

**PERMEABILITY OF BIOLOGICAL MEMBRANES TO
MODEL SOLUTES**

SAKCHAI AUychaipornlert

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY
(PHARMACEUTICS)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2004

ISBN 974-04-4782-1

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การซึมผ่านเมมเบรนชีวภาพของสารต้นแบบ (PERMEABILITY OF BIOLOGICAL MEMBRANES TO MODEL SOLUTES)

ศักดิ์ชัย อวยชัยพรเลิศ 4436823 PYPT/M

ภ.ม. (เภสัชการ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : พจวรรณ ลาวัณย์ประเสริฐ, Ph.D., ณรงค์ สาริสุต, Ph.D.

บทคัดย่อ

การทดสอบการซึมผ่านของสารเคมีทางผิวหนังโดยวิธีหลอดทดลองมักใช้แทนการศึกษาในมนุษย์ เนื่องจากข้อจำกัดในการทดลองในมนุษย์ เมมเบรนหลายชนิดจึงถูกเลือกนำมาศึกษาคุณสมบัติการซึมผ่าน สำหรับการศึกษานี้เมมเบรนชีวภาพ 3 ชนิด คือ ชั้นหนังกำพร้าของคน ผิวหนังหนู และ เยื่อเปลือกไข่ ถูกนำมาศึกษาคุณสมบัติต่างๆ ในการซึมผ่าน โดยใช้สารเคมีทั้ง 9 ชนิด คือ อะไซโคลเวีย อะซีโตฟีโนน เมทิลอะซีโตฟีโนน ไนโตรเบนซีน ไซลีนอล คลอโรครีซอล ฟีนอล โบรโมฟีนอล และ คลอโรฟีนอล เป็นสารต้นแบบ จากการศึกษาพบว่าสมการความสัมพันธ์ระหว่างค่าล็อกการิทึมของค่าคงที่การซึมผ่านกับค่าทางฟิสิกส์เคมีของสารต้นแบบ สามารถนำมาอธิบายขบวนการซึมผ่านของสารต้นแบบผ่านเมมเบรนชีวภาพทั้งสามชนิดได้ดี เมื่อค่าต่างๆ ของ ฟีนอล โบรโมฟีนอล และคลอโรฟีนอล ไม่ถูกนำมารวม พบว่าสารต้นแบบที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำสามารถซึมผ่านชั้นหนังกำพร้าของคนได้ดีกว่าสารต้นแบบที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ ในขณะที่พบผลตรงข้ามในการซึมผ่านผิวหนังหนู เนื่องจากชั้นหนังกำพร้าของคนประกอบด้วยไขมันเป็นส่วนใหญ่ ส่วนผิวหนังหนูมีส่วนประกอบของน้ำมากกว่า สำหรับเยื่อเปลือกไข่ไม่มีส่วนประกอบของไขมันและรูพรุนของเยื่อเปลือกไข่มีขนาดใหญ่มากกว่าโมเลกุลของสารต้นแบบ ดังนั้นการซึมผ่านของสารต้นแบบจึงขึ้นอยู่กับค่าโซลวาโตโครมิกของสาร แต่ไม่ขึ้นกับขนาดโมเลกุล การศึกษาการซึมผ่านโดยวิธีหลอดทดลองมักใช้ผิวหนังหนูที่ถูกตัดจากตัวหนูใหม่ๆ ซึ่งวิธีนี้อาจไม่สะดวกในการปฏิบัติ ดังนั้นจึงศึกษาผลของสภาวะต่างๆ ในการเก็บรักษาผิวหนังหนู จากการศึกษาวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธีครัสคาล-วาลลิส พบว่าการซึมผ่านของอะซีโครเวียและอะซีโตฟีโนน ในแต่ละกลุ่มของผิวหนังหนูที่จุ่มในสารละลายสามชนิด และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 13-15 วัน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มควบคุม ทั้งสภาวะที่เก็บรักษาและระหว่างเพศ ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 นอกจากนี้การศึกษาผลของสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านและตัวทำลายต่อการซึมผ่านของอะไซโคลเวียผ่านชั้นหนังกำพร้าของคน พบว่า 50%v/v เอทานอล/น้ำ สามารถเพิ่มการซึมผ่านอะซีโครเวียได้ และพบว่า 4%w/v เมนทอลใน 50%v/v เอทานอล/น้ำ สามารถเพิ่มการซึมผ่านอะไซโครเวียได้สูงสุด มากกว่าสารเพิ่มการซึมผ่านทั้งสี่ชนิดคือ 0.075%w/v แคปซัยซิน 0.075%w/v โนนีวามายด์ 4%w/v เมทิลซาลิไซเลต และ 10%w/v ทวิน 80

147 หน้า ISBN 974-04-4782-1

PERMEABILITY OF BIOLOGICAL MEMBRANES TO MODEL SOLUTES

SAKCHAI AUYYAIPORNERT 4436823 PYPT/M

M.Sc. in Pharm. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISOR : POJAWON LAWANPRASERT, Ph.D.,
NARONG SARISUTA, Ph.D.

ABSTRACT

An *in vitro* permeation experiment was performed instead of an *in vivo* experiment which has limitations. Various types of membranes have been investigated. In this study, the permeability properties of the biological membrane, i.e., human epidermis, full-thickness rat skin, and egg shell membrane, were studied. Acyclovir, acetophenone, 4-methylacetophenone, nitrobenzene, 3,4-xyleneol, chlorocresol, phenol, 4-bromophenol, and 4-chlorophenol were used as model solutes. It was found that the regression equation between $\log k_p$ and some physicochemical parameters of solutes could be used to explain the permeation process of model solutes through these membranes when phenol, 4-bromophenol, and 4-chlorophenol were excluded. Lipophilic solute could permeate through human epidermis (stratum corneum), which is composed mainly of lipid, more than hydrophilic solutes, while, this relationship was observed conversely in full-thickness rat skin which is more aqueous than stratum corneum. As egg shell membrane is not composed of lipid and its pore size is larger than the molecular size of model solutes, permeation of these solutes depends mainly on solvatochromic parameters and is not affected by molecular volume. Rat skin was usually used in most of the *in vitro* experiments. This practice is inconvenient so the effect of treatment and storage conditions on barrier functions of rat skin was studied. The Kruskal-Wallis statistical analysis showed that k_p of acyclovir and acetophenone diffusing through three rat skin groups pretreated differently, at -20°C for 13-15 days, were not different from control groups and no difference was found between sex (p -value > 0.05). The effect of enhancers and vehicles on percutaneous absorption of acyclovir was also studied. It was found that 50%v/v ethanol/water could enhance permeation of acyclovir through human epidermis. 4% w/v *L*-menthol in 50%v/v ethanol/water showed superior permeability enhancement over the other four enhancers, i.e., 0.075%w/v capsaicin, 0.075%w/v nonivamide, 4%w/v methyl salicylate, and 10%w/v tween 80.

KEY WORDS : BIOLOGICAL MEMBRANE/ PERMEABILITY/ ACYCLOVIR/
ACTOPHENONE/ METHYLACETOPHENONE/ NITROBENZENE/
XYLENOL/ CHLOROCRESOL/ PHENOL/ BROMOPHENOL/
CHLOROPHENOL/ CAPSAICIN/ NONIVAMIDE/ MENTHOL/
TWEEN 80/ METHYL SALICYLATE/ PHOSPHATE BUFFER/
NORMAL SALINE/ GLYCERINE

147 pp. ISBN 974-04-4782-1