

รหัสโครงการ RMU 4880011
ชื่อโครงการ การเปรียบเทียบกลไกการซึมผ่านผิวหนังของยาและกลไกการออกฤทธิ์ของสารเร่งการซึมผ่านผิวหนังในคราบงูสายพันธุ์ไทยและผิวหนังมนุษย์
ชื่อนักวิจัย รศ.ดร.ชนะเสรษฐ์ จ้าวศิริวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ ม.ศิลปากร
E-mail address tanasait@email.pharm.su.ac.th
ระยะเวลาโครงการ กรกฎาคม 2548-กรกฎาคม 2551 (3 ปี)

การวิจัยนี้ได้แบ่งการศึกษาเป็น 2 ส่วนคือ ส่วนแรกทำการศึกษากลไกการซึมผ่านผิวหนังและเมตาบอลิซึมของยาในคราบงู 3 สายพันธุ์คือ งูเห่า (*Naja kaouthia*) งูเหลือม (*Python molurus bivistatu*) และ งูหลาม (*Vipera russelli*) และผิวหนังมนุษย์ สำหรับการศึกษาการซึมผ่านศึกษาโดยวิธีในหลอดทดลองโดยใช้ตัวยา 16 ชนิดประกอบด้วยตัวยาที่ละลายน้ำดีจำนวน 8 ชนิด และตัวยาที่ละลายน้ำน้อยจำนวน 8 ชนิด ในกรณีการศึกษาการเมตาบอลิซึมจะใช้เมธิลนิโคตินเป็นต้นแบบ โดยทำการเปรียบเทียบพารามิเตอร์ที่เกี่ยวกับการซึมผ่านและคุณสมบัติทางสรีรวิทยาของผิวหนังทั้งสองชนิดเช่น ปริมาณน้ำ ปริมาณไขมันและความหนา จากการทดลองพบว่า สมบัติการซึมผ่านผิวหนังของตัวยาละลายน้ำน้อยมีค่าไม่แตกต่างกันมากระหว่างคราบงูและผิวหนังมนุษย์ (0.9-2.0 เท่า) ในขณะที่ สมบัติการซึมผ่านผิวหนังของตัวยาละลายน้ำดีของคราบงูมีค่าน้อยกว่าผิวหนังมนุษย์อย่างมาก (2.9-8.5 เท่า) ปริมาณไขมันและความหนาของคราบงูและผิวหนังมนุษย์ไม่แตกต่างกัน แต่ปริมาณน้ำที่เป็นองค์ประกอบในผิวหนังของคราบงูและผิวหนังมนุษย์แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบการซึมผ่านระหว่างสายพันธุ์พบว่าคราบงูหลาม คราบงูเหลือมแตกต่างจากคราบงูสายพันธุ์งูเห่า ในกรณีการศึกษาการเมตาบอลิซึมพบว่า การซึมผ่านของเมธิลนิโคตินผ่านคราบงูเห่า งูหลาม และงูเหลือมไม่มีความแตกต่างจากผิวหนังมนุษย์ แต่การเมตาบอลิซึมในคราบงูทุกสายพันธุ์มีความแตกต่างจากผิวหนังมนุษย์ นอกจากนี้เมื่อใช้งูเห่าไปใช้ในการทดสอบประสิทธิภาพการซึมผ่านผิวหนังของยามีลอกซิแคมในรูปแบบฟิล์มและนาโนไฟเบอร์พบว่า สามารถใช้เป็นเมมเบรนต้นแบบในการศึกษาที่มีประสิทธิภาพ ในการวิจัยส่วนที่ 2 ได้ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารเร่งการซึมผ่านผิวหนังในคราบงูสายพันธุ์ไทย และผิวหนังมนุษย์ศึกษาโดยใช้ยาดีโดโพรเฟนเป็นต้นแบบและใช้สารเร่งการซึมผ่าน 2 ชนิดคือ limonene และ limonene oxide การศึกษาพบว่าสารเร่งการซึมผ่านทั้ง 2 ชนิดสามารถเพิ่มการซึมผ่านของยาดีโดโพรเฟนทั้งในคราบงู 3 สายพันธุ์และผิวหนังมนุษย์ โดย limonene oxide (2.6 -4.1 เท่า) มีประสิทธิภาพสูงกว่า limonene (1.5 -2.1 เท่า) และไม่มีความแตกต่างของประสิทธิภาพการเพิ่มการซึมผ่านในคราบงูและผิวหนังมนุษย์ จากการศึกษาพบว่ากลไกการเพิ่มการซึมผ่านของสารกลุ่มนี้คือ การเพิ่มการแบ่งภาคของตัวยาในผิวหนังและการสกัดชั้นไขมันบางส่วนออกจากผิวหนัง จากผลการทดสอบทั้งหมดสามารถสรุปได้ว่าสามารถนำคราบงูสายพันธุ์ไทยมาทดสอบเป็นเมมเบรนต้นแบบในการศึกษาการซึมผ่านแทนผิวหนังมนุษย์ได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มยาที่ละลายน้ำน้อยได้

Project code: RMU 4880011

Project Title: Comparison of skin permeation mechanism of drugs and skin enhancement mechanism of enhancers in Thai shed snake skins and human skin

Investigator Assoc.Prof. Tanasait Ngawhirunpat, Fac.of Pharmacy, Silpakorn U.

E-mail address tanasait@email.pharm.su.ac.th

Project Period July 2005-July 2008 (3 years)

In this study ,the research was divided into 2 parts: First part, Comparison of skin permeation mechanism of drugs in three species of shed snake skin: *N.kaouthia*, *P.molurus bivistatu* and *V.russelli* and human skin. *In vitro* transdermal permeation of eight hydrophilic drugs and eight lipophilic drugs was performed in case of skin permeation study and methyl nicotinate was utilized in case of skin metabolism study. The permeation parameters and physiological characteristics of the skin, e.g. the water and lipid content, and the thickness of shed snake skin and human skin were evaluated and compared. In shed snake skin, the permeability coefficients (P) through the shed snake skin of lipophilic drugs were in the same range as those through the human skin (0.9-2.0-times); whereas those of hydrophilic drugs was remarkably lower (2.9 to 8.5-times). The thickness and lipid content of shed snake skin and human stratum corneum were not significantly different ($P > 0.05$), whereas the water content of shed snake skin was significantly lower than that of human stratum corneum ($P < 0.05$). In comparison of skin permeation among species of shed snake skin, The results showed that the skin permeability of *V. russelli* was similar to *P. bivistatus*, but different to *N. kaouthia*. In case of skin metabolism study, skin permeability of metabolism in different species of shed snake skin was similar compared with human, however, the skin metabolism of shed snake skin in all species was totally different to human skin. Moreover when using the shed snake skin of *N. kaouthia* to test a transdermal delivery system, the shed snake skin was found to be a good model membrane. Second part, skin enhancement mechanism of enhancers in Thai shed snake skins and human skin was studied. The model drug used was ketoprofen and the enhancer used was limonene and limonene oxide. Limonene and limonene oxide enhanced the skin permeation of ketoprofen in both three species of shed snake skin and human skin. Limonene oxide (ER = 2.6 -4.1 times) was more effective enhancers than limonene (ER = 1.5 -2.1 times). The enhancement of drug was from the partition of the drug in the skin and the extraction of some parts of lipid in the skin. The results suggested a potential use of shed snake skin as barrier membrane for lipophilic compounds *in vitro* percutaneous absorption studies.