دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، دوره ۵۲، شماره ۱، صفحات ۲۲ - ۱۵، ۱۳۷۶.

## Comparative pharmacokinetic study of sulfonamides in dwarf goats

Faghihi S.M.<sup>1</sup>, van Miert A.S.J.P.A.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran - Iran.

<sup>2</sup>Department of Pharmacology, Pharmacy and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

In ruminants, drug absorption from the rumen occurs by passive diffusion of unionized fraction of the drug. Apart from rumen fluid solubility (at pH 6.5), PKa value and lipid solubility, other factors can affect the rate of absorption and drug bioavailability (BA). These factors include drug absorption to rumen contents and its biodegradation by rumen flora and fauna. Sulfadimidine (SDD) has been the most frequently prescribed sulfonamide in veterinary medicine. However, in dwarf goats SDD oral BA is incomplete (mean value: 26.4%). Probably as a consequence of a marked "first pass" effect. In the present study, 4 other sulfonamides were investigated: sulfamoxol (SMX), sulfamethoxazole (SMZ), sulfamethoxydiazine (SMD) and sulfathiazole (STZ). The drugs were given by intravenous (i.v.) or intraruminal route in dwarf goats. Heparinized blood samples (2ml each) were obtained from a indwelling jugular catheter. After centrifugation, samples were assayed using HPLC method. After i.v. injection, the mean  $t_{1/2}$  values were for SMX, SMZ, SMD and STZ: 2.35h, 1.04h, 3.36h and 0.80 h, respectively; mean Vd values were: 0.23 l/kg, 0.22l/kg, 0.33 l/kg and 0.25 l/kg. After oral administration, the mean BA values varied from 46.6% for SMX, 19.95% for SMZ, 86.0% for SMD and 52.6% for STZ. Elimination half-life values were significantly prolonged, probably due to a slow rate of drug absorption.

**Key words:** Pharmacokinetics, Sulfonamide, goat.

