T165116

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้คือศึกษาหาผลของตัวทำละลายที่ใช้ในทางเภสัชกรรมต่อการซึมผ่านของเอธิลนิโคติเนตและเมตาบอไลท์คือกรดนิโคตินิกผ่านผิวหนังหนู การศึกษาการซึมผ่านผิวหนังชนิด intact และ stripped ทำโดยใช้ผิวหนังขึงระหว่างอุปกรณ์ diffusion cell ชนิด side-by-side และทำการวัดปริมาณของเอธิลนิโคติเนตและกรดนิโคตินิกที่แพร่ผ่านผิวหนัง ฟลักซ์ของเอธิลนิโคติเนตจากเมธานอล เอธานอล โพรพานอล ไอโซโพรพิลไมริสเตท และไดเมธิลซัลฟอกไซด์มีค่าสูงกว่าค่าฟลักซ์ของเอธิลนิโคติเนตจากน้ำและฟอสเฟตบัฟเฟอร์ความเป็นกรดด่าง 7.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่ฟลักซ์ของเอธิลนิโคติเนตจากโพรพีลีน ไกลคอล น้ำมันแร่ และเอธิลโอลีเอตมีค่าต่ำกว่าค่าฟลักซ์ของเอธิลนิโคติเนตจากน้ำและฟอสเฟตบัฟเฟอร์ความเป็นกรดด่าง 7.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ไม่พบความแตกต่างระหว่างฟลักซ์ของเอธิลนิโคติเนตจากโพลีเอธิลีน ไกลคอล 400 และค่าฟลักซ์ของเอธิลนิโคติเนตจากน้ำและฟอสเฟตบัฟเฟอร์ความเป็นกรดด่าง 7.4 ค่าฟลักซ์ที่ได้ไม่มีความสัมพันธ์กับค่าขีดการละลายของเอธิลนิโคติเนต แสดงให้เห็นว่าค่าขีดการละลายที่สูงไม่ได้แสดงค่าการซึมผ่านของเอธิลนิโคติเนตที่สูงด้วย ฟลักซ์ของกรดนิโคตินิกและอัตราส่วนระหว่างฟลักซ์ของกรดนิโคตินิกและผลรวมของฟลักซ์ของกรดนิโคตินิกและเอธิลนิโคติเนตจากเมธานอล เอธานอล โพรพานอล และ ไดเมธิลซัลฟอกไซด์มีค่าต่ำกว่าฟลักซ์ของเอธิลนิโคติเนตจากตัวทำละลายอื่น ค่าฟลักซ์ของเอธิลนิโคติเนตในผิวหนังชนิด stripped มีค่าสูงกว่าค่าฟลักซ์ของเอธิลนิโคติเนตในผิวหนังชนิด intact อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกๆตัวทำละลาย ($P < 0.05$) แสดงว่าขั้นตอนการควบคุมการซึมผ่านผิวหนังของเอธิลนิโคติเนตคือชั้น สตราตัม คอร์เนียม เพื่อที่จะหากลไกของตัวทำละลายที่มีผลต่อฟลักซ์ของกรดนิโคตินิก ทำการศึกษาการไฮโดรไลซิสโดยใช้โฮโมจีเนตของผิวหนังและทำการหาค่าพารามิเตอร์ของไมเคลิสเมนเทน (V_{max} และ K_m) ของเอธิลนิโคติเนต ค่า V_{max} มีความสัมพันธ์กับผลของอัตราส่วนระหว่างฟลักซ์ของกรดนิโคตินิกและผลรวมของฟลักซ์ของกรดนิโคตินิกและเอธิลนิโคติเนตแสดงให้เห็นว่าการทำงานของเอนไซม์เอสเทอเรสในผิวหนังถูกยับยั้งโดยเมธานอล เอธานอล โพรพานอล และไดเมธิลซัลฟอกไซด์ อย่างไรก็ตามค่า V_{max} และ K_m ในตัวทำละลายอื่นๆมีค่าไม่แตกต่างจากน้ำและฟอสเฟตบัฟเฟอร์ความเป็นกรดด่าง 7.4 การวิจัยครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าความแตกต่างในการซึมผ่านผิวหนังของเอธิลนิโคตรริเนทในตัวทำละลายเกิดจากความแตกต่างของผลของตัวทำละลายต่อการทำงานของเอนไซม์เอสเทอเรสในผิวหนัง

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 corerelation 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, Vmax and Km 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.