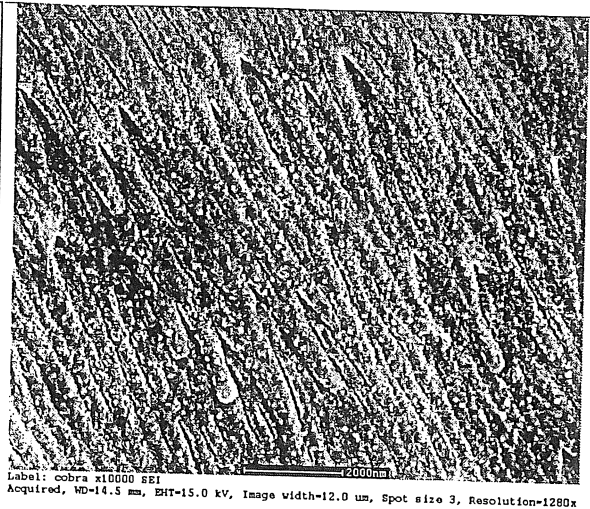
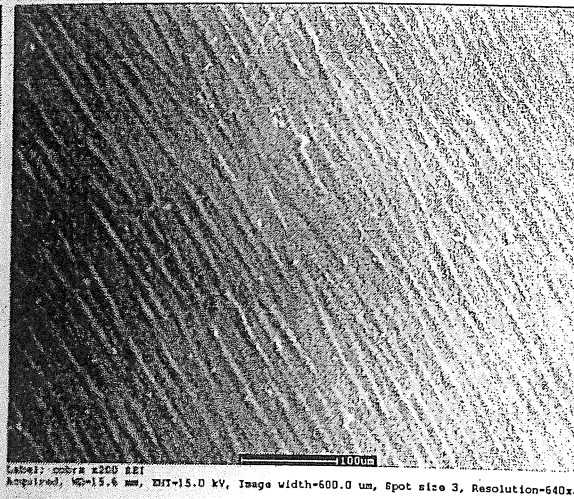
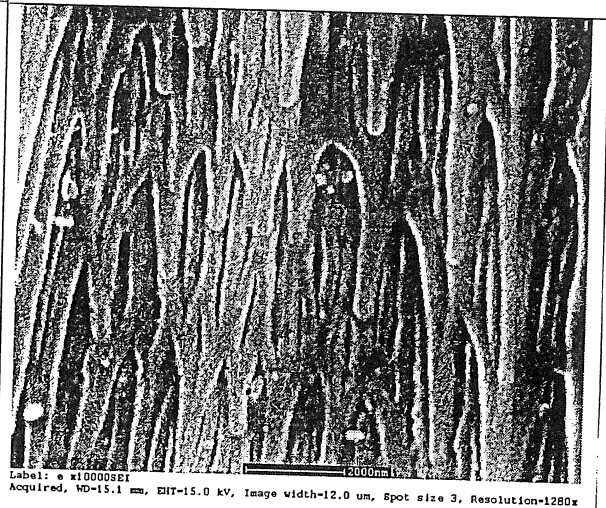
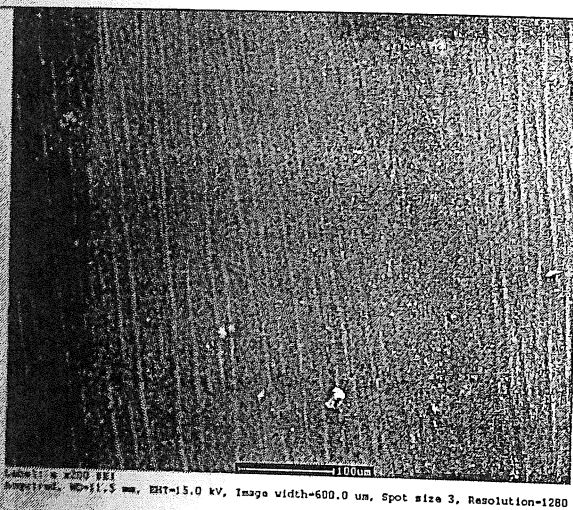
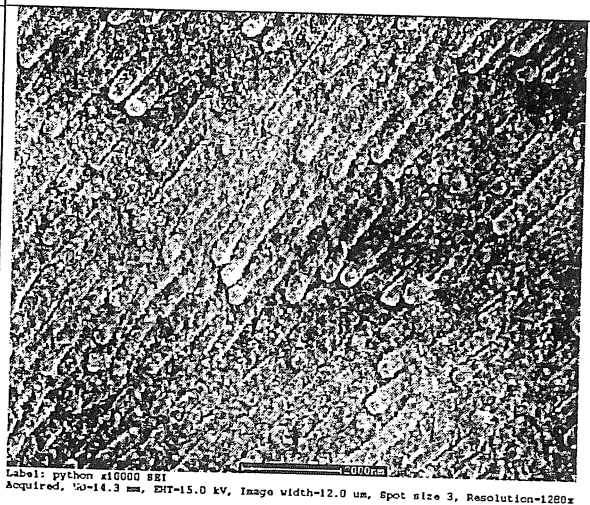
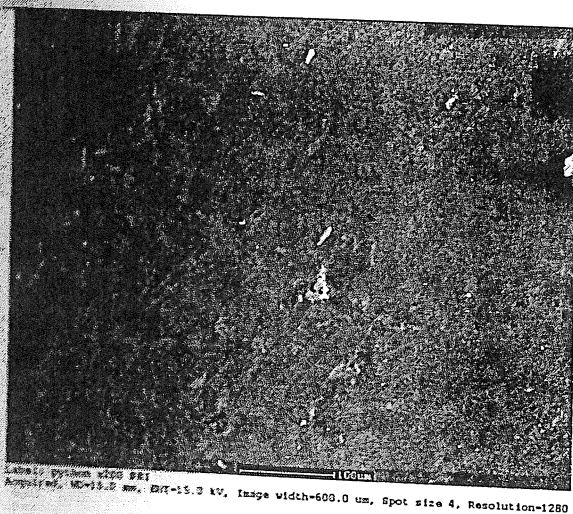




2) งูเห่าไทย (*N. kaouthia*)



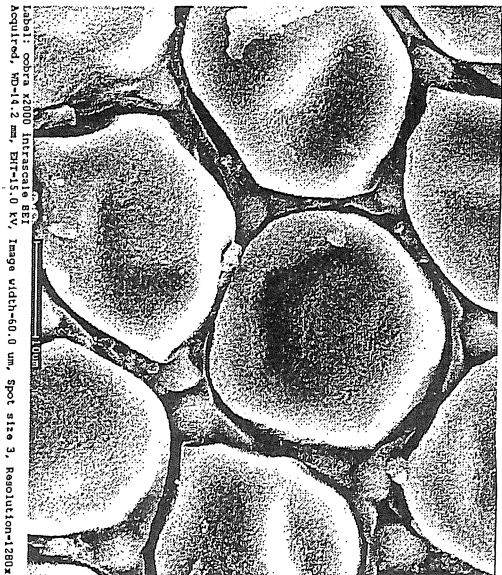
1) *Elaphe obsoleta*



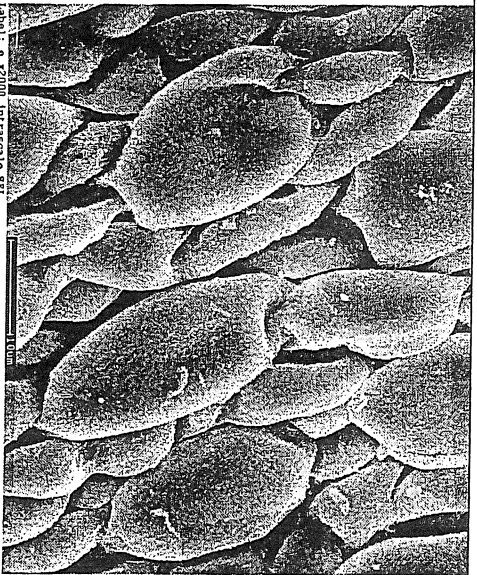
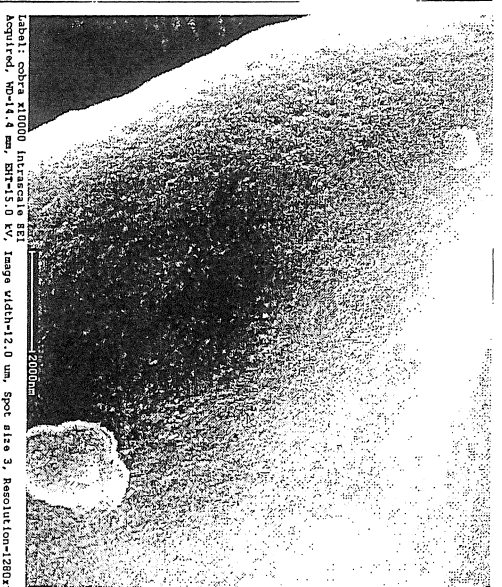
3) งูหลาม (*P. molurus bivittatus*)

รูปที่ 6 ภาพถ่าย SEM (x200 และ x10000) บริเวณเกล็ด (scale) ของคราบงูพันธุ์

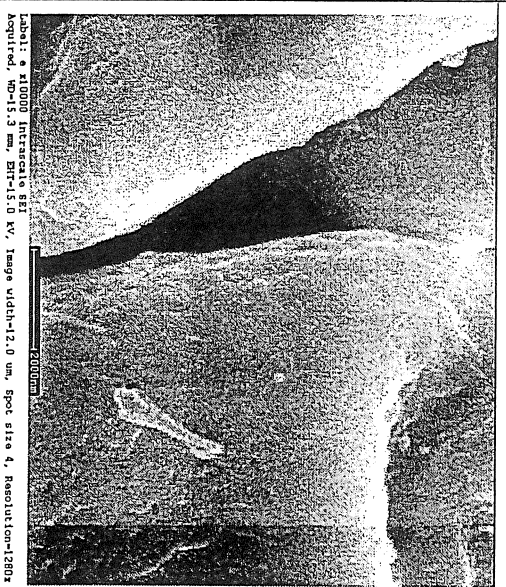
1) *Elaphe obsoleta* 2) งูเห่าไทย (*N. kaouthia*) และ 3) งูหลาม (*P. molurus bivittatus*)



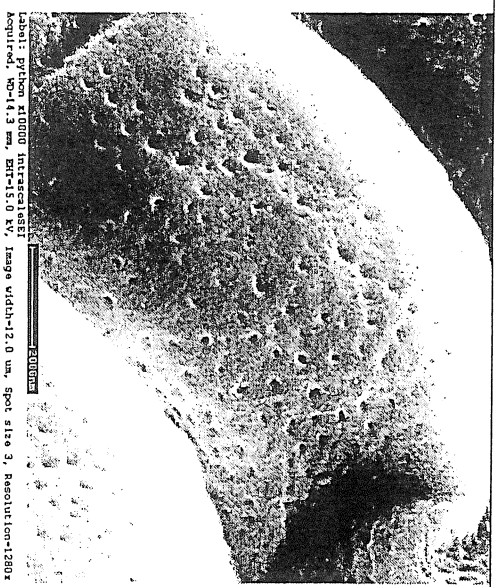
2) งูเห่าไทย (*N. kaouthia*)



1) *Elaphe obsoleta*



3) งูหลาม (*P. molurus bivittatus*)



รูปที่ 7 ภาพถ่าย SEM (x2000 และ x10000) บริเวณ hinge ของครางงูพันธุ์

1) *Elaphe obsoleta* 2) งูเห่าไทย (*N. kaouthia*) และ 3) งูหลาม (*P. molurus bivittatus*)

2. การซึมผ่านของยาผ่านคราบงู (Skin permeation study)

ปริมาณยาที่ซึมผ่านคราบงูในแต่ละช่วงเวลานั้น นำมาเขียนกราฟที่เรียกว่า Permeation profiles ที่ตั้งแสดงในรูปที่ 8 (เปรียบเทียบกับยาตัวเดียวกันเมื่อผ่านคราบงูต่างชนิดกัน) และรูปที่ 9 (เปรียบเทียบกับคราบงูชนิดเดียวกันเมื่อใช้ยาต่างชนิดกัน) ปริมาณยาที่ซึมผ่านหนึ่งหน่วยพื้นที่ของคราบงูและเวลา มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงสำหรับการที่แสดงในตารางที่ 11 ส่วน Lag time of permeation ที่คำนวณได้แสดงในตารางที่ 12

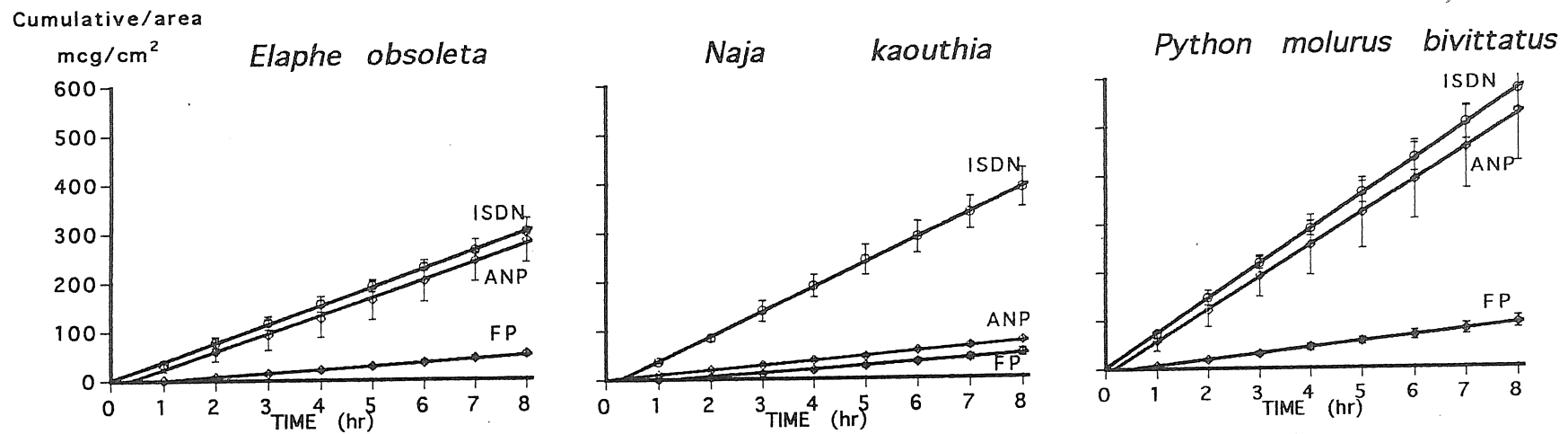
อัตราเร็วในการซึมผ่าน (Flux, F) และ สัมประสิทธิ์การซึมผ่าน (Permeability coefficient, P) ที่คำนวณได้จากสมการที่ (5) แสดงไว้ในตารางที่ 13

ตารางที่ 11 ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่าง ปริมาณยาที่ซึมผ่านหนึ่งหน่วยพื้นที่ของคราบงู Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) และเวลา t (hr) ของตัวยา Flurbiprofen, ISDN และ Antipyrin ผ่านคราบงูพันธุ์ต่างๆ

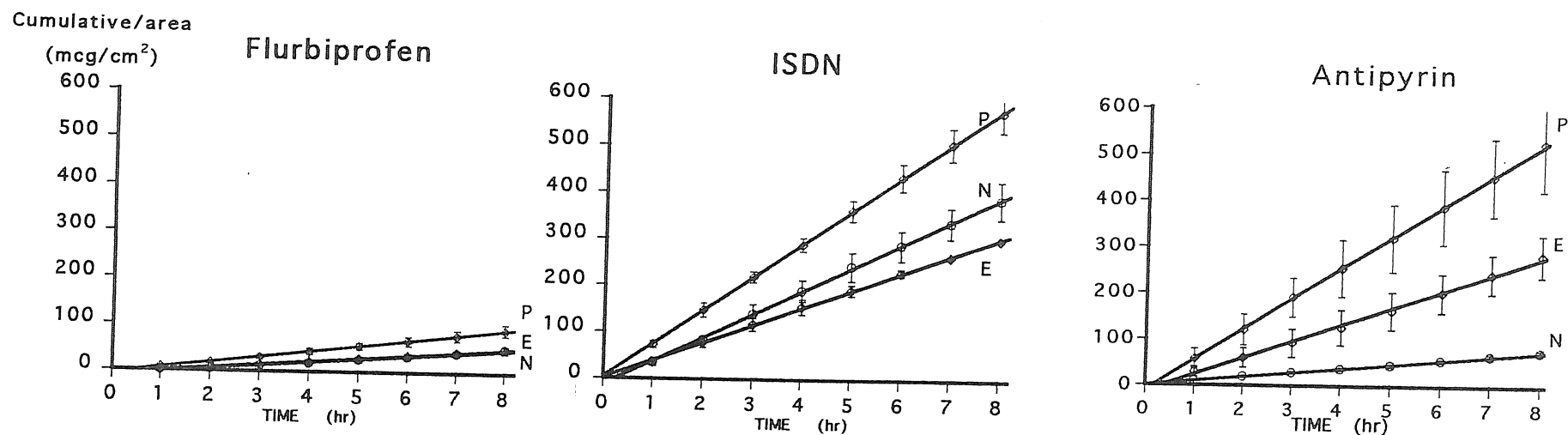
ยา / คราบงู	ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง	r^2
Flurbiprofen /		
งูหัวไทย (<i>Naja kaouthia</i>)	$Q = 7.309\ t - 10.306$	0.99
งูหลาม (<i>Python molurus bivittatus</i>)	$Q = 12.233\ t - 6.5483$	18
<i>Elaphe obsoleta</i>	$Q = 7.1516\ t - 7.2797$	0.99
		98
		0.99
		74
ISDN /		
งูหัวไทย (<i>Naja kaouthia</i>)	$Q = 50.285\ t - 13.871$	0.99
งูหลาม (<i>Python molurus bivittatus</i>)	$Q = 71.596\ t + 2.7836$	96
<i>Elaphe obsoleta</i>	$Q = 37.745\ t - 0.7951$	0.99
		99
		0.99
		94
Antipyrin /		
งูหัวไทย (<i>Naja kaouthia</i>)	$Q = 9.2786\ t + 0.1979$	0.99
งูหลาม (<i>Python molurus bivittatus</i>)	$Q = 66.725\ t - 11.276$	91
<i>Elaphe obsoleta</i>	$Q = 36.435\ t - 13.94$	0.99
		98
		0.99
		72

ตารางที่ 12 Lag time of permeation of FP, ISDN and Antipyrin through shed snake skin of various species

Model membrane	Lag time		
	Flurbiprofen	(min) ISDN	Antipyrin
<i>Naja kaouthia</i> (งูเห่าไทย)	84.6	16.55	- 1.28
<i>Python molurus bivittatus</i> (งูหลาม)	32.12	- 2.33	10.14
<i>Elaphe obsoleta</i>	61.07	- 2.15	22.95



รูปที่ 9 กราฟแสดงปริมาณการซึมผ่าน (μg) ของตัวยา Flurbiprofen (FP), Isosorbide dinitrate (ISDN) และ Antipyrin (ANP) ผ่านคราบงูต่อพื้นที่ (cm^2) ณ เวลาต่างๆ เมื่อใช้คราบงู 1) *Elaphe obsoleta*, 2) งูเห่าไทย (*Naja kaouthia*) และ 3) งูหลาม (*Python molurus bivittatus*) $n \geq 4$
(Permeation profiles of FP, ISDN and Antipyrin through shed snake skins of *Elaphe obsoleta*, *Naja kaouthia* and *Python molurus bivittatus*, $n \geq 4$)



รูปที่ 10 กราฟแสดงปริมาณการซึมผ่านของยา (μg) ผ่านคราบงู *Elaphe obsoleta* (E) งูเห่าไทย (N) และ งูหลาม (P) ต่อพื้นที่ (cm^2) ของตัวยา

1) Flurbiprofen, 2) Isosorbide dinitrate (ISDN) และ 3) Antipyrin ณ เวลาต่างๆ $n \geq 4$

(Permeation profiles of through shed snake skins of *Elaphe obsoleta*, *Naja kaouthia* and *Python molurus bivittatus* of FP, ISDN and Antipyrin, $n \geq 4$)

ตารางที่ 13 Flux (F) and Permeability Coefficient (P) of Flurbiprofen, ISDN and Antipyrin through Various Species of Shed Snake Skins and Skin of other Animals

Model	Flurbiprofen		Isosorbide dinitrate		Antipyrin	
membrane	F ($\mu\text{g}/\text{cm}^3/\text{hr}$)	P (cm/sec)	F ($\mu\text{g}/\text{cm}^3/\text{hr}$)	P (cm/sec)	F ($\mu\text{g}/\text{cm}^3/\text{hr}$)	P (cm/sec)
<i>Naja kaouthia</i> (งูเห่าไทย)	7.310	7.33 $\times 10^{-5}$	50.285	1.04 $\times 10^{-5}$	9.279	3.16 $\times 10^{-9}$
<i>Python molurus bivittatus</i> (งูหลาม)	12.233	1.23 $\times 10^{-4}$	71.596	1.48 $\times 10^{-5}$	66.725	2.27 $\times 10^{-8}$
<i>Elaphe obsoleta</i>	7.151	7.17 $\times 10^{-5}$	37.745	7.82 $\times 10^{-6}$	36.435	1.24 $\times 10^{-8}$
Hairless rat ²⁰	11.43	1.15 $\times 10^{-4}$	23.86	4.95 $\times 10^{-6}$	320.6	1.09 $\times 10^{-7}$
Human ²⁰	29.33	2.94 $\times 10^{-4}$	29.51	6.12 $\times 10^{-6}$	54.23	1.85 $\times 10^{-8}$

ผลการทดลองดังกราฟในรูปที่ 8-9 และ ตารางที่ 11-13 แสดงว่า

- ตัวยาทั้ง 3 มีอัตราการซึมผ่านคราบงูพันธุ์ไทยทั้ง 2 พันธุ์ที่คงที่ เช่นเดียวกับการใช้คราบงูพันธุ์ *E. obsoleta*
- ปริมาณยาที่ซึมผ่านคราบงูของยาต้นแบบทั้ง 3 ชนิดและเวลาที่ใช้ในการซึมผ่าน มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (linear regression, $r^2 < 0.99$)
- ตัวยาทั้ง 3 ชนิดมีอัตราการซึมผ่านคราบงูหลามสูงสุด
- ค่า Permeation parameters (flux และ P) ของยาในกลุ่มละลายน้ำยาก (FP และ ISDN) ของคราบงูเห่าไทยและพันธุ์ *E. obsoleta* มีค่าใกล้เคียงกัน
- ค่า Permeation parameters ของ Antipyrin ที่ได้จากการบงูเห่าไทยและงูหลามแตกต่างกันค่าที่ได้จากพันธุ์ *E. obsoleta*
- lag time of permeation ของตัวยา Flurbiprofen ซึ่งมีค่าการละลายต่ำสุด มีค่ามากที่สุด

3. Esterase enzyme activity ในคราบงู

ผลการทดลองพบว่า EN ซึมผ่านคราบงูทั้ง 3 พันธุ์ได้ โดยตรวจพบทั้งปริมาณของ EN และ NA (metabolite ของ EN อันเกิดจากการสลายตัวเมื่อถูก esterase enzyme) ใน diffusion cell ส่วนที่เป็น receptor phase ปริมาณสารทั้งสองชนิดที่ตรวจพบได้และอัตราส่วนที่แสดงถึงปริมาณการเปลี่ยนแปลง (NA/Total) เมื่อใช้คราบงูและเมื่อใช้ผิวหนังชนิดต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 Apparent fluxes of EN and NA through skin of various species from EN-saturated solution

Species	Flux ($\mu\text{mol}/\text{cm}^2/\text{hr}$)			NA/Total
	EN	NA	Total	
<i>Eliaphe obsoleta</i>	9.94 $\pm$ 0.62	0.039 $\pm$ 0.002	9.975 $\pm$ 0.63	0.0039
<i>Naja kaouthia</i> (งูเห่าไทย)	9.12 $\pm$ 1.61	0.041 $\pm$ 0.004	9.162 $\pm$ 1.61	0.0044
<i>Python molurus bivittatus</i> (งูหลาม)	5.99 $\pm$ 0.32	0.038 $\pm$ 0.002	6.037 $\pm$ 0.32	0.0063
Human ^a	6.85 $\pm$ 1.73	1.62 $\pm$ 0.35	8.47 $\pm$ 1.08	0.191
Rat ^a	0.392 $\pm$ 0.077	5.97 $\pm$ 0.42	6.36 $\pm$ 0.62	0.939
Hairless rat ^a	2.84 $\pm$ 0.26	9.03 $\pm$ 0.16	11.9 $\pm$ 0.30	0.759
Mouse ^a	5.26 $\pm$ 0.71	1.60 $\pm$ 0.17	6.86 $\pm$ 0.80	0.233
Hairless mouse ^a	10.4 $\pm$ 0.10	1.57 $\pm$ 0.23	12.0 $\pm$ 0.70	0.131

^a จากข้อมูลของ T. Rittirod และคณะ ³⁹

ผลการทดลองดังตารางที่ 14 แสดงว่า ในคราบงูทั้ง 3 พันธุ์ (เก็บไว้ ๗. อุณหภูมิ -10°C ภายในเวลา 6 เดือน) มีเอนไซม์ (esterase enzyme) ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลง EN เป็น NA ในขณะที่ทำการทดสอบ โดยมีอัตราการเปลี่ยนแปลง (NA/Total) อยู่ในปริมาณที่ค่อนข้างน้อยเทียบกับในผิวหนังมนุษย์ และค่านามกเมื่อเทียบกับสัตว์ทดลองชนิดอื่น อัตราการเปลี่ยนแปลงที่พบในคราบงูพันธุ์ *E. obsoleta* และงูเห่าไทยมีค่าใกล้เคียงกันมากกว่าที่พบในงูหลาม

4. บทวิจารณ์

1. คราบงูพันธุ์ไทยที่ใช้ในการทดสอบได้แก่ งูเห่าไทย (*N. kaouthia*) และงูหลาม (*P. molurus bivittatus*) ให้อัตราการซึมผ่านของยา (flux) ทั้ง 3 ชนิด คงที่ เช่นเดียวกับการใช้คราบงูพันธุ์ *E. obsoleta* และการใช้ผิวหนังต้นแบบชนิดอื่นได้แก่ ผิวหนังมนุษย์²⁰ (human skin, cadaver skin) หนู²⁰ (mouse, rat) ลูกหมูแรกเกิด⁴¹ หรือแม้แต่การใช้นมมברนสังเคราะห์²⁰
2. การที่คราบงูหลามในการซึมผ่านที่สูงที่สุดอาจเป็นผลจากการที่คราบงูหลามบางที่สุด หรือจากการที่มีจำนวนเกล็ดมาก หรือแม้แต่การที่พบลักษณะที่เป็นรูจำนวนมากบริเวณพื้นผิวของส่วนที่เรียกว่า hinge ซึ่งเห็นได้จากภาพถ่าย SEM ผลของรูต่างสายพันธุ์ที่มีต่อการซึมผ่านที่ได้มีการศึกษาไว้ก็พบอีกเช่นกันว่า คราบงูหลาม (*Python sebae natalensis*, African rock python) ให้การซึมผ่านด้วย progesterone จากคำรับที่เป็น gel (4%) มากกว่าคราบงูเห่า (*Naja melanolenca*, forest cobra)⁴²
3. ปริมาณไขมันที่ทำการทดสอบได้นั้นมีค่าค่อนข้างสูงอาจเนื่องมาจาก ขั้นตอนในการสกัดทำให้คราบงูแยกเป็นชั้น ปริมาณไขมันที่หาได้จากน้ำหนักที่หายไปจึงมีค่าค่อนข้างมาก จึงไม่ได้นำผลการทดลองในส่วนนี้มาสรุปและวิจารณ์
4. จากผลการทดลองพบว่าในคราบงูทั้ง 3 พันธุ์ มีอนไ้ซึมที่สามารถเปลี่ยนแปลง EN เป็น NA ได้ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่ได้เกิดจากการเสื่อมสลายของตัวยา⁴⁰ (degradation) โดยพบว่าตัวยามีความคงตัวในสารละลาย PBS pH 7.4) แต่การเปลี่ยนแปลงอยู่ในปริมาณค่อนข้างต่ำในทำนองเดียวกันกับผิวหนังมนุษย์ ส่วนในคราบงูพันธุ์ *E. obsoleta* นั้นพบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ EN จะมีการเกิดเมตาบอลิซึมในคราบงูเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในผิวหนังมนุษย์ และหนู (rat, hairless rat, mouse, hairless mouse)³⁹ ผลการทดลองในส่วนนี้แสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติของ Nghiem B.T. และคณะ⁴ ที่ตรวจพบ esterase enzyme activity ใน skin homogenate ของคราบงูพันธุ์ *E. obsoleta* ผลการทดลองในส่วนนี้แสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติที่สามารถจะใช้คราบงูเป็นต้นแบบผิวหนังมนุษย์หรือผิวหนังชนิดอื่นๆ ในการทดสอบการซึมผ่านผิวหนังของตัวยา
5. จากผลการทดลองใช้คราบงูจากสายพันธุ์ไทยอันได้แก่งูเห่าไทย (*N. kaouthia*) และงูหลาม (*P. molurus bivittatus*) เป็นผิวหนังต้นแบบในการทดสอบการซึมผ่านผิวหนังแบบภายนอกร่างกาย (*in-vitro* permeation test) นั้นพบว่าคราบงูจากสายพันธุ์ไทย
 - 1) ให้การซึมผ่านของตัวยาคงที่
 - 2) ให้ค่าการซึมผ่านที่ใกล้เคียงกับผลที่ได้จากผิวหนังต้นแบบชนิดอื่น
 - 3) สามารถเก็บได้นาน (เก็บไว้ ณ. อุณหภูมิ -10°C ภายในเวลา 6 เดือน)
 - 4) ยังคงมี esterase enzyme activity เช่นเดียวกับผิวหนังต้นแบบชนิดอื่น (เก็บไว้ ณ. อุณหภูมิ -10°C ภายในเวลา 6 เดือน)
 - 5) ได้มาโดยไม่ต้องฆ่าสัตว์
 - 6) มีจำนวนตัวอย่างที่สามารถใช้ได้ต่อการบงู 1 คราบ พอเพียงต่อการทดสอบ

Permeation of drug through shed snake skin: species difference

6. จากการที่ทราบงูทุกชนิดค่อนข้างบาง จึงต้องใช้ความระมัดระวังตั้งแต่การเก็บ การเตรียม และการนำมาใช้ในการทดลอง เนื่องจากจะเกิดการฉีกขาดได้ง่ายหากใช้แรงมาก

7. ในการพัฒนาและประเมินสูตรตำรับ ISDN ที่เตรียมให้อยู่ในรูปของ polymer matrix โดยใช้สารบุงห่าไทย (*N. kaouthia*) เป็นผิวหนังต้นแบบของ ปรารถิต และคณะ⁴³ นั้นพบว่าผลการซึมผ่านสารบุงห่าไทยของตัวยา ISDN จากตำรับมีค่าคงที่และเป็นไปในการทำองเดียวกันกับผลที่ได้จากการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาผ่าน cellophane membrane
8. สูตรป้ได้ว้สารบุงจากสายพันธุ์ไทยอัน ป้ได้แก่งูห่าไทย (*N. kaouthia*) และงูหลาม (*P. molurus bivittatus*) สามารถใช้ป้เป็นผิวหนังต้นแบบในการทดสอบการซึมผ่านผิวหนังแบบภายนอกร่างกาย (*in-vitro* skin permeation test) โดยเฉพาะการทดสอบประสิทธิภาพของสาร ในตำรับที่มีต่อการซึมผ่านผิวหนังได้เช่นเดียวกับการใช้ผิวหนังต้นแบบชนิดอื่นหรือการใช้สารบุงพันธุ์ *E. obsoleta* คราบุงห่าไทยสามารถนำมาใช้แทนพันธุ์ *E. obsoleta* ในการทดสอบการซึมผ่านผิวหนังๆ เมื่อด้วยาล์กัอยู่ในระดับเป็นยาในกลุ่มละลายน้ำยาก (lipophilic drugs) คราบุงหลามนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากให้การซึมผ่านค่อนข้างสูงมาก ผลจากการวิจัยสนับสนุนการใช้คราบุงเป็นต้นแบบของผิวหนังในการประเมิน หรือทดสอบประสิทธิภาพของสาร ในตำรับ (เช่น penetration enhancer) ของผลิตภัณฑ์หรือเภสัชภัณฑ์ที่ใช้ทางผิวหนัง

5. หนังสือนำอ้างอิง

1. Higuchi, T. and Konishi, R. (1987) In vitro testing and transdermal delivery, *Therapeutic. Res.*, 6(1), p.82-90.
2. Wester, R.C. and Noonana, P.K. (1980) Relevance of animal models for percutaneous absorption, *Int. J. Pharm.*, 7, p. 99-110.
3. Nugent, F.J. and Wood, J.A. (1980) Method for the study of percutaneous absorption, *Canadian J. Pharm. Sci.*, 15(1), p. 1-7.
4. Nghiem, B.T. and Higuchi, T. (1988) Esterase activity in snake skin, *Int. J. Pharm.*, 44, p. 125-130.
5. Itoh, T. *et al.* (1990) Use of shed snake skin as a model membrane for in vitro percutaneous penetration studies: comparison with human skin, *Pharm. Res.*, 7(10), p.1042-1047.
6. Megrab, N.A. *et al.* (1995) Oestradiol permeation across human skin, silastic and snake skin membranes: the effect of ethanol/water co-solvent system *Int. J. Pharm.*, 116, p 101-112.
7. Hirvonen, J. *et al.* (1991) D-decyl N,N-Dimethylamino acetate and azone enhance drug p penetration across human skin, snake and rabbit skin, *Pharm. Res.*, 8 (7), p. 933-937.
8. Roberts, J.B. and Lillywhite, H.B. (1980) Lipid barrier to water exchange in reptile epidermis, *Science*, 207, p. 1077-1079.
9. Roberts, J.B. and Lillywhite, H.B. (1983) Lipids and the permeability of epidermis from snakes, *J. Exp. Zool.*, 228, p. 1-9.
10. Tsuzuki, N., Wong, O. and Higuchi, T. (1988) Effect of primary alcohol on percutaneous absorption, *Int. J. Pharm.*, 46, p. 19-23.
11. Akazawa, M. *et al.* (1989) An automated method for continuously monitoring diffusion cells in skin penetration studies, *Int. J. Pharm.*, 50, p.53-60.
12. Rigg, P.C. and Barry, B.W. (1990) Shed snake skin and hairless mouse skin as model membranes for human skin during permeation studies, *J. Invest. Dermatol.*, 94, p. 235-240.
13. Nishihata, T. and Rytting, J.H. (1991) Aqueous-lipid transdermal formulation of anti-inflammatory agents prepared with hydrogenated and phospholipid, *Drug. Ind. Pharm.*, 17(16), p. 2157-2172.
14. Harada, K. *et al.* (1993) In vitro permeability to salicylic acid of human, rodent and shed snake skin, *J. Pharm. Pharmacol.*, 45, p. 414-418.
15. Turunen, T.M., *et al.* (1993) Enhanced delivery of 5-FU through shed snake skin by two new transdermal penetration enhancers, *Int. J. Pharm.*, 92, p. 89-95.

16. Buyuktinkin, S., Buyuktinkin, N. and Rytting, J.H. (1995) Preparation and enhancing effect of 1-(N, N-dimethylamino)-2-propanol dodecanoate (DAIPD) on the transepidermal penetration of clonidine, hydrocortisone and indomethacin through shed snake skin, *Int. J. Pharm.*, 118, p.113-119.
17. Hinsberg, C. *et al.* (1995) Role of appendages in skin resistance and iontophoretic peptide flux: human vs snake skin, *Pharm. Res.*, 12(10), p. 1506-1512.
18. Kuramoto, M., Tanaka, T., Makita, H., Nakamura, Y. and Yata, N. (1996) Characteristics of shed snake skin permeability to indomethacin and fatty alcohols, *J.Pharm. Pharmacol.*, 48, p. 680-684.
19. Panomsuk, S., Ngawhirunpat, T., Opanasopit P., Hatanaka, T. and Koizumi, T. (1997) Drug permeation through shed snake skin, *Proceedings of the first Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences (Pharma. Indochina 1997) Pharmacy in Harmony*, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, New Thainit Press, Bangkok, Thailand, p. 111-116.
20. Hatanaka, T., Inuma, M., Sugibayashi, K. and Morimoto, Y. (1990) Prediction of skin permeability of drugs: comparison of human and hairless skin, *Chem. Pharm. Bull.*, 38(12), p. 3452-3459.
21. Wong, O., Suzuki, N., Nghiem, B., Kuehnhoff, J. and Lawrence, K.S. (1989) *Int. J. Pharm.*, 52(June), p. 191-202.
22. Bhatt, P.P, Rytting, H. and Topp, E.M. (1991) *Int. J. Pharm.*, 72(June), p. 219-226.
23. Ogiso, T., Iwaki, M., Bechako, K. and Tsutsumi, Y. (1992) *J. Pharm. Sci.*, 81(May), p. 762-767.
24. Lu, M.F., Lee, D. and Rao, G.S. (1992) *Pharm. Res.*, 9(12), p. 1575-1579.
25. Buyuktinkin, S., Buyuktinkin, N. and Rytting, J.H. (1993) *Pharm. Res.*, 10(11), p. 1632-1637.
26. Hirovonen, J., Konture, K., Murtomaki, L., Paronen, P. and Urtti, A. (1993) *J. Controlled Release*, 26(Aug), p. 109-117.
27. Hinsberg, W., Coos Verhoef, J., Bax, L.J., Junginger, H.E. and Bodde, H.E. (1995) *Pharm. Res.*, 12(10), p. 1506-1512.
28. Barry, B.W. (1983) Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption, *Drug and the Pharmaceutical Sciences*, 18, p. 1-33.
29. Shah, V.P. and Maibach, H.I. (1993) *Topical Drug Bioavailability; Bioequivalence and Penetration*
30. Wester, R.C. and Maibach, H.I. (1992) Percutaneous Absorption of Drugs, *Clin. Pharmacokinet.*, 23(4), p. 253-266.

31. ปลื้มจิตต์ วิจารณ์พันธุ์ การพัฒนาผลิตภัณฑ์และตำรับยาทางผิวหนังมจล: ตำรับยาทางผิวหนังและทางผิวหนังและเครื่องมือสำอาง ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพฯ, 2533
32. Feldmann, R. and Maibach, I. (1969) Percutaneous Penetration of Steroids in Man, *J. Invest Dermatol.*, 52, p. 89-94.
33. Warren, F. and Walker, J. (1994) *Functional Anatomy of the Vertebrata. 2nded.*, Saunders college publishing, New York
34. Stidworthy, J. (1982) *Snakes of the world*, London, p. 18-19.
35. วิโรจน์ นุตพันธุ์, งามเมืองไทย. กรุงเทพมหานคร, มปป.
36. Morimoto, Y., Hatanaka, T., Sugibayashi, K. and Omiya, H. (1991) *J. Pharm. Pharmacol.*, 44, p. 634-639.
37. Okumura, M., Sugibayashi, K., Ogawa, K. and Morimoto, Y. (1989) *Chem. Pharm. Bull.*, 37(5) p. 1404-1406.
38. Roberts, J.B. and Lillywhite, H.B. (1983) Lipids and the permeability of epidermis from snakes, *The Journal of Experimental Zoology*, 228 p. 1-9.
39. Rittirod, T., Hatanaka, T., Uraki, A., Hino, K., Katayama, K. and Koizumi, T. (1999) Species different in simultaneous transport and metabolism of ethyl nicotinate in skin. *Int. J. Pharm.*, 178 p. 161-169.
40. ชนะเศรษฐ์ ง้าวหิรัญพัฒน์ รายงานการวิจัย (ทุนวิจัยระยะสั้น คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร) เรื่องการศึกษาการกัมตตามอลิสมในคราวบงู 3 สายพันธุ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร 13 สิงหาคม 2541
41. ชนะเศรษฐ์ ง้าวหิรัญพัฒน์ สุวรรณี พนมสุข ปราณีต โอปณะโสภิต สายันห์ จันทร์สุก สุภาพร พรพินตพงศ์ การศึกษาการซึมผ่านผิวหนังแบบกัมตของยต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์โดยวิธีภายนอกร่างกาย จุลนิพนธ์ ประจำปีการศึกษา 2540 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
42. Haigh, J.M., Beyssac, E., Chanet, L. and Aiache, J.-M. (1998) In vitro permeation of progesterone from a gel through the shed skin of three different snake species. *Int. J. Pharm.*, 170 p. 151-156.
43. ปราณีต โอปณะโสภิต สุวรรณี พนมสุข ชนะเศรษฐ์ ง้าวหิรัญพัฒน์ ขวัญตา มีอิม จิตติมา สุรทานันท์ และ เจริญลักษณ์ ชนิกุล การพัฒนาและการประเมินผลมาทริกซ์พอลิเมอร์สำหรับระบบนำส่งยาไอโซชออบายต์ในเมตรทางผิวหนัง (2541) *วารสารไทยเภสัชสาร* 22(4) หน้า 125-136

6. Out put ที่ได้

นิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง คราบงู: ผิวหนังที่ลอกเป็นแบบชนิดใหม่ที่ใช้ในการประเมินระบบนำส่งยาทางผิวหนัง (Shed snake skin: a new model barrier for transdermal drug delivery systems evaluation) วารสารมหาวิทยาลัยศิลปากร ฉบับคณะเภสัชศาสตร์ ปี 2542 จำนวน 10 หน้า (กำลังอยู่ระหว่างการจัดพิมพ์)

บทความทางวิชาการที่กำลังอยู่ในขั้นตอนการเตรียมต้นฉบับ จำนวน 2 เรื่อง ไปต่อก

1. Esterase enzyme in shed snake skin (วารสารไทยเภสัชสาร คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)
2. Permeation of drug through shed snake skin: species difference (Journal of Controlled Release)

7. ภาคผนวก

สารเคมี

1. Antipyrine (2,3-Dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one), Lot 64H2502, 36H2520, Sigma Chemical Co.
2. Flurbiprofen ([±]-2-fluoro-α-methyl-4-biphenylacetic acid), Lot 115H0793, Sigma Chemical Co.
3. Isosorbide dinitrate Sigma Chemical Co.
4. Tetra-n-butylammonium Hydrogensulfate, Lot FHF01-LL, TCI
5. Ketoprofen (2-[3-Benzoylphenyl]propionic acid), Lot 25H0719, Sigma Chemical Co.
6. p-Hydroxybenzoic Acid Ethyl Ester (Ethyl paraben), Lot 125H0752, Sigma Chemical Co.
7. p-Hydroxybenzoic Acid Methyl Ester (Methyl paraben), Lot 125H0896, Sigma Chemical Co.
8. p-Nitrophenol, Code 249-21, Nacalai Tesque, Inc.
9. Nicotinic Acid, Code 243-26, Nacalai Tesque, Inc.
10. Acetonitrile (HPLC grade)
11. Phosphoric acid (HPLC grade)
12. Methanol (HPLC grade)
13. Ethanol (HPLC grade)

อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. Diffusion cell: side by side diffusion cell consisting of two half-cells with a water jacket connected to water bath (37°C)
Half-cell volume: 4.0 ml
Effective diffusion area: 0.75-0.78 cm²
2. HPLC Column 4.6 mm x 250 mm stainless steel column packed with Spherisorb ODS2-250A reverse phase 5 μm (Scitronic)
3. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)
 - Pump (Costa Metric 3000® solvent delivery system, Thermoseparation product, Florida, USA.)
 - UV Spectrophotometer detector (Spectro Monitor 3100® variable wavelength detector, Florida, USA.)
 - BDS, Barspec's Chromatography Data System Computer integrator (LDC Analytical CI 4100®)
4. Vertex mixer (Maxi Mix II, Thermolyne Sybron, USA.)
5. Water bath with thermostat (Julabo 12B, USA.)

ผิวหนังที่ลอกที่ใช้

ใช้สไลด์จากงูสายพันธุ์ต่างๆ 3 สายพันธุ์ ได้แก่

- 1) *Elaphe obsoleta* (Black rat snake งูพันธุ์ต่างประเทศ) ส่วนสัตว์พาต้า
- 2) *Naja kaouthia* (งูหัวไทย) อนุบาลงู สวนงู สถานเสาวภา สภากาชาดไทย
- 3) *Python molurus bivittatus* (งูหลาม) อนุบาลงู สวนงู สถานเสาวภา สภากาชาดไทย