

دراسة الحركية الدوائية للديكلازوريل بعد إعطاء جرعة علاجية فموية لدجاج اللحم

د. طلة قنبر* و د. عبد الكريم حلاق**

(الإيداع: 19 تشرين الأول 2021 ، القبول: 3 كانون الثاني 2021)

الملخص:

تمت هذه الدراسة بهدف تحديد معايير الحركية الدوائية لمستحضر الديكلازوريل 2.5% عند دجاج اللحم، حيث استخدم لهذه الدراسة 20 طائر (دجاج لحم/ سلالة روس) وبعمر 45 يوم. تم توزيع الطيور بشكل عشوائي إلى مجموعتين، الأولى اعتبرت مجموعة مراقبة (شاهد) مؤلفة من عشرة طيور أعطيت عن طريق الفم ماء مقطر فقط. المجموعة الثانية مجموعة المعالجة والمؤلفة من عشرة طيور كذلك وقد أعطي كل طائر في هذه المجموعة جرعة 1.25 ملغ/كغ وزن حي عن طريق الفم من مستحضر الديكلازوريل 2.5% لمرة واحدة فقط. ثم جُمعت عينات الدم من الوريد الجناحي وبأوقات مختلفة: 6، 24، 48، 72، 120، 168، 240 ساعة بعد الاعطاء، وذلك لتحديد زمن الوصول للتركيز الأعظمي للديكلازوريل، وتحديد نصف العمر الحيوي $T_{1/2}$ للعقار. بينت النتائج ان الزمن الاعظمي T_{max} الذي بلغ فيه الديكلازوريل تركيزه الاعظمي C_{max} في بلازما الدم كان بعد ست ساعات من الإعطاء وكان نصف العمر الحيوي للديكلازوريل 2.5% بعد 8 ± 48 ساعة تقريبا بعد الاعطاء.

الكلمات المفتاحية: ديكلازوريل، دجاج اللحم، حركية دوائية، نصف العمر الحيوي، التركيز الاعظمي

*مدرسة علم الادوية و العقاقير في قسم وظائف الاعضاء لدى كلية الطب البيطري – جامعة حماه
** مدرس صحة الحيوان في قسم الصحة العامة و الطب الوقائي لدى كلية الطب البيطري – جامعة حماه

Pharmacokinetic study of diclazuril in broiler after oral administration of single therapeutic dose

Dr. Talah Kanbar*

Dr. Abdulkarim Hallak**

(Received: 19 October 2021, Accepted: 13 January 2022)

Abstract:

This study was carried out in order to determine the pharmacokinetic parameters of Diclazuril 2.5% preparation in broiler, where 20 broiler (Ross breed) with age of 45 days were used for this study. The broiler were randomly distributed into two groups, the first was considered a control group, consisting of ten birds given orally only distilled water, and the second group was the treatment group. Each bird in this group was given a dose of 1.25 mg/kg b. w, orally from Diclazuril 2.5% preparation once only, then blood samples were collected from the wing vein at different times: 6, 24, 48, 72, 120, 168, 240 hours after administration, in order to determine the time to reach the maximum concentration of diclazuril, and to determine the biological half-life ($T_{1/2}$) for the drug. The results showed that the time of peak concentration (T_{max}) of diclazuril to reaches it's the peak plasma concentration (C_{max}) was six hours after administration, and the $T_{1/2}$ of diclazuril 2.5% was 48 ± 8 after administration approximately.

Key word: diclazuril, broiler, pharmacokinetic, half-life, C_{mac}

*. Lecturer of pharmacology and drug in department of physiology – veterinary faculty – Hama University

** Lecturer in the department of public health and preventive medicine– veterinary faculty – Hama University

1. المقدمة

يعتبر الديكلازوريل مشتق لمركب اسيتونتريل البنزين حيث ينتمي إلى مجموعة التريازين (Goetting et al., 2011) وهو مضاد أولي يستخدم عن طريق الفم عند الطيور و الأرانب و الخنازير و المجترات إما مخلوطاً بالماء أو بالعلف، وقد تم تسجيله في الإتحاد الأوربي بالتشريع رقم 107/93 لعام 1993 كإضافة علفية للوقاية من داء الأكريات (coccidiosis) عند طيور اللحم بفترة انتظار قدرها 5 أيام.

بالرغم من أن آلية عمل الديكلازوريل ما تزال غير معروفة بدقة إلا أن تأثيره يتركز على قطع دورة حياة الطفيلي عن طريق تأثيره على الاطوار الجنسية واللاجنسية للأميريات حيث يعمل على إيقاف عملية تشكل البيوض (Mortier et al., 2005).

العديد من المراجع تناولت دراسة الحركية الدوائية لهذا المركب و أظهرت أن هناك اختلافات في الحركية تبعاً لنوع الحيوان مثل الحبش، دجاج اللحم، دجاج البيض، الأغنام و العجول، الخيول و الجردان و التي تكون في بعض الأحيان مختلفة بشكل كبير (emea, 2004, Dirikolu et al., 2006)، فقد أشارت بعض الابحاث إلى أن الزمن الأعظمي لبلوغ التركيز الأعظمي للديكلازوريل في الدم كان عند الجردان 8 ساعات (emea, 1996) و عند العجول 12 ساعة (Daughschies et al., 2007) و عند صغار الخنازير و الأغنام 24 ساعة (Gradwell, 2000) و عند طيور الحبش 6 ساعات (Vanparijs et al., 1989).

أما بالنسبة لطيور اللحم فقد أشارت بعض الدراسات أن الزمن الأعظمي لبلوغ أقصى تركيز كان 6 ساعات حيث تراوح التركيز الأعظمي للديكلازوريل في بلازما الدم ما بين 1.5 الى 2 ميكروغرام/مل وذلك بعد إعطاء جرعة 1 ملغ/كغ وزن حي عن طريق العلف و بلغ نصف العمر الحيوي له 50 ساعة، و لوحظ سرعة التوازن في مستوى تركيزه ما بين البلازما و الأنسجة و قد كان تركيزه في الانسجة أقل ب 2 الى 10 مرات من تركيزه في البلازما، أما تركيزه في الكبد و الكلى فقد كان هو الأعلى في جميع المراحل. بالنسبة لنصف العمر الحيوي له في الأنسجة كان مشابه لما كان عليه في البلازما حيث قارب 50 ساعة (Conway et al., 2002 a b).

تشير المراجع إلى أن الحركية الدوائية للديكلازوريل عند بقية الطيور مثل الحبش كانت مشابه لما هي عند طيور اللحم حيث أنه بعد 6 ساعات من اعطاء جرعة 1 ملغ/كغ وزن من الديكلازوريل ممزوجا مع العلف، كان تركيزه في بلازما الدم 1.78 ميكروغرام/مل و نصف العمر الحيوي له بلغ 38 ساعة و هناك سرعة ولكن محدودة في توازن الديكلازوريل ما بين البلازما و الأنسجة حيث أن تركيزه في الانسجة لم يكن أخفض بكثير من تركيزه في البلازما و نصف العمر الحيوي له في بلازما الدم أيضاً كان مشابه لما هو في الأنسجة حيث تراوح ما بين 34 و 46 ساعة (Vanparijs et al., 1989).

إن امتصاص الديكلازوريل من الأمعاء يكون سريعاً نسبياً و يمكن أن يطرح جزء منه عن طريق البراز و القسم الممتص يتوزع في سائل و انسجة الجسم ببطء، وقد تم الكشف عن آثاره في العضلات و الكبد و الكلى (Goetting et al., 2011)، أيضاً تعتبر سمية الديكلازوريل منخفضة جداً، حيث اظهرت الدراسات أن جرعات السمية الحادة والتي فاقت 5000 ملغ/كغ وزن حي لم تسبب أي حالات نفوق عند الفئران، و أن إعطاء الأغنام جرعة ديكلازوريل أعلى ب 60 مرة من الجرعة العلاجية (50ملغ/كغ) لم تظهر أي آثار سمية عندها (Giorgi et al 2010, Goeting et al., 2011).

ينتشر محلياً داء الأكريات (coccidiosis) بشكل واسع في مزارع الدواجن وخاصة عند طيور اللحم، و يستخدم الديكلازوريل إضافة إلى التولترازوريل و مركبات السلفا لعلاجها من هذا الطفيلي، مع أن هناك استخدام لمضادات أخرى للأيمريات مع العلف للوقاية مثل الروبيبيدين، الكلوبيدول، الموننسين ، مادوراميسين و الأمبروليوم و غيرها.

و نظرا لانخفاض السمية الدوائية للديكلازوريل عند طيور اللحم و كثافة استخدامه محليا و بشكل غير مدروس في كثير من الأحيان و بجرعات متفاوتة إضافة إلى استخدامه في العلاج أو في الوقاية مع الماء من دون علم المربي بوجوده مع العلف (العلف المصنع من قبل شركات الأعلاف) فقد ظهرت مشاكل كبيرة و لا سيما عدم الحصول على الفائدة العلاجية المرجوة من هذا المركب وما يترتب عليه من خسائر اقتصادية إضافة إلى ظهور المقاومة الدوائية له، الأمر الذي يستدعي استخدام مضادات أيمريات أخرى للعلاج مثل التولترازوريل و الأمبروليوم و الديافريدن و غيرها من المركبات. و انطلاقا من هذه المشاكل قمنا بإجراء هذه الدراسة لتوثيق الحركية الدوائية لمركب الديكلازوريل محلياً كون دراسات الحركية الدوائية قليلة جدا في سوريا مع العلم أن التراكيز الشائعة لهذا المستحضر في السوق المحلية هي 1 و 2.5 % على شكل سائل عن طريق الفم إضافة لوجود مستحضرات بتركيز 0.5% على شكل مسحوق يستخدم عن طريق العلف.

2. هدف الدراسة

الهدف الاساسي لهذه الدراسة هو دراسة الحركية الدوائية لمركب الديكلازوريل المصنع على شكل سائل بتركيز 2.5% و تحديد تركيزه الأعظمي و زمن الوصول لهذا التركيز في البلازما إضافة إلى تحديد نصف العمر الحيوي له و تحديد مستوى تراجع تركيزه في البلازما تبعا للزمن باستخدام تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء.

3. المواد و الطرائق

حيوانات التجربة:

أجريت هذه الدراسة على 20 طائر (دجاج لحم/ سلالة روس) وبعمر 45 يوم ، حيث قُسمت الطيور بشكل عشوائي إلى مجموعتين في كل مجموعة عشرة طيور. تم إعطاء المجموعة الأولى غير معالجة (الشاهد السليبي) وعن طريق الفم الماء المقطر ولمرة واحدة فقط، أما المجموعة الثانية (المعالجة) فقد أُعطي كل طائر فيها وعن طريق الفم ولمرة واحدة فقط جرعة مقدارها 1.25 مغ/كغ من وزن الجسم من مستحضر الديكلازوريل و بتركيز 2.5%.

جمع عينات البلازما:

جُمعت عينات الدم من الوريد الجناحي عند طيور المجموعة الأولى و الثانية وبالأوقات التالية و بواقع ثلاث مكررات لكل زمن: 6، 24، 48، 72، 120، 168، 240 ساعة بعد التجريع، في أنابيب خاصة و من ثم تم تثليل العينات على سرعة 1000 دورة في الدقيقة ولمدة 5 دقائق للحصول على البلازما، حيث تم الاحتفاظ به بدرجة الحرارة -20°م لحين إجراء الاختبارات.

طريقة الاستخلاص

تم استخدام طريقة الباحث Giorgi و زملائه (2010) مع بعض التعديلات حيث وضع 1 مل بلازما في انبوب تثقيب من بولي اتيلين و أضيف له 3 مل اسيتونتريل و وضع على جهاز رج العينات لمدة عشرة دقائق ليتم المزج بشكل جيد و من ثم تم تثقيب العينة على سرعة 3000 دورة/د لمدة 5 دقائق و أخذ الجزء الطافي إلى انبوب آخر و تم التبخير بدرجة حرارة 40 مئوية لتمام الجفاف و من ثم غسل المتبقي بواسطة 1 مل ميثانول بعد ذلك تمت فلترته بواسطة فلتر مسامي بقطر 0.22 ميكرون و بذلك تكون العينة جاهزة للتحليل على الكروماتوغرافيا السائلة. كررت عملية الاستخلاص هذه على عينات بلازما الدم لطيور مجموعة المراقبة و المجموعة التجريبية إضافة إلى عينات الإسترجاع (عينات بلازما من مجموعة المراقبة أضيف إليها 10 ميكروغرام من المادة المعيارية للديكلازوريل).

الأدوات المستخدمة:

أنابيب تثقيب بولي اتيلين سعة 10 مل بغطاء، ميزان حساس، مقياس حموضة PH، رجّاج أنابيب، جهاز أمواج فوق صوتية (التراسونيك)، مقبلة بسرعة عالية، فلاتر ترشيح، أقماع، إضافة إلى جهاز كروماتوغرافيا سائلة عالي الأداء موديل LC-10 صنع شركة شيمادزو اليابانية و يضم مضخة و كاشف أشعة فوق بنفسجية و فرن عمود و عمود تحليل C18 (25 cm x 4.6 mm, 5 µm) صنع شركة SUPELCO Analytical.

المواد الكيميائية المستخدمة:

استخدمت مواد كيميائية من شركات عالمية معروفة هي:

مادة معيارية للديكلازوريل، اسيتونتريل، ميثانول مخبري، حمض الفوسفور، ماء خالي الشوارد، تري اتيل امين ودي ميثيل فورم اميد DMF.

طريقة التحليل:

تم استخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء بطريقة تحليل الباحث (Guo و آخرون، 2014) مع بعض التعديلات التي قمنا بها و بالشروط التالية: درجة حرارة 40 مئوية، تدفق 1 مل/دقيقة، حجم حقن 10 ميكرو لتر، طول موجة 280 نانومتر، طور متحرك يتألف من الاسيتونتريل و حمض الفوسفور 0.2% بدرجة حموضة 3 معايرة بواسطة التري اتيل امين و بنسبة مزج 70 الى 30

خُضر المحلول المعياري للديكلازوريل (1مغ/مل) وذلك بوضع 50 ملغ من الديكلازوريل المعياري (99.8%) في دورق بحجم 50 مل يحتوي على 25 مل من ثنائي ميثيل فورماميد (DMF) ووضعت العينة على جهاز الأمواج فوق الصوتية لمدة 10 دقيقة ثم أكمل الحجم بـ(DMF).

بعد ذلك تم تحضير تمديد بتركيز 40 ميكروغرام/مل بأخذ 1 مل من التركيز السابق و تمديده الى 25 مل بواسطة ال DMF و بذلك تصبح العينة جاهزة للتحليل.

تحضير عينة الاسترجاع: تم تحضير عينة الاسترجاع لاختبار صحة و مصداقية طريقة الاستخلاص المعتمدة و ذلك بإضافة 10 ميكروغرام لعينة بلازما خالية من الديكلازوريل حيث تم اخذ عينة البلازما قبل اعطاء الطيور مادة الديكلازوريل و بعد ذلك تم اجراء عملية الاستخلاص بنفس المنحى الذي تم عليه استخلاص عينات البلازما للطيور المعالجة.

تحضير عينة مستحضر الديكلازوريل 2.5% المستخدمة بغرض تحليلها للتأكد من تركيزها:

تم أخذ 1 مل من المستحضر و تمديده بواسطة مادة الاديميثيل فورم اميد إلى 25 مل وبذلك تم الحصول على تركيز نظري لمادة الديكلازوريل معادل ل 1ملغ/مل و تم وضع العينة على جهاز الامواج فوق الصوتية لمدة 10 دقائق و بعد ذلك تم أخذ 1 مل من المحلول و تمديده إلى 20 مل بنفس المحلول و بذلك تم الحصول على تركيز نهائي معادل 50 ميكروغرام/مل كي تكون العينة جاهزة للتحليل.

معالجة البيانات:

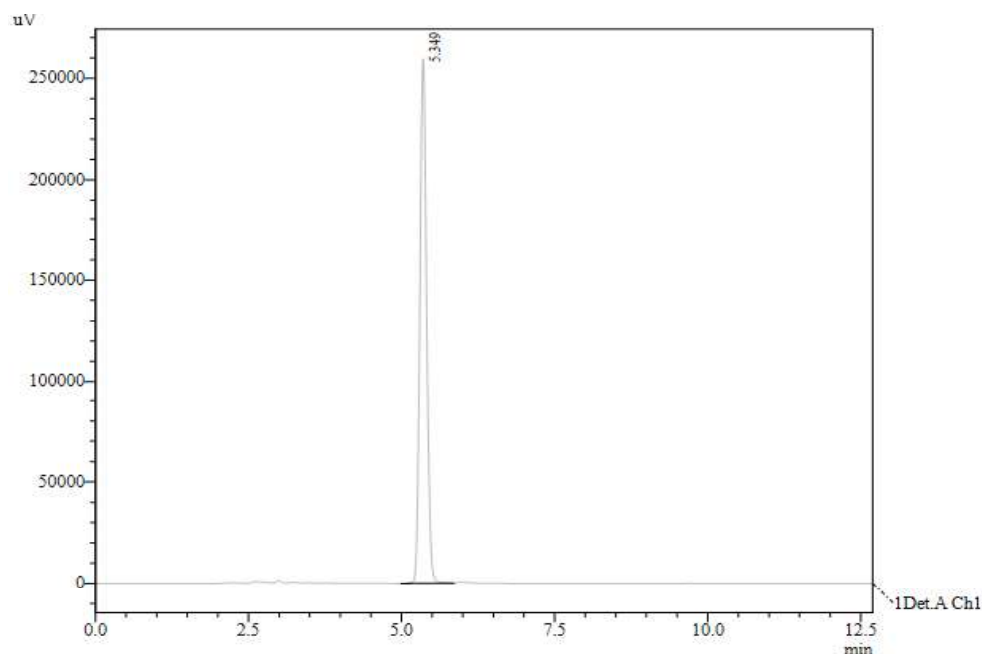
تم حساب المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية و اجراء الرسوم البيانية باستخدام برنامج ميكروسوفت اكسل.

4. النتائج و المناقشة:

بعد أن تمت عملية الاستخلاص لعينات البلازما المأخوذة من الطيور المعالجة و عينات البلازما المأخوذة من الطيور غير المعالجة (الشاهد) و عينة البلازما المضاف إليها تركيز معلوم (10 ميكروغرام) من الديكلازوريل لتقييم نسبة الاسترجاع و عينة المستحضر لتقييم تركيزه، و تحضير الطور المتحرك تم تشغيل جهاز الكروماتوغرافيا و إجراء طريقة التحليل بالمعايير المحددة، ثم تم تمرير الطور المتحرك على تدفق متدني في البداية و من ثم رفع التدفق للوصول إلى 1 مل/دقيقة، و ترك الجهاز على هذا التدفق لمدة نصف ساعة حتى الوصول إلى درجة استقرار التدفق و الضغط و الحرارة.

بعد ذلك تم حقن المادة المعيارية للديكلازوريل (50 ميكروغرام/مل) بواقع ست مكررات و تحديد زمن الاحتباس و أخذ متوسط مساحة ذروة الديكلازوريل المعياري (شكل رقم 1).

بعد ذلك تم حقن عينة مستحضر الديكلازوريل 2.5% بواقع ست مكررات و أخذ المتوسط الحسابي لمساحة الذروة و من ثم حقن عينة الاسترجاع ست مرات أيضاً و أخذ متوسط مساحة الذروة و بعد ذلك تم حقن عينات بلازما الطيور غير معالجة (الشاهد) و تم حساب التراكيز كما هو مبين في الجدول رقم 1.



الشكل رقم (1):المخطط الكروماتوغرافي لعينة الديكلازرويل المعيارية

الجدول رقم (1): نتائج حساب تركيز الديكلازرويل في عينة المستحضر و عينة الاسترجاع و عينات بلازما الطيور غير المعالجة.

عينات بلازما الطيور غير معالجة	عينة الاسترجاع %	عينة المستحضر %	
تحت حد الكشف	98.7% (9.87 ميكروغرام/عينة)	99.3% (2.48 غ/100مل)	تركيز الديكلازرويل

من خلال الجدول السابق نجد أن تركيز المستحضر التجاري (ديكلازرويل 2.5%) المستخدم في دراستنا هذه مطابق و منسجم مع متطلبات الدستور الدوائي البريطاني (90-110%) من حيث تركيز المادة الفعالة في المستحضرات الدوائية المصنعة. أما من حيث إختبار طريقة الاستخلاص التي اعتمدها في بحثنا هذا فقد بلغت نسبة استرجاع مادة الديكلازرويل المضافة (10ميكروغرام/عينة) (98.7%) و بهذه النسبة نجد أن طريقتنا هذه يمكن اعتمادها و استخدامها في عمليات الاستخلاص لمادة الديكلازرويل حيث تشير المراجع إلى أن النسبة المقبولة للاسترجاع يجب أن تتعدى الـ 70% حتى تعتمد في الاستخلاص الروتيني (Heitzman, 1994).

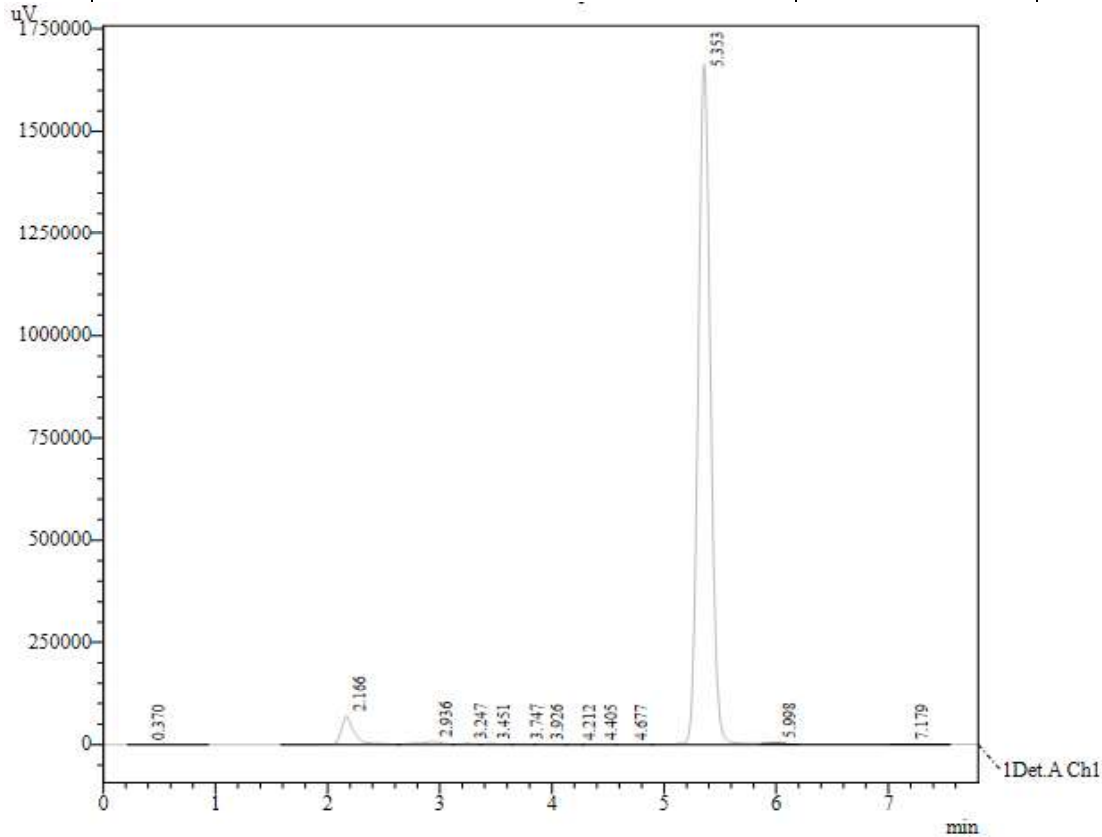
أما بالنسبة لعينات بلازما الطيور غير المعالجة فقد تم تحليل جميعها بعد إجراء عملية الاستخلاص و كانت النتيجة في جميع العينات ما دون حد الكشف لجهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الاداء، حيث لم يظهر اي ذروة للمادة في زمن الاحتباس الذي ظهرت عليه مادة الديكلازرويل للمادة المعيارية.

نتائج تحليل تركيز الديكلازوريل في عينات بلازما الطيور المعالجة:

تم حقن عينات بلازما الطيور المعالجة و التي تم استخلاصها بالطريقة المعتمدة في هذا البحث بواقع ثلاث عينات لكل الأزمدة التي تم أخذ العينات فيها حيث تم عرض نتائج التحليل في الجدول رقم 2 بعد أن تم حساب المتوسط الحسابي لتركيز الديكلازوريل لكل فترة زمنية على حده.

الجدول رقم (2): متوسط تركيز الديكلازوريل (ميكروغرام/لتر بلازما) لكل مرحلة

الزمن	متوسط التركيز (ميكروغرام/لتر)
0 ساعة	0
6 ساعة	3405.71 ± 177.93
24 ساعة	1513.98 ± 31.53
48 ساعة	522.26 ± 9.95
72 ساعة	242.94 ± 14.80
120 ساعة	136.32 ± 12.82
168 ساعة	7.15 ± 0.35
240 ساعة	2.97 ± 0.49

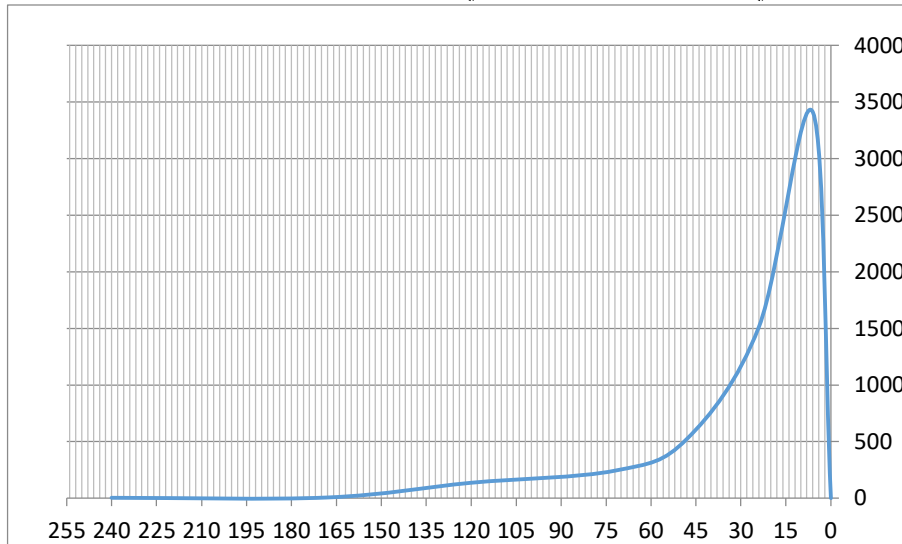


الشكل رقم (2): المخطط الكروماتوغرافي لعينة البلازما بعد مرور ست ساعات من اعطاء الديكلازوريل

بعد إعطاء الجرعة العلاجية 1,25مغ/كغ وزن حي من مستحضر الديكلازوريل 2.5% لم يلاحظ أي أذية أو نفوق على الطيور المعالجة به وبذلك لم يكن هناك أي نفوق وهذا يدل على مستوى الأمان لهذه الجرعة المستخدمة و انخفاض سمية الديكلازوريل عند الطيور كما اشارت اليه المراجع (Goeting et al., 2011).

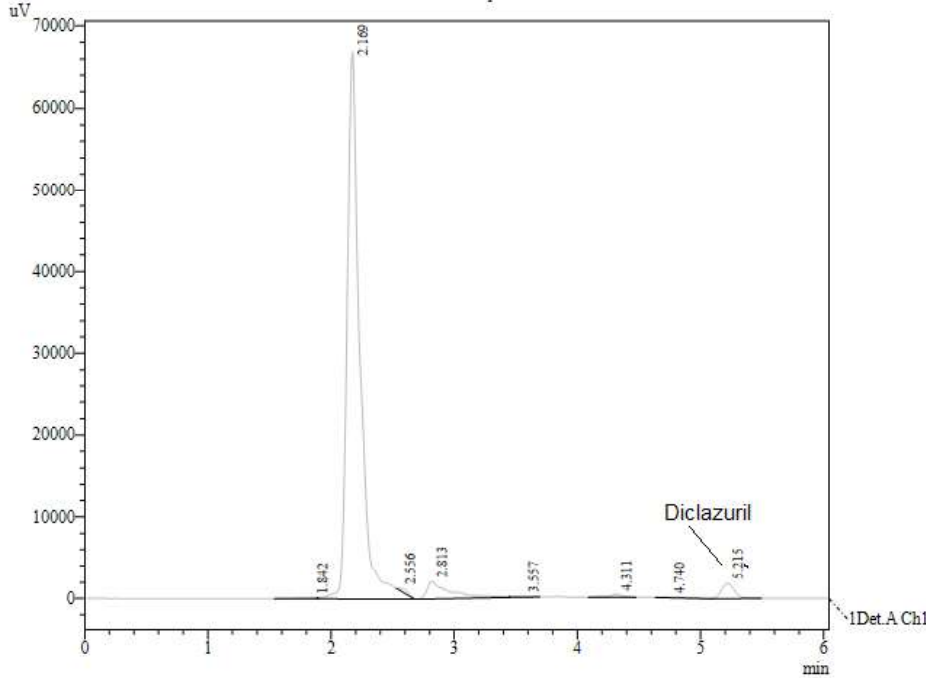
تم قياس تركيز الديكلازوريل في بلازما الطيور المعالجة خلال فترات متباعدة نسبياً و لمدة 240 ساعة بعد اعطائه عن طريق الفم بجرعة وحيدة (1,25 ملغ/كغ وزن حي)، حيث دلت النتائج التي حصلنا عليها أن امتصاص الديكلازوريل كان جيداً من قبل القناة الهضمية لكن إطراره من العضوية كان بطيئاً حيث امكن كشف وجود آثاره بعد مرور عشرة أيام تقريباً (240 ساعة) وهذا يتوافق مع النتائج التي أشار اليها الباحث (vanparijs et al 1989).

من خلال النتائج التي تم الحصول عليها يتضح أن تركيز البلازما الأعظمي لمادة الديكلازوريل (C_{max}) كان بعد ست ساعات (T_{max}) من إعطاء جرعة وحيدة عن طريق الفم (1.25 ملغ/كغ)، حيث بلغ هذا التركيز 3405.71 ميكروغرام/لتر بلازما (جدول رقم 2 و شكل رقم 2 و 3) وذلك مقارنة مع القيم التي تم تسجيلها بعد هذا الزمن، و بالتالي قد يكون هو التركيز الأعظمي الذي يمكن أن يصل إليه الديكلازوريل حيث أنه لم يتم أخذ عينات قبل هذه الفترة و العينة التي تم أخذها بعد هذه الفترة كانت بعيدة نسبياً (24 ساعة) وتتوافق هذه النتيجة نسبياً مع ما توصل إليه الباحث Conway و آخرون (2002) حيث أشار أن التركيز الأعظمي للديكلازوريل في بلازما دم طيور اللحم كان بعد مرور ست ساعات من إعطاء الديكلازوريل عن طريق الفم، و تتوافق مع ما ورد في تقرير الهيئة الأوروبية لتقييم المستحضرات الطبية البيطرية (emea, 1996) و تتفق مع نتائج الباحث Vanparijs و زملائه لعام (1989) من حيث زمن الوصول إلى التركيز الأعظمي، حيث أشار إلى أنه و بعد إعطاء جرعة من الديكلازوريل قدرها 1مغ/كغ وزن حي مع العلف كان زمن بلوغ التركيز الأعظمي للديكلازوريل هو ست ساعات، و اختلفت نتائجنا مع نتائج هذا الباحث من حيث كمية التركيز الأعظمي الذي تم قياسه و الذي وصل في بحثنا إلى 3405,71 ميكروغرام/لتر (3,41 ملغ/مل بلازما) بينما أشار الباحث أن التركيز الأعظمي لهذا العقار قد وصل إلى 1,5-2 ميكروغرام/مل بلازما، وربما يمكن تفسير ذلك يعود بطريقة إعطاء العقار (علف او ماء) و مقدار الجرعة المستخدمة وهي جرعة 1,25مغ/كغ وزن حي عن طريق الفم بالتجريع المباشر.



الشكل رقم (3): تركيز الديكلازوريل (ميكروغرام/لتر) في البلازما مع تقدم الزمن (ساعة)

ويلاحظ من خلال الجدول رقم 2 و الشكل رقم 3 أن تركيز الديكلازوريل في بلازما الطيور قد انحدر إلى 1513,98 ميكروغرام/لتر بعد 24 ساعة من إعطاء الجرعة الفموية للطيور، ومع تقدم الزمن نلاحظ أن تراجع تركيز الديكلازوريل في بلازما الطيور بطئ نوعاً ما مع تقدم الزمن حيث تم كشف وجوده في بلازما الطيور بعد مرور 240 ساعة من تجريبه، حيث وصل هذا التركيز في بلازما الدم إلى 2,97 ميكروغرام/لتر بلازما (شكل رقم 3 و شكل رقم 4) وهذا يتوافق مع تقرير الهيئة الأوروبية لتقييم المستحضرات الطبية البيطرية (emea, 1996) إذ أشار هذا التقرير الى أن تركيز الديكلازوريل في البلازما ينخفض بشكل بطئ مع مرور الزمن حيث تم كشف 0,2ملغ/لتر بلازما دم الأرناب بعد سبعة أيام من إعطاء جرعة فموية وحيدة قدرها 1ملغ/كغ وزن حي .



الشكل رقم (4): المخطط الكروماتوغرافي لعينة البلازما بعد 240 ساعة من اعطاء الديكلازوريل

بالنسبة لنصف العمر الحيوي لمركب الديكلازوريل فقد بلغ 48 ساعة حيث وصل تركيز هذا العقار بهذا الزمن 522,26 ميكروغرام/لتر بلازما، حيث يختلف هذا الزمن باختلاف الحيوان وقد اشار الباحث Gieorzi و اخرون (2010) إن نصف العمر الحيوي للديكلازوريل بلغ عند المجررات 25,36 ساعة و عند الحيوانات المجتررة الصغيرة التي ليس لديها هضم فعال 27,26 ساعة، في حين أشار الباحث Conway و أخرون (2002) أن نصف العمر الحيوي للديكلازوريل في بلازما طيور اللحم بلغ 50 ساعة، وبينما أشار الباحث Vanparijs (1989) أن نصف العمر الحيوي للديكلازوريل في بلازما طيور الحبش قد بلغ 38 ساعة. وقد يتعلق هذا التفاوت بطبيعة الحيوان و مقدار الجرعة المستخدمة.

5. الاستنتاجات

يمكن اجمال النتائج التي تم استنتاجها والتوصل إليها في هذا العمل بما يلي:

1. إن الجرعة العلاجية المستخدمة للديكلازوريل 2.5% في هذا العمل هي جرعة آمنة و يمكن اعتمادها في المعالجة.
2. إن تركيز البلازما الاعظمي (C_{max}) للديكلازوريل كان بعد ست ساعات (T_{max}) من تجريب الديكلازوريل عن طريق الفم، و نصف العمر الحيوي ($T_{1/2}$) له كان بعد مرور 48 ساعة.

3. يمكن اعتماد الطريقة المستخدمة في استخلاص الديكلازوريل من بلازما الطيور مع بعض التعديلات و التي بلغ فيها بنسبة الاسترجاع 98.7%

4. يمكن اعتماد طريقة التحليل المستخدمة في هذا العمل في كشف الديكلازوريل سواء في المستحضر الدوائي أو في بلازما الطيور.

6. التوصيات

نوصي بدراسة حركية الديكلازوريل بجرعات فوق علاجية و تحت علاجية لتبيان مدى توزع هذه المادة في بلازما و انسجة الطيور لاسيما أن هذه المادة يتم إضافتها للعلف بشكل وقائي و نوصي أيضا بدراسة تركيز الديكلازوريل في أزمنة متقاربة أكثر لتبيان بداية تواجد المادة في بلازما الطيور و التركيز الأعظمي الحقيقي حيث أن دراسات حركية هذه المادة ما تزال غير مكتملة البيانات.

7. المراجع

1. Conway. , D.P., Mathis, g.F. and Lang, M.(2002 a). The use of diclazuril in extended withdrawal anticoccidial programs: 1. Efficacy against Eimeria spp. in broiler chickens in floor pens. Poult Sci. vol. 81, pp:349–352.
2. Conway , D.P., Mathis, g.F. and Lang, M. (2002 b). The use of diclazuril in extended withdrawal anticoccidial programs: 2. Immunity to Eimeria tenella challenge after drug withdrawal. Poult Sci. 81, pp:353–355.
3. Dauschies , A., Agneessens, J., goossens, L., Mengel, h. and Veys, P. (2007). The effect of a metaphylactic treatment with diclazuril (Vecoxan) on the oocyst excretion and growth performance of calves exposed to a natural Eimeria infection. Vet Parasitol. Vol. 149, pp: 199–206.
4. Dirikolu. , L., Karpiesiuk, W., Lehner, A.F., hughes, C., Woods, W.E., harkins, J.D., Boyles, J., Atkinson, A., granstrom, D.E. and Tobin, T (2006). New therapeutic approaches for equine protozoal myeloencephalitis: pharmacokinetics of diclazuril sodium salts in horses. Vet Ther.vol 7, pp:52–72.
5. Emea (1996). Diclazuril summary report (1). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/008696en.pdf> (last access: November, 5th 2009).
6. Emea (2004). Diclazuril summary report (2). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/089504en.pdf> (last access: November, 5th 2009).
7. Giorgi. M, Niccolini A, Soldini G and Martelli F. (2010). Pharmacokinetic study of diclazuril in pre-ruminant and ruminant lambs. Is. Jur. of vet med. Vol. 65 (2), pp: 62–67.
8. Goetting V, Lee K. A and Tell L. A (2011). Pharmacokinetics of veterinary grugs in laying hens and residues in eggs: a review of the literature. J. vet. Parmacol. Therap. Doi: 10.1111/j.1365–2885.2011.01287.x.

9. Gradwell , D. (2000). Scouring in lambs following treatment with Vecoxan. Vet Rec. vol. 146, pp:591, 2.
10. Guo L, Tian X, Shan S, Han J, Shang X and Ma S (2014). Simultaneous determination of florfenicol and diclazuril in comound powder by RP–HPLC–UV method. Journal of Chemistry, volume 2014, article ID 580418, 5 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/580418>.
11. Heitzman. (1994) Veterinary drug residues. Residues in food producing animals and their products, reference materials and methods, Blackwell Scientific Publications, Great Britain
12. Mortier, L., Huet, A.C., Daeseleire, E., Huyghebaert, G., Fodey, T., Elliott, C., Delahaut, P. & Van Peteghem, C. (2005) Deposition and depletion of five anticoccidials in eggs. Journal of Agricultural and Food Chemistry. vol 53, pp: 7142–7149.
13. Vanparijs . , O., hermans, L. and Marsboom, R. (1989). Efficacy of diclazuril against turkey coccidiosis in a floor–pen experiment. Avian Dis. Vol. 33, pp:479–481.