

บทคัดย่อภาษาไทย

ชื่อโครงการวิจัย	ผลของตัวทำละลายต่อการซึมผ่านและเมตาบอลิซึมของเอธิลนิกอีนในผิวหนังหนู
ชื่อผู้วิจัย	ผศ.ดร. ธนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์ ศ. ดร. สมพล ประคองพันธ์*
หน่วยงานที่สังกัด	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร *คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
แหล่งทุนอุดหนุนการวิจัย	สำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษาและสำนักงาน กองทุนสนับสนุนการวิจัย (MRG 4680010)
ปีที่เสร็จ	2548

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้คือศึกษาหาผลของตัวทำละลายที่ใช้ในทางเภสัชกรรมต่อการซึมผ่านของเอธิลนิกอีนและเมตาบอลิซึมคือกรดนิโคตินิกผ่านผิวหนัง หนู การศึกษาการซึมผ่านผิวหนังชนิด intact และ stripped ทำโดยใช้ผิวหนังซึ่งระหว่างอุปกรณ์ diffusion cell ชนิด side-by-side และทำการวัดปริมาณของเอธิลนิกอีนและกรดนิโคตินิกที่แพร่ผ่านผิวหนัง ฟลักซ์ของเอธิลนิกอีนจากเมทานอล เอทานอล โพรพานอล ไอโซโพรพิลไมริสเตท และไดเมทิลซัลฟอกไซด์มีค่าสูงกว่าค่าฟลักซ์ของเอธิลนิกอีนจากน้ำและฟอสเฟตบัฟเฟอร์ความเป็นกรดต่าง 7.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่ฟลักซ์ของเอธิลนิกอีนจากโพรพิลีน ไกลคอล น้ำมันแร่ และเอธิลโอเลียมมีค่าต่ำกว่าค่าฟลักซ์ของเอธิลนิกอีนจากน้ำและฟอสเฟตบัฟเฟอร์ความเป็นกรดต่าง 7.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ไม่พบความแตกต่างระหว่างฟลักซ์ของเอธิลนิกอีนจากโพลีเอธิลีน ไกลคอล 400 และค่าฟลักซ์ของเอธิลนิกอีนจากน้ำและฟอสเฟตบัฟเฟอร์ความเป็นกรดต่าง 7.4 ค่าฟลักซ์ที่ได้ไม่มีความสัมพันธ์กับค่าขีดการละลายของเอธิลนิกอีน แสดงให้เห็นว่าค่าขีดการละลายที่สูงไม่ได้แสดงค่าการซึมผ่านของเอธิลนิกอีนที่สูงด้วย ฟลักซ์ของกรดนิโคตินิกและอัตราส่วนระหว่างฟลักซ์ของกรดนิโคตินิกและผลรวมของฟลักซ์ของกรดนิโคตินิกและเอธิลนิกอีนจากเมทานอล เอทานอล โพรพานอล และ ไดเมทิลซัลฟอกไซด์มีค่าต่ำกว่าฟลักซ์ของเอธิลนิกอีนจากตัวทำละลายอื่น ค่าฟลักซ์ของเอธิลนิกอีนในผิวหนังชนิด stripped มีค่าสูงกว่าค่าฟลักซ์ของเอธิลนิกอีนในผิวหนังชนิด intact อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกๆตัวทำละลาย ($P < 0.05$) แสดงว่าขั้นตอนการควบคุมการซึมผ่านผิวหนังของเอธิลนิกอีนคือชั้น สตราตัม คอร์เนียม เพื่อที่จะหากลไกของตัวทำละลายที่มีผลต่อฟลักซ์ของกรดนิโคตินิก ทำการศึกษาการไฮโดรไลซิสโดยใช้ไฮโมจีเนตของผิวหนังและทำการหาค่าพารามิเตอร์ของไมเคลิส

เมนเทน ($V_{\max}$ และ K_m) ของเอธิลนิโคติเนต ค่า $V_{\max}$ มีความสัมพันธ์กับผลของอัตราส่วนระหว่างฟลักซ์ของกรดนิโคตินิคและผลรวมของฟลักซ์ของกรดนิโคตินิคและเอธิลนิโคติเนตแสดงให้เห็นว่าการทำงานของเอนไซม์เอสเทอเรสในผิวหนังถูกยับยั้งโดยเมทานอล เอทานอล โพรพานอล และไดเมทิลซัลฟอกไซด์ อย่างไรก็ตามค่า $V_{\max}$ และ K_m ในตัวทำละลายอื่นๆมีค่าไม่แตกต่างจากน้ำและฟอสเฟตบัฟเฟอร์ความเป็นกรดต่าง 7.4 การวิจัยครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าความแตกต่างในการซึมผ่านผิวหนังของเอธิลนิโคตริเนตในตัวทำละลายเกิดจากความแตกต่างของผลของตัวทำละลายต่อการทำงานของเอนไซม์เอสเทอเรสในผิวหนัง

กุญแจคำ: การซึมผ่านผิวหนัง การเมตาบอลิซึมในผิวหนัง ตัวทำละลาย เอธิลนิโคติเนต

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Reserch Title	Effect of vehicles on simultaneous permeation and metabolism of ethyl nicotinate in rat skin
Researcher	Assist. Prof. Dr. TANASAIT NGAWHIRUNPAT Prof. Dr. SOMPOL PRAKONGPAN *
Office	Faculty of Pharmacy, Silpakorn University * Faculty of Pharmacy, Mahidol University
Research Grants	Commission on Higher Education and Thailand Research Fund (MRG 4680010)
Year	2548

Abstract

The purpose of this study is to investigate the effect of various pharmaceutical vehicles on the simultaneous transport ethyl nicotinate (EN) and its metabolism to nicotinic acid (NA) across rat skin. The skin transport *in vitro* was investigated using mounted intact and stripped skin in side-by-side diffusion chambers, and flux of EN and NA was determined. The fluxes of EN from methanol, ethanol, propanol, isopropyl myristate and dimethyl sulfoxide were significantly higher than that from water and phosphate buffer pH 7.4 (PBS 7.4) ($P < 0.05$). However, flux values of ethyl nicotinate with propylene glycol, mineral oil and ethyl oleate were significantly lower than that of water and PBS 7.4 ($P < 0.05$). There was no significant difference between the flux of EN from polyethylene glycol 400 (PEG 400). The flux had no correlation to the solubility data, suggesting that high solubility values do not translate to high drug permeation. The fluxes of EN through stripped skin was significantly higher than those through intact skin in all solvents ($P < 0.05$), suggesting that stratum corneum is the rate-limiting step for EN permeation. NA fluxes and ratio of NA to total fluxes from methanol, ethanol, propanol and dimethyl sulfoxide were significantly lower than that from water and other solvents ($P < 0.05$). To elucidate the mechanism of solvents on NA flux, a hydrolysis study was performed using skin homogenate, and the Michaelis-Menten parameters (V_{max} and K_m) of EN were evaluated. V_{max} showed the same tendency with NA flux/total (EN+NA) flux ratio, suggesting that skin esterases activity in rats are inhibited by methanol, ethanol, propanol, isopropyl myristate and dimethyl sulfoxide. Moreover, V_{max} and K_m of NA from other solvents was not different compared with that from water and PBS 7.4. These findings

indicated that the discrepancy in transdermal profiles of EN among the solvent tested was dominantly due to the difference in the effect of solvent on esterase activity in the skin.

Keywords: Skin transport, Skin metabolism, Solvent, Ethyl nicotinate