

مطالعه مقایسه‌ای بین غلظت‌های پلاسمائی وادراری هیدروکلروتتراسیکلین  
درگوسفند متعاقب تجویزوریدی وخوراکی آن

دکتر سید محمد فقیهی \*

خلاصه :

در این مطالعه جذب ، متابولیسم و دفع تتراسیکلین درگوسفند متعاقب تجویز وریدی و خوراکی دارو مورد بررسی قرار گرفت . نمونه‌های پلاسما وادرار در زمانهای معین پس از تجویز دارو جمع‌آوری و برای تعیین غلظت‌های تتراسیکلین در پلاسما وادرار از دستگاه کروماتوگرافی مایع با فشار زیاد (HPLC) استفاده شد .

بدنبال تجویز وریدی تتراسیکلین ، غلظت‌های پلاسمائی آن بمیزان بیش از ۴ میکروگرم در هر میلی‌لیتر ( $4 \mu\text{g/ml}$ ) برای مدت ۱۲ ساعت حاصل شد .  $54/86\%$  از مقدار (dose) وریدی دارو بدون تغییر از راه ادرار دفع گردید و متابولیتی از تتراسیکلین در نمونه‌های پلاسما وادرار مشاهده نگردید .

متعاقب تجویز خوراکی تتراسیکلین ، جذب آن باهستگی و بطور ناقص صورت پذیرفت . غلظت‌های بدست آمده دارو در پلاسمای گوسفند در این راه تجویز بسیار کمتر از غلظت‌های حاصل از تجویز وریدی آن بود . لذا میزان درصد داروی جذب شده (bioavailability) پس از تجویز خوراکی تتراسیکلین پائین بود که ممکن است مربوط به تجزیه شکمبه‌ای دارو یا رقیق شدن آن در مایع شکمبه باشد .

مقدمه :

بیش از ۳۵ سال است که داروهای ضد باکتریائی با غلظت‌های تحت درمانی (Sub-therapeutic levels) بمنظور افزایش وزن ، اصلاح بازدهی غذا و

کنترل بیماری‌های تغذایی حیوانات اضافه می‌شود. قریب باتفاق داروهای ضد باکتریایی مصرف شده در حیوانات، برای یک دوره زمانی متفاوت در خون و بافت‌های بدن آنها باقی می‌مانند. اگر حیوانات مذکور قبل از دفع باقیمانده‌های دارویی از بافت‌هایشان، جهت تغذیه انسان کشتار شوند این مواد ضد باکتریایی داخل زنجیر غذایی انسان گشته که وجود این باقیمانده‌ها در گوشت و سایر فرآورده‌های حیوانی مورد مصرف انسان، ممکنست سلامت انسان را به مخاطر اندازند (۱، ۲ و ۲۳). مشکلات پزشکی ایجاد شده توسط باقیمانده‌های داروهای ضد باکتریایی در بافت‌های قابل مصرف حیوانات مولد غذا در جای دیگری بطور مشروح بحث شده است (۳، ۵، ۱۰، ۱۲، ۱۴، ۱۸، ۲۱ و ۲۳). ارزیابی باقیمانده‌های دارویی قبل از کشتار، امکان‌حل این مشکلات را فراهم می‌سازد (۵ و ۲۳). Bevill و همکارانش در سال ۱۹۷۷ امکان استفاده از غلظت آنتی بیوتیک در پلاسمای حیوان را جهت پیشگویی و تخمین وجود غلظت‌هایی از این مواد را در بافتها نشان داده‌اند (۵).

هدف از این مطالعه، جمع‌آوری اطلاعات اولیه در مورد غلظت‌های پلاسمایی و ادراری تتراسیکلین در گوسفند با توجه به تجویز دارو از دو راه متفاوت (وریدی و خوراکی) و مقایسه آنها بوده تا بتوان با استفاده از غلظت‌های پلاسمایی تتراسیکلین برای پیشگویی وجود غلظت‌هایی از آن در بافت‌های قابل مصرف گوسفند زیربنایی را جهت مطالعات بعدی فراهم ساخت.

## مواد و روش کار :

### ۱ - حیوانات مورد آزمایش :

تعداد شش راس میش در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات مزبور مدتی در قفس‌های انفرادی جهت عادت نمودن بمحیط نگهداری شدند. همچنین برای تسهیل در نمونه برداری از خون و ادرار به ترتیب موهای اطراف سیاهرگ و داج را تراشیده و کاتترهای ادراری خاصی در مجاری ادراری قرار داده شد. ادرار از طریق این کاتترها در ظروف پلاستیکی ۴ لیتری جمع‌آوری می‌شد. ابتدا مطالعه وریدی دارو انجام گردید که قبل از تجویز دارو، میشها توزین شده و نمونه‌های خون و ادرار بعنوان شاهد تهیه گردید. پس از اتمام مطالعه وریدی، میشها برای مدت چند هفته در مرتع رها شدند. برای شروع مطالعه خوراکی دارو، مجدداً "میشها مدتی در قفس‌های انفرادی نگهداری شدند ۲۴.

ساعت قبل از تجویز دارو ، غذا از دسترس آنها برداشته شد و نمونه‌های خون و ادرار نیز مانند مطالعه وریدی بعنوان کنترل تهیه گردید . می‌شما مجدداً " قبل از تجویز خوراکی دارو ، توزین شدند .

## ۲- نحوه تجویز دارو و جمع‌آوری نمونه‌ها :

### الف - مطالعه وریدی دارو :

محلول آبی هیدروکلرور تتراسایکلین با غلظت ۵% تهیه شد که از این محلول به‌میزان ۱۱ میلی‌گرم دارو برای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان از طریق ورید و داج تزریق گردید (۱۱) . متعاقب تجویز دارو نمونه‌های خون و ادرار در ساعات صفر ، ۰/۵ ، ۱ ، ۲ ، ۳ ، ۴ و هر دو ساعت بعد از آن تا ۲۱۲ ساعت و هر ۶ ساعت پس از آن تا ۳۶ ساعت و هر ۱۲ ساعت بعد از آن تا ۳۱۲ ساعت جمع‌آوری گردید . نمونه‌های خون را پس از جمع‌آوری برای مدت ۷ دقیقه سانتریفیوژ نموده و پلاسماي آنها را جدا کرده و در لوله‌های آزمایش سرپوش دار در یخچال و نمونه‌های ادرار نیز در ظروف پلاستیکی خاص در ۲۰- درجه سانتیگراد تا زمان آزمایش نگهداری شدند .

### ب - مطالعه خوراکی دارو .

محلول آبی هیدروکلرور تتراسایکلین با غلظت ۱۰% تهیه گردید که از این محلول به هر حیوان به‌میزان ۱۱۰ میلی‌گرم دارو بازا<sup>۱</sup> هر کیلوگرم وزن بدن بوسیله لوله معدی خورانده شد (۱۱) . نمونه‌های خون و ادرار به ترتیب تا ۱۶۸ و ۴۴۴ ساعت پس از تجویز دارو جمع‌آوری گردید . نحوه جمع‌آوری ، انجام مراحل بعدی و نگهداری آنها مشابه روشی بود که در مطالعه وریدی شرح داده شد .

### ۳- روش تجزیه :

غلظت‌های تتراسایکلین موجود در پلاسما و ادرار بوسیله روش استانداردهای داخلی با استفاده از تقطیر گزارش شده توسط Sharma و همکارانش تعیین شدند (۲۲) . قبل از تقطیر ، یک میلی‌لیتر از محلول اکسی تتراسایکلین به هر لوله آزمایش حاوی ۲ میلی‌لیتر پلاسما یا ادرار اضافه نموده ، سپس فنیل بوتازون ، باربیتال سدیم ، محلول کلرورر-

کلسیم و اتیل استات به ترتیب به مقادیر ۱۵/۱۰، ۱ و ۸ میلی لیتر به هر لوله حاوی پلاسمای ادرار اضافه شد. لوله‌ها پس از ۴ دقیقه تکان دادن، برای مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شدند سپس لایه‌های اتیل استات به لوله‌های آزمایش دیگر که حاوی ۵ میلی لیتر اسید - فسفریک بود انتقال داده شدند. مجدداً "لوله‌ها پس از ۲ دقیقه تکان دادن، بمدت ۵ دقیقه سانتریفوژ گشته و لایه‌های اسید بدست آمده روی ستون مربوط به دستگاه کروماتوگرافی مایع با فشار زیاد (HPLC) تزریق شدند.

#### نتیجه :

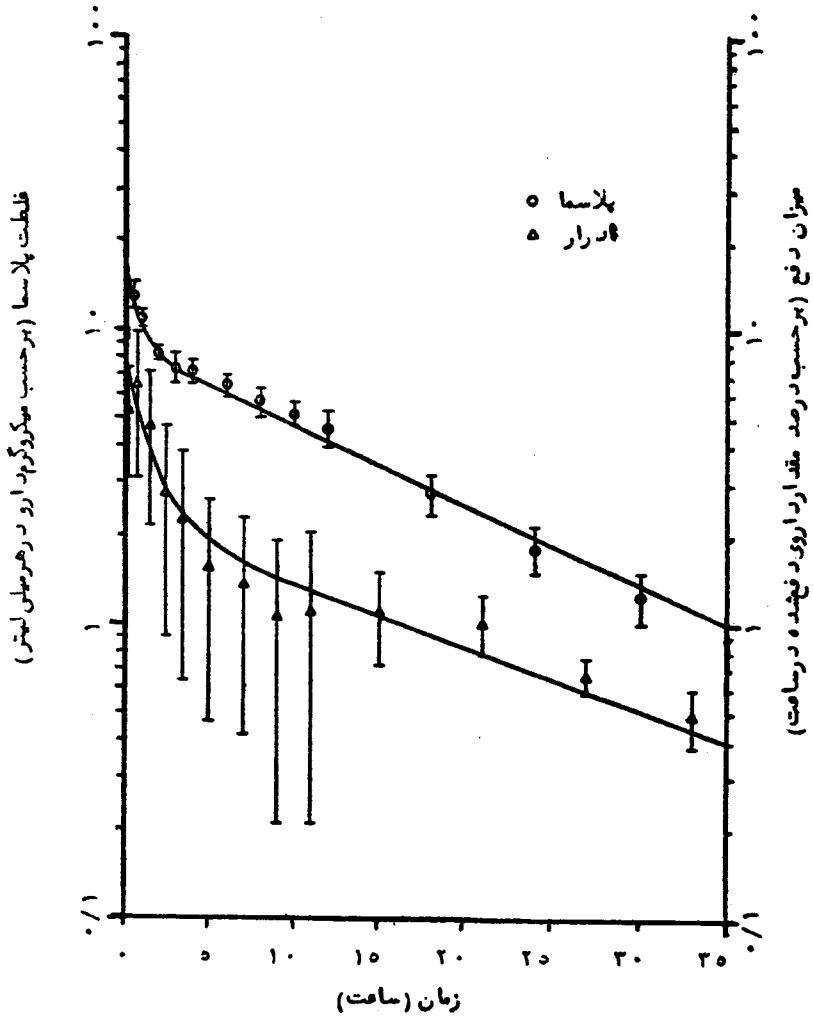
میانگین‌های غلظت‌های پلاسمائی و میزان دفع ادراری تتراسیکلین در زمان‌های معین متعاقب تجویز وریدی و خوراکی به ترتیب در جداول شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است. اطلاعات بدست آمده از این جداول بصورت منحنی در نمودارهای شماره ۱ و ۲ آمده است. همچنین میانگین دفع جمعیتی تتراسیکلین در ادرار متعاقب تجویز وریدی و خوراکی در جداول ۳ و ۴ ارائه شده که به ترتیب در نمودارهای شماره ۳ و ۴ بصورت منحنی ترسیم شده است.

جدول شماره ۱- میانگین غلظت پلاسمائی تتراسیکلین متعاقب تجویز وریدی و خوراکی آن در گوسفند

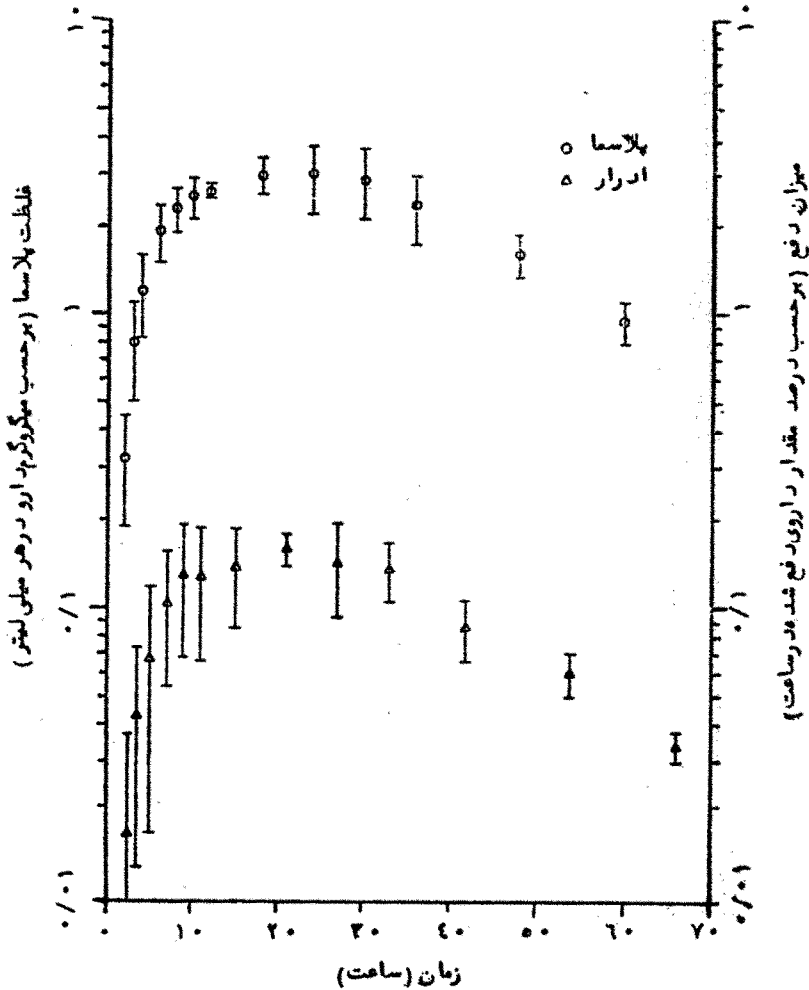
زمان (ساعت)	تجویز وریدی تتراسیکلین (11mg/Kg) (برحسب میکروگرم درهر میلی لیتر = $\mu\text{g/ml}$ )	تجویز خوراکی تتراسیکلین (110mg/Kg) (برحسب میکروگرم درهر میلی لیتر = $\mu\text{g/ml}$ )
۰/۵	۱۳/۱±۱/۲۷	۰/۱۲
۱	۱۰/۹۴±۰/۶۴	۰/۱۵
۲	۸/۳۴±۰/۴۳	۰/۳۲±۰/۱۳
۳	۷/۴۴±۰/۸۹	۰/۸۰±۰/۳۱
۴	۷/۲۰±۰/۶۰	۱/۱۹±۰/۳۶
۶	۶/۴۶±۰/۵۸	۱/۹۴±۰/۴۲
۸	۵/۶۷±۰/۶۳	۲/۲۹±۰/۳۹
۱۰	۵/۱۵±۰/۴۸	۲/۵۴±۰/۴۲
۱۲	۴/۶۰±۰/۶۳	۲/۶۲±۰/۱۵
۱۸	۲/۷۶±۰/۴۳	۲/۹۶±۰/۴۱
۲۴	۱/۸۰±۰/۳۳	۲/۹۸±۰/۷۶
۳۰	۱/۲۵±۰/۲۴	۲/۸۵±۰/۷۸
۳۶	۰/۸۰±۰/۱۳	۲/۳۴±۰/۶۲
۴۸	۰/۳۲±۰/۰۸	۱/۵۹±۰/۲۶
۶۰	۰/۲۲±۰/۱۰	۰/۹۴±۰/۱۵
۷۲	۰/۱۰	۰/۵۶
۸۴	۰/۰۷	۰/۳۴
۹۶	۰/۰۲	۰/۱۳
۱۰۸	—	۰/۱۲
۱۲۰	—	۰/۰۳

جدول شماره ۲- میانگین میزان دفع ادراری تتراسیکلین متعاقب تجویز وریدی و خوراکی آن در گوسفند

زمان (ساعت)	(برحسب درصد مقدار داروی دفع شده در ساعت)	(برحسب درصد مقدار داروی دفع شده در ساعت)
۰/۵	$5/87 \pm 2/74$	۰/۰۰۱
۱/۵	$4/67 \pm 2/52$	۰/۰۰۵
۲/۵	$2/80 \pm 1/89$	۰/۰۱۷ $\pm$ ۰/۰۲
۳/۵	$2/25 \pm 1/61$	۰/۰۴۳ $\pm$ ۰/۰۳
۵	$1/35 \pm 0/93$	۰/۰۶۷ $\pm$ ۰/۰۵
۷	$1/35 \pm 0/93$	۰/۱۰۴ $\pm$ ۰/۰۵
۹	$1/07 \pm 0/86$	۰/۱۲۸ $\pm$ ۰/۰۶
۱۱	$1/12 \pm 0/91$	۰/۱۲۶ $\pm$ ۰/۰۶
۱۵	$1/10 \pm 0/38$	۰/۱۳۵ $\pm$ ۰/۰۵
۲۱	$1/01 \pm 0/23$	۰/۱۵۷ $\pm$ ۰/۰۲
۲۷	$0/66 \pm 0/09$	۰/۱۴۲ $\pm$ ۰/۰۵
۳۳	$0/49 \pm 0/11$	۰/۱۳۵ $\pm$ ۰/۰۳
۴۲	$0/28 \pm 0/12$	۰/۰۸۶ $\pm$ ۰/۰۲
۵۴	$0/14 \pm 0/10$	۰/۰۶۰ $\pm$ ۰/۰۱
۶۶	—	۰/۰۳۴
۷۸	—	۰/۰۲۱
۹۰	—	۰/۰۱۱
۱۰۲	—	۰/۰۰۷
۱۱۴	—	۰/۰۰۴
۱۲۶	—	۰/۰۰۳
۱۳۸	—	۰/۰۰۲
۱۵۰	—	۰/۰۰۲
۱۶۲	—	۰/۰۰۱



نمودار شماره ۱ - میانگین غلظت پلاسما و میزان دفع ادراری تتراسایکلین متعاقب تجویز وریدی ۱ میلیگرم در روز با زا هر کیلوگرم وزن گوسفند .



نمودار شماره ۲ - میانگین غلظت‌های پلاسمائی و میزانهای دفع ادراری تتراسیکلین متعاقب تجویز خوراکی ۱۰ میلیگرم در روز با زا هر کیلوگرم وزن گوسفند .

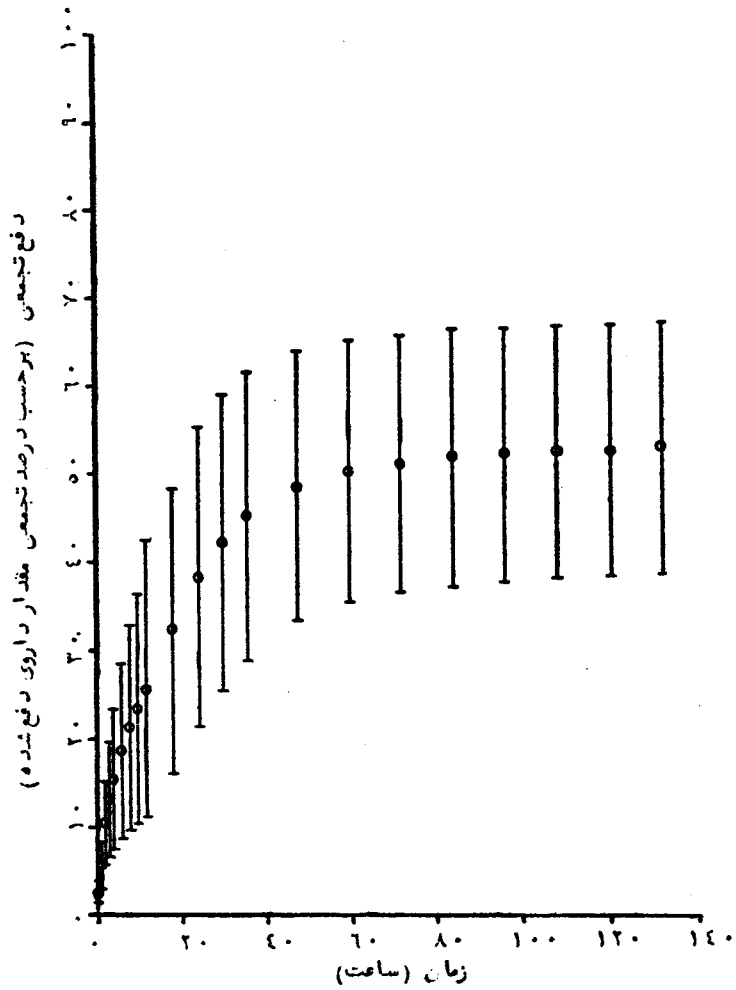


جدول شماره ۳- میانگین دفع تجمعی تتراسیکلین درادرا متعاقب تجویز وریدی  
۱۱ میلی‌گرم دارو با زا ۰ هر کیلوگرم وزن گوسفند

زمان (ساعت)	میانگین دفع تجمعی تتراسیکلین (برحسب درصد تجمعی مقدار داری دفع شده)
۰/۵	$2/62 \pm 1/07$
۱	$5/88 + 2/56$
۲	$10/54 \pm 4/72$
۳	$12/25 \pm 6/45$
۴	$15/60 + 7/89$
۶	$18/69 + 9/92$
۸	$21/39 + 11/50$
۱۰	$23/52 + 12/92$
۱۲	$25/76 + 14/49$
۱۸	$32/38 + 16/12$
۲۴	$38/46 + 16/82$
۳۰	$42/40 + 16/77$
۳۶	$45/22 + 16/26$
۴۸	$48/72 + 15/27$
۶۰	$50/44 + 14/79$
۷۲	$51/22 + 14/57$
۸۴	$51/90 + 14/41$
۹۶	$52/22 + 14/24$
۱۰۸	$52/65 \pm 14/25$

دنباله جدول شماره ۳- میانگین دفع جمععی تتراسیکلین در ادرار متعاقب تجویز وریدی ۱۱ میلیگرم دارو بازاه هر کیلوگرم وزن گوسفند

$52/92 \pm 14/20$	۱۲۰
$52/15 \pm 14/15$	۱۳۲
$52/52 \pm 14/11$	۱۴۴
$52/52 \pm 14/09$	۱۵۶
$52/69 \pm 14/06$	۱۶۸
$52/94 \pm 14/01$	۱۹۲
$54/19 \pm 13/96$	۲۱۶
$54/40 \pm 13/92$	۲۴۰
$54/58 \pm 13/88$	۲۶۴
$54/73 \pm 13/86$	۲۸۸
$54/86 \pm 13/86$	۳۱۲



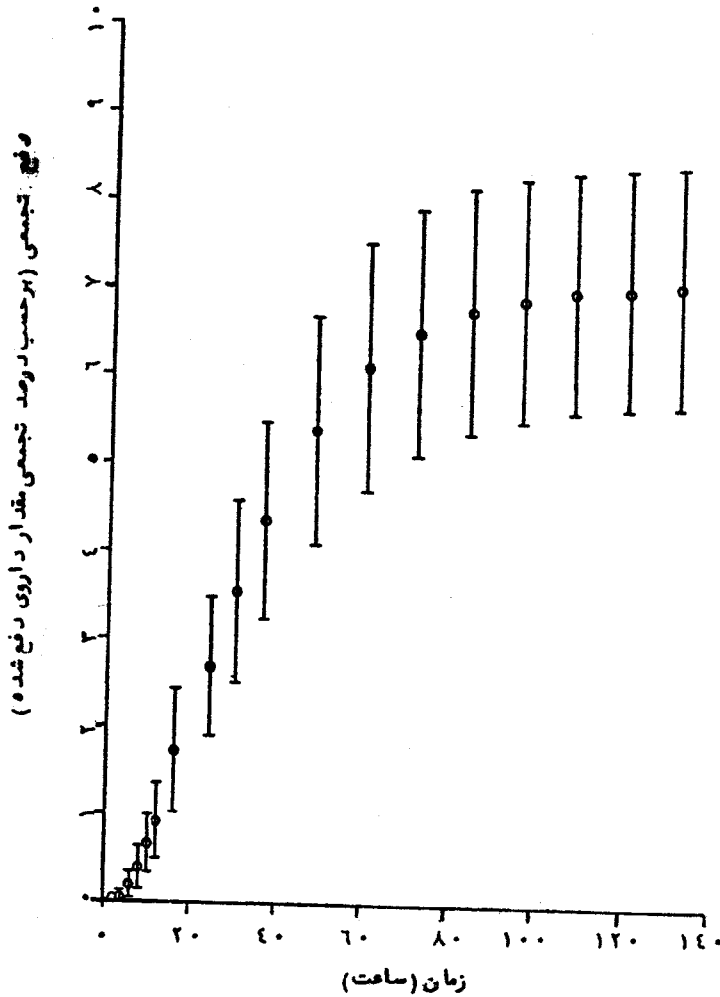
نمودار شماره ۳- میانگین دفع تجمعی تتراسیکلین در ادارات متعاقب تجویز ویدی ۱۱ میلی‌گرم دارو  
بازا هر کیلوگرم وزن گوسفند.

جدول شماره 4 - میانگین دفع تجمع تتراسیکلین در ادرار متعاقب تجویز خوراکی 110 میلیگرم دارو با زاویه هر کیلوگرم وزن گوسفند

زمان (ساعت)	میانگین دفع تجمع تتراسیکلین (بر حسب درصد تجمع مقدار داروی دفع شده)
0/5	0 + 0
1	0 + 0
2	0/005 + 0/004
3	0/02 + 0/02
4	0/07 + 0/05
6	0/20 + 0/14
8	0/41 + 0/24
10	0/67 + 0/33
12	0/92 + 0/43
18	1/73 + 0/69
24	2/68 + 0/79
30	3/52 + 1/03
36	4/34 + 1/11
48	5/37 + 1/29
60	6/09 + 1/41
72	6/49 + 1/40
84	6/74 + 1/39
96	6/87 + 1/37

دنباله جدول شماره ۴- میانگین دفع تجمعی تتراسیکلین در ادرار متعاقب تجویز خوراکی ۱۱۰ میلی‌گرم دارو با زاویه هر کیلوگرم وزن گوسفند

زمان (ساعت)	میانگین دفع تجمعی تتراسیکلین (برحسب درصد تجمعی مقدار داروی دفع شده)
۱۰۸	$6.96 \pm 1/26$
۱۲۰	$7.01 \pm 1/26$
۱۳۲	$7.05 \pm 1/26$
۱۴۴	$7.07 \pm 1/29$
۱۵۶	$7.10 \pm 1/25$
۱۶۸	$7.11 \pm 1/25$
۱۸۰	$7.13 \pm 1/25$
۲۰۴	$7.15 \pm 1/25$
۲۲۸	$7.17 \pm 1/24$
۲۵۲	$7.19 \pm 1/24$
۲۷۶	$7.21 \pm 1/24$
۳۰۰	$7.22 \pm 1/24$
۳۲۴	$7.24 \pm 1/24$
۳۴۸	$7.25 \pm 1/24$
۳۷۲	$7.26 \pm 1/23$
۳۹۶	$7.28 \pm 1/23$
۴۲۰	$7.28 \pm 1/23$
۴۴۴	$7.30 \pm 1/22$



نمودار شماره ۴- میانگین دفعه تجمعی تراسیکلین در ادارات متعاقب تجویز خوراکی ۱۱۰ میلیگرم دارو بازا<sup>۱</sup> هر کیلوگرم وزن گوسفند.

## بحث:

میانگین غلظت‌های پلاسمائی تتراسیکلین با توجه به نمودار شماره ۱ با گذشت زمان سریعاً کاهش یافته و در نمونه‌های پلاسمائی جمع‌آوری شده ۹۶ ساعت پس از تجویز دارو، دارویی دیده نشد. اما از نمودار شماره ۲ چنین نتیجه بدست می‌آید که میانگین ماکزیم غلظت پلاسمائی تتراسیکلین پس از تجویز خوراکی دارو (  $2/98 \mu\text{g/ml}$  ) تا ۲۴ ساعت پس از تجویز دارو میسر نمی‌گردد و این خود مبین این مطلب است که تتراسیکلین متعاقب تجویز خوراکی با هستگی و بطور ناگهانی جذب می‌شود (  $18, 16, 15, 13, 11, 4$  )، با توجه باین نکته که مقدار (dose) خوراکی دارو که بمیزان ۱۰ برابر بیش از مقدار وریدی آن بود ولی میانگین ماکزیم غلظت پلاسمائی آن در گوسفند نسبت به مطالعه وریدی کمتر بود ۲۴ همچنین پس از گذشت ۱۲۰ ساعت از تجویز خوراکی دارو، تتراسیکلینی در نمونه‌های پلاسمای مشاهده نگردید.

شکل دو مرحله‌ای منحنی‌های ناپدید شدن تتراسکلین در نمودارهای شماره ۱ و ۲ پیشنهاد استفاده، از یک مدل باز دو قسمتی (two-compartment open model) را برای بیان فارماکوکینتیک اطلاعات جمع‌آوری شده مینمود (۱۹۰۹ و ۲۶). آنچه که از نمودار شماره ۳ میتوان نتیجه گرفت آنست که تقریباً " ۵۵٪ از مقدار تجویزه شده وریدی دارو بدون تغییر توسط ادرار دفع شده که حدود ۵۰٪ آن در خلال ۶۰ ساعت اول و بقیه (۴/۴۲٪) با توجه به جدول شماره ۳، در خلال ۲۵۲ ساعت بعدی از این راه دفع شده است. از آنجا که هیچ متابولیتی از تتراسیکلین در پلاسمای ادرار گوسفندان دیده نشد این احتمال را بوجود می‌آورد که دفع باقیمانده مقدار وریدی دارو بمقدار زیاد از طریق صفرا صورت پذیرفته باشد که دفع دارو از این راه و جذب مجدد آن از لوله گوارش بداخل خون (entero-hepatic recycling)، خود میتواند بیان کننده این سؤال باشد. که چرا غلظت‌های کمی از دارو برای مدت طولانی از طریق ادرار دفع می‌شده است (  $5, 24, 17, 16, 15, 13, 11, 10, 8, 7, 6$  ). همچنین دفع طولانی تتراسیکلین متعاقب تجویز وریدی دارو این گمان را بوجود آورد که اصولاً " مقادیری از دارو در بافتهای عمقی ذخیره گشته و سپس با هستگی بداخل مایعات بدن‌ها میشدند.

با توجه به جدول و نمودار شماره ۴ نتیجه‌ای که میتوان گرفت اینست که تتراسیکلین متعاقب تجویز خوراکی آن برای مدت طولانی (۴۴۴ ساعت) از طریق ادرار دفع شده

که در این مدت تنها میزان ۷/۳٪ از مقدار تجویز شده دارو بدون تغییر از این راه دفع گشته است. لذا این کاهش میزان در صد داروی جذب شده (bioavailability) پس از تجویز خوراکی تتراسکلین، ممکنست در نتیجه کاهش حلالیت و یا تجزیه دارو در شکم بوده باشد (۳، ۴، ۷، ۱۱، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۲۱ و ۲۴).



## منابع :

۱- فقیهی ، سید محمد - چگونگی وضعیت تتراسیکلین در گوسفند پس از تجویز وریدی آن - هفتمین کنگره فیزیولوژی ایران - دانشکده پزشکی دانشگاه فردوسی مشهد - ص ۵۱ ، مهرماه ۱۳۶۴ .

۲- فقیهی ، سید محمد - بررسی غلظت‌های پلاسمائی وادراری تتراسیکلین پس از تجویز خوراکی آن در گوسفند . دومین کنگره علوم داروئی ایران - دانشکده داروسازی و علوم داروئی دانشگاه اصفهان - اردیبهشت ماه ۱۳۶۵ .

## References:

- 3- AMA Drug Evaluations 1973. Tetracyclines. In: AMA Drug Evaluations, 2nd edition, Publishing Sciences Group, Inc., Acton, Massachusetts.
- 4- Barr, W.H., Adir, J. and Garrettson, L. 1971: Decrease of tetracycline absorption in man by sodium bicarbonate. Clin. Pharmac. Ther. 12: 779.
- 5- Bevill, R.F., Sharma, R.M., Meachum, S.H., Wozniak, S.C., Bourne, D.W.A. and Dittert, L.W. 1977: Disposition of Sulfonamides in food-producing animals: Concentrations of sulfamethazine and its metabolites in plasma, urine, and tissues of lambs following intravenous administration. Am. J. Vet. Res., 38: 973-977.
- 6- Bottiger, L.E. 1955: On the distribution of tetracycline in the body. Antibiot. and Chemo. 5: 332.
- 7- Brander, G.C. and Pugh, D.M. 1977: Tetracyclines. In: Vet. Appl. Pharmac. Ther. 3rd edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
- 8- Cunningham, R.W., Hines, L.R., Stokey, E.H., Vessey, R.E. and Yuda, N.N. 1953: Pharmacology of tetracycline. In: Antibiot. Ann. 1953-1954, Medical Encyclopedia, Inc., New York.

- 9- Gibaldi, M., and Perrier, D. 1975: Pharmacokinetics. Vol. 1, Marcel Dekker Inc., New York.
- 10-Huber, W.G. 1971: The impact of antibiotic drugs and their residues. Advances in Vet. Sci. and Comp. Med. 15: 101.
- 11-Huber, W.G. 1982: Tetracyclines. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 5th edition, The Iowa State University Press, Ames, Iowa.
- 12-Hurwitz, S. 1970: On the inhibition of tetracycline absorption by dietary calcium. Poultr. Sci. 49: 1183.
- 13-Kunin, C.M. and Finland, M. 1961: Clinical pharmacology of the tetracycline antibiotics. Clin. Pharmac. Ther. 2: 51.
- 14-Mapp, R.K. and Mc Carthy, T.J. 1976: The effect of zinc sulphate on tetracycline absorption. S.A. Med. J. 50: 1829.
- 15-Maynard, A.L., Andriola, J.C. and Prigot, A.: 1953 Tetracycline hydrochloride studies on absorption, diffusion, excretion, and clinical trial. In: Antibiot. Ann. 1953-1954, Medical Encyclopedia, Inc. New York.
- 16-Maynard, A.L., Prigot, A. and Andriola, J.C. 1954: observations on the absorption, diffusion, and excretion of tetracycline hydrochloride. In: Antibiot. Ann. 1954-1955, Medical Encyclopedia, Inc.
- 17-Mc Vie, J.G. 1976: Antimicrobial drugs. In: Clin. Pharmac. 23rd edition, The Williams and Wilkins Company, Baltimore.
- 18-Neuvonen, P.J. Gothoni, G., Hackman, R. and Bjorksten, K.

- 1970: Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *Br. Med. J.* 4: 532.
- 19- Notari, R.E. 1971: Calculation of Pharmacokinetic Parameters. In: *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Marcel Dekker Inc., New York.
- 20- Owen, L.N. 1965a: Pharmacology of tetracyclines, *Vet. Bull.* 35: 187.
- 21- Sassinot, L. and Chabbert, Y. 1960: Tissue Concentrations of tetracyclines. *Ann. Inst. Pasteur.* 98: 267.
- 22- Sharma, J.P., Bevill, R.F. 1978: Improved high-performance liquid chromatographic procedure for the determination of tetracyclines in plasma, urine, and tissues. *J. Chrom.*, 166: 213-220.
- 23- Van Houweling, C.D. 1978: Draft environmental impact statement subtherapeutic antibacterial agents in animal feeds. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland.
- 24- Von Wittenau, M.S. and Yeary, R. 1963: The excretion and distribution in body fluids of tetracyclines after intravenous administration to dogs. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 140: 258.
- 25- Weinstein, L. 1975: Antimicrobial agents: Tetracyclines. In: *The Pharmacological basis of therapeutics*. 5th edition. Macmillan Publishing Co. Inc., New York.
- 26- Ziv, G. and Sulman, F.G. 1974: Analysis of Pharmacokinetic properties of nine tetracycline analogues in dairy cows and ewes. *Am. J. Vet. Res.* 35: 1197.

---

was administered intravenously. The reduced bioavailability of the drug administered via the oral route may be due to ruminal degradation of tetracycline and/or dissociation of the drug in rumen fluid.

COMPARATIVE STUDY BETWEEN THE CONCENTRATIONS OF TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE IN PLASMA AND URINE OF LAMBS FOLLOWING INTRAVENOUS AND ORAL ADMINISTRATION

S.M. Faghihi\*

SUMMARY:

The absorption, metabolism and excretion of tetracycline hydrochloride following intravenous and oral administration were studied in sheep. Blood and urine samples were collected at specific times following drug administration. The concentrations of tetracycline in plasma and urine were determined by quantitative spectrophotometric absorption following separation of the tetracycline on a High Performance Liquid Chromatographic column (HPLC).

Following intravenous administration of tetracycline, plasma concentrations of the drug exceeded 4 ug/ml for 12 hours. The fraction of the intravenous dose excreted unchanged in urine was 54.86%. No metabolites of tetracycline were detected in plasma and urine samples.

Tetracycline was slowly and incompletely absorbed by sheep following oral administration. The concentrations of tetracycline in plasma of sheep receiving the drug orally were much lower than those obtained when the drug

---

\* Dept. of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, IRAN.

