

บทคัดย่อ

ชื่อโครงการวิจัย	: การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของเทอร์ปีนในการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง
ชื่อผู้วิจัย	: ดวงดาว ฉันทศาสตร์ และ ธเนศ พงศ์จรรยากุล
หน่วยงานที่สังกัด	: ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
แหล่งทุนสนับสนุนงานวิจัย	: สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและ กองทุนสนับสนุนการวิจัย
สัญญาเลขที่	: MRG5080136
ระยะเวลาดำเนินการ	: 2 ปี (1 กรกฎาคม 2550 ถึง 30 มิถุนายน 2552)

การวิจัยชิ้นนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ (i) ประเมินประสิทธิภาพสัมพัทธ์ของเทอร์ปีนชนิดต่างๆ (menthol, thymol, carvacrol, menthone และ cineole) ในการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านทางไขมันของผิวหนัง (ii) ประเมินสิ่งแวดล้อม ณ ตำแหน่งที่สารเพิ่มการซึมผ่านออกฤทธิ์ในผิวหนังมนุษย์ชั้นอีพิเดอร์มิส (iii) ทดสอบสมมุติฐานที่ได้ศึกษามาเรื่อง “กลไกการออกฤทธิ์สารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง” กับสารกลุ่มใหม่ คือ กลุ่มเทอร์ปีน และ (iv) ศึกษาให้เข้าใจอย่างถ่องแท้ เรื่อง กลไกการออกฤทธิ์ของเทอร์ปีนในการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง ผลการทดลองของการนำส่งยาผ่านผิวหนังพบว่าเทอร์ปีนเป็นกลุ่มสารที่มีประสิทธิภาพในการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังสำหรับสารกลุ่มที่ชอบไขมัน ความแรงของการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของ menthol, thymol, carvacrol และ menthone เท่าเทียมกัน และมีความแรงมากกว่า cineole เมื่อเปรียบเทียบกับความเข้มข้นของเทอร์ปีนดังกล่าวในรูปสารละลายใน diffusion cell chamber จากความเข้มข้นของสารเพิ่มการซึมผ่านในผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมพบว่าความแรงที่แท้จริงของสารกลุ่มเทอร์ปีนนี้คล้ายคลึงกับสารกลุ่ม n-alkanol และ n-alkylphenyl alcohol แต่สูงกว่า branched-chain alkanol ให้ข้อเสนอแนะกลไกการออกฤทธิ์ของเทอร์ปีนในการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังคล้ายคลึงกับสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังที่ได้ศึกษามาแล้ว ได้แก่ n-alkyl alcohols และการเพิ่มประสิทธิภาพการกระจายตัวของ β -estradiol ในผิวหนังของเทอร์ปีนสนับสนุนว่ากลไกสำคัญในการเพิ่มประสิทธิภาพการกระจายตัวของยาในผิวหนัง ความสัมพันธ์ของค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของเทอร์ปีนในน้ำและผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม ($K_{intercellular\ lipid/PBS}$) กับค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของเทอร์ปีนในน้ำและ octanol ($K_{octanol/water}$) อยู่ในช่วงเดียวกันของ 1-octanol และ 4-octanol แสดงให้เห็นว่า

สิ่งแวดล้อม ณ ตำแหน่งที่เทอร์ปีนออกฤทธิ์เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังสามารถแสดงได้ด้วย น้ำ และ octanol จากผลการศึกษาสนับสนุนงานวิจัยผ่านมา

กุญแจคำ: เทอร์ปีน, สารเพิ่มการซึมผ่าน, ผิวหนังมนุษย์,

Abstract

Project Title	: Mechanistic Studies of Terpenes as Skin Permeation Enhancers
Researchers	: Doungdaw Chantasart and Thaned Pongjanyakul
Office	: Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University
Research Grants	: The Commission on Higher Education, Ministry of Education and the Thailand Research Fund
Contract No.	: MRG5080136
Research Duration	: 2 years (July 1, 2007 – June 30, 2009)

The present study was aimed at (i) assessing the relative effectiveness of various terpenes (menthol, thymol, carvacrol, menthone, and cineole) as skin permeation enhancers on drug transport across the stratum corneum (SC) lipoidal pathway, (ii) determining the environment of the site of enhancer action of the terpenes in human epidermal membrane (HEM), (iii) testing the previous hypotheses “Mechanism of action of chemical enhancers as skin permeation enhancers” with a new class of chemical enhancers—terpenes—and (iv) gaining additional insights into the skin permeation enhancing mechanisms of the terpenes. The results in the transport experiments suggest that the terpenes are effective in enhancing the permeation of lipophilic compounds. The enhancer potencies of menthol, thymol, carvacrol and menthone are essentially the same and higher than that of cineole based on their aqueous concentration in the diffusion cell chamber. The intrinsic potencies of the terpenes are similar to those of the n-alkanol and the n-alkylphenyl alcohol and higher than those of the branched-chain alkanol based on their concentration in the stratum corneum (SC), suggesting that the mechanisms of action of the terpenes are similar to the previously studied enhancers such as the n-alkyl alcohols. The β -estradiol data are consistent with drug partitioning enhancement being a major mechanism of terpenes to enhance skin permeation. The aqueous-to SC partition coefficients ($K_{\text{intercellular lipid/PBS}}$) vs. the octanol-PBS partition coefficients ($K_{\text{octanol/water}}$) values for the terpenes fall in the same range as those of 1-octanol and 4-octanol. This suggests that the microenvironment of the

studied terpenes is well-mimicked by liquid n-octanol. The findings in the present study for the oxygen-containing terpenes, within the variability of the data, are generally consistent with those observed previously, which continues to support the hypotheses made in our previous studies on the mechanism of action of permeation enhancers.

Keywords: terpenes, skin permeation enhancers, human epidermal membrane, lipoidal pathway