

การดูดซึมยาทางผิวหนัง

พิชิต สุวรรณประกร*
รุจิเลขา เจียรไพศาลเจริญ**

Suvanprakorn P, Chearapisanjareon R. Percutaneous absorption of drug. Chula Med J 1982 Sep ; 26 (5) : 435-447

There are potentially three distinct routes of penetration through the stratum corneum, the follicular regions, the sweat ducts and the unbroken stratum corneum in between. The rate of penetration through stratum corneum depends on several factors such as physiological skin factor, physiochemical properties of drug, vehicle, pH and drug concentration

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ไลออนส์สัปรรณหงษ์คลินิก 68 ซอยศูนย์การค้าราชประสงค์, ถนนราชดำริ, ปทุมวัน

ความรู้เรื่องการดูดซึมยาทางผิวหนัง จะทำให้แพทย์ทราบหลักการในการใช้ยาทาผิวหนังอย่างถูกต้อง ประหยัด และปลอดภัย นอกจากนี้ยังเป็นพื้นฐานในการทดลองค้นคว้าหาผลิตภัณฑ์ที่มีคุณค่ายิ่งขึ้น หรือเป็นแนวทางทดสอบคุณภาพของยาทาผิวหนังโดยการวิจัยทางคลินิก

การทายาทางผิวหนังนั้น จะมีทางดูดซึมที่อาจเป็นไปได้ 3 ทางด้วยกัน คือ

1. ทางขุมขน (follicle)
2. ทางท่อเหงื่อ (sweat duct)
3. ทางผิวหนังปกติ (unbroken stratum corneum)

ทางเข้าที่สำคัญระหว่าง 3 ทางนี้ พบว่าทางท่อเหงื่อ เป็นเพียงส่วนน้อยเท่านั้น (1,2) ถึงแม้จะพบว่ามีสารต่าง ๆ ซึ่งทาลงที่ผิวหนัง จะเข้าไปในต่อม (glands) ได้ แต่ไม่พบว่าผ่านเข้าไปถึง dermis ฉะนั้นทางที่เหลืออยู่ก็ได้แต่ทางขุมขน และ stratum corneum สารบางอย่างอาจเข้าไปทางหนึ่งมากกว่าอีกทางหนึ่งได้ แต่โดยทั่วไป stratum corneum จะเป็นทางที่สำคัญ เพราะมีผิวหนังมากกว่ารูขุมขน 100 ถึง 1000 เท่า แต่เนื่องจากสารที่เข้าไปในรูขุมขนได้ง่าย และดูดซึมได้เร็วกว่า จึงเชื่อกันว่าทางนี้เป็นทางลัด (shunt) ซึ่งเป็น การผ่านเข้าชั่วคราว หรือสำหรับสารที่มี

โมเลกุลใหญ่ เช่นสารพวก คอรัทีโคสเตอรอยด์ มีทางนี้เป็นทางเข้าที่สำคัญ ส่วนพวกโมเลกุลเล็ก ๆ และ non electrolyte transport จะเกิดขึ้น โดยผ่านทาง stratum corneum โดย passive diffusion⁽³⁾

สารที่ดูดซึมเข้าทางผิวหนังปกติ เติมเชื่อว่าผ่านลงไป ในระหว่างเซลล์ แต่ปัจจุบันเชื่อว่า จะเข้าโดยผ่านผนังของเซลล์เข้าไป สารที่เป็น polar จะผ่านเข้าไปทางน้ำซึ่งอยู่ที่ผิวหน้า ด้านนอกของ protein filament ส่วนพวก nonpolar จะผ่านโดยการละลาย และแผ่กระจายเข้าทาง nonaqueous matrix ซึ่งอยู่ระหว่าง protein filament การทำให้เกิดแรงกระตุ้น (activation energy) ของการแผ่กระจายของพวก polar จะมากกว่าพวก nonpolar

การแผ่กระจายผ่านเข้าทาง stratum corneum ได้น้อยหรือมาก เร็วหรือช้าขึ้นอยู่กับ.-

1. ปัจจัยทางสรีรสภาพของผิวหนัง (Physiological skin factor)
2. คุณสมบัติสรีรเคมี (Physiochemical properties)
3. vehicle
4. ภาวะ กรดต่าง
5. ความเข้มข้นของยา

1. บั๊จยัทางสรุรสภาพของผิวหนั

เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่า stratum corneum เป็น impermeable หรือ semipermeable membrane แต่ที่ไขมัน (surface lipid) ที่อยู่บนผิวหนัมีผลน้อยมากต่อการต้านทาน⁽⁴⁾ และบ่อกันสารเคมีให้ออกและเข้า^(5,6) ได้มีการทดลองพบว่าส่วนสำคัญที่ทำให้ stratum เป็นส่วนบ่อกัน (barrier) ได้แก่ keratin phospholipid complex^(7,8,9,10,11) และ stratum corneum เป็น semipermeable membrane โดยยอมให้สารซึ่งละลายในไขมันผ่านได้ดีกว่าน้ำและอิเล็กโทรไลต์ โดยการ penetrate นี้ เป็น passive diffusion⁽¹²⁾ ซึ่งมีขีดกำจัต คือสารแต่ละอย่างก็มีคุณสมบัติ penetrate ด้วยอัตราต่าง ๆ กัน โดยมีผนังของเซลล์เป็นตัวควบคุม⁽¹³⁾ นั่นคือสารแต่ละตัวก็มีค่าคงที่ของการแผ่กระจาย (diffusion constant) ต่างกัน แต่ก่อนที่จะเกิดการดูดซึมด้วยอัตราคงที่ นั้น จะมี lag period ซึ่งเป็นช่วงคราวช่วงเวลาขึ้นกับการ penetration ทางรูขุมขน

จากการทดลองโดย stripping พบว่า 40-50% ของชั้นในสุดของ stratum corneum เป็นด่านบ่อกันสำคัญ⁽¹⁴⁾ ดังกราฟ 1 (14) ส่วนชั้นนอกสุดเป็นตัวทำให้เกิด lag period ก่อนจะเกิดการดูดซึมคงที่ stratum corneum เป็นทางเอกของการ penetration ของสารพวก

ไม่ใช่อิเล็กโทรไลต์ โมเลกุลเล็ก ๆ เมื่อสารผ่าน stratum corneum แล้วก็จะผ่าน เนื้อเยื่อมีชีวิต (viable tissue) แล้วเข้ากระแสโลหิต ฉะนั้นถ้ามีการเปลี่ยนแปลงของทั้ง stratum corneum, epidermis และ dermis ก็อาจทำให้การแผ่กระจายเปลี่ยนแปลงไปด้วย จึงต้องคำนึงถึงองค์ประกอบต่าง ๆ ดังนี้.-

1. สภาพของผิวหนั
2. อายุผิวหนั
3. การมีโลหิตไหลวนเพิ่มขึ้น
4. ตำแหน่งของผิวหนั
5. ความแตกต่างของสัตัวแต่ละชนิด (species variation)
6. Hydration
7. อุณหภูมิ

1. สภาพของผิวหนั

โดยปกติชั้น ไฮโดรคอร์ติโซน จะถูกดูดซึมเพียง 1-2% แต่ถ้ามีความผิดปกติของ horny layer การดูดซึมจะเพิ่มขึ้น พบว่า 78-90% จะถูกดูดซึมในผิวหนัที่ถูกลอกด้วย cellophane tape (stripped skin)⁽¹⁵⁾ นอกจากนี้โรคของผิวหนัต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดความผิดปกติของ horny layer ก็จะมีผลทำให้การดูดซึมผ่านทางผิวได้เพิ่มขึ้นด้วย^(2,16,17,18) นอกจากนี้สารเคมีบางอย่าง โดยเฉพาะพวกตัวทำละลายก็มีผลให้ความต้าน-

ทานของ barrier ลดลง^(19,20,21,22) การแตกแยกของ stratum corneum เช่น การแตกแยกทาง mechanical (mechanical disruption) โดยไม่มีเลือดออกก็ทำให้การแผ่กระจายผ่าน epidermis ได้เพิ่มขึ้น นอกจากนี้โรคบางโรคที่ทำให้เกิดการยืตเห็นยวของ stratum corneum เสียไป ก็จะทำให้การแผ่กระจายเพิ่มขึ้นด้วย Scott⁽¹⁸⁾ ได้รายงานว่ Zinc chloride, ammonium mercuric chloride ผ่านบริเวณของ psoriasis ได้เพิ่มขึ้นรวมทั้ง testosterone ด้วย

2. อายุของผิวหนัง

พบว่า ทารกในครรภ์ และผิวหนังทารกมี permeability สูงกว่าในผู้ใหญ่และมีรายงานว่า ในเด็กทารกทาสเตอรอยด์เฉพาะที่ จะถูกดูดซึมได้เร็วกว่าในผู้ใหญ่^(23, 24) ในคนแก่ผิวหนัง ก็มี permeability สูงกว่าในคนวัยหนุ่มสาว⁽²⁵⁾

3. การมีโลหิตไหลวนเพิ่มขึ้น

ถ้าการไหลของเลือดใน dermis เพิ่มขึ้นสารที่ผ่านจาก epidermis มาแล้วก็เข้ากระแสโลหิตได้เร็วขึ้น การ clearance ก็เร็วขึ้น แต่การดูดซึมผ่าน epidermis จะเร็วขึ้นใหม่พิสูจน์ไม่ได้ ถ้าพิจารณาตามเหตุผลแล้วควรจะเพิ่มขึ้นเพราะทำให้แรงดันจาก dermis ลดลง

นอกจากนี้ จากการทดลองทำให้เกิดการตีบของเส้นโลหิต (vasoconstriction test) พบว่าการดูดซึมลดลง ก็ยิ่งสนับสนุน⁽³⁾

4. ตำแหน่งของผิวหนัง

มีการศึกษาน้อยมาก และยังเป็นที่ยกเถียงกันอยู่ สารแต่ละอย่างก็มีความแตกต่างกันที่เชื่อมกันโดยทั่ว ๆ ไป คือบริเวณการดูดซึมที่ดีที่สุดได้แก่หลังหู และที่เลวที่สุดได้แก่ ฝ่าเท้า ผู้ทดลอง⁽²⁸⁾ ได้สรุปว่าขึ้นกับความหนาบางของ barrier คือ stratum corneum โดยที่ถ้าเอา stratum corneum หนาเท่า ๆ กัน จากฝ่าเท้ากับต้นแขน พบว่ามีความต้านต่อการ penetration ได้เท่า ๆ กัน และพบว่า การดูดซึม นับจากเลวไปหาดี เรียงตามลำดับได้ดังนี้ ฝ่าเท้า ด้านหน้าของต้นแขน อึ่งเท้านั่งศีรษะ น่อง ถุงอ้นทะ ด้านหลังหู⁽²⁷⁾

5. ความแตกต่างของสัตว์แต่ละชนิด

นอกจากผิวหนังของคนและสัตว์ต่างกันในแง่ที่ อาจมี appendigeal opening และ stratum corneum ก็มี barrier ไม่เท่ากัน ถ้าเรียงลำดับพบว่า กระต่ายมี permeability ได้มากกว่าหนู หนูมากกว่าหนูตะเภา ซึ่งมากกว่าคน⁽²⁸⁾

6. Hydration

Hydration นับว่าเป็นองค์ประกอบที่สำคัญที่สุดอย่างหนึ่งเกี่ยวกับการ penetration

โดยเพิ่มอัตราของการ penetration ให้กับสารทุกชนิด การ hydrate นั้น น้ำอาจมาจากภายนอกหรือจากเหงื่อ หรือจากการ occlusion ก็ได้ ปกติ horny layer จะมีส่วนประกอบของน้ำประมาณ 5-15% แต่จากการ occlude ทำให้เพิ่มขึ้นเป็น 50% ได้ และ permeability เพิ่มขึ้นถึง 4-5 เท่า McKenzie Stoughton⁽²⁹⁾ พบว่า penetration ของ steroid จะเพิ่มขึ้นถึง 100 เท่า โดยการ occlude หรือการ hydrate skin นอกจากนี้ Vicker⁽³⁰⁾ ยังรายงานว่าการ occlusion ไม่เพียงแต่จะเพิ่ม penetration ขึ้น แต่ยังเพิ่ม reservoir ด้วย กลไกของการเกิดเช่นนี้ Shelmire⁽³¹⁾ ได้สันนิษฐานว่าเกิดจากการทำให้รูกว้างขึ้นโดยการแยกของ lipid กับ protein นอกจากนี้ยังทำให้สัมประสิทธิ์การแพร่กระจาย (diffusion coefficient) และสัมประสิทธิ์ของการกระตุ้น (activity coefficient) ของสารที่จะผ่านเข้าไปเพิ่มขึ้นด้วย

7. อุณหภูมิ

พบว่าอุณหภูมิมีส่วนช่วยเพิ่ม penetration ด้วย (8) ดังกราฟ 2 (14) นอกจากนี้แล้ว ทั้งอุณหภูมิและ hydration มีส่วนเพิ่ม reservoir ของสารใน stratum corneum

2. คุณสมบัติสรีรเคมีของยา

สำหรับในแง่ของตัวสารเคมีเอง โดยทั่วไป การ penetration จะเกิดขึ้นมากขึ้นขึ้นอยู่กับกฎทั่ว ๆ ไปดังนี้—

1. โมเลกุลผ่านได้ง่ายกว่าไอออน
2. โมเลกุลเล็ก ๆ ผ่านได้ง่ายกว่าโมเลกุลใหญ่
3. ก๊าซและโมเลกุลที่ระเหยง่ายผ่านได้ง่ายกว่าพวกโมเลกุลที่ระเหยยาก ในกรณีที่สารสัมผัสกับ
4. การละลาย สารที่ละลายได้ทั้งในไขมัน หรือตัวทำละลายไขมัน และน้ำผ่านได้ง่ายกว่าสารที่ละลายได้เฉพาะน้ำหรือไขมัน หรือตัวทำละลายไขมัน โดยดูค่า partition coefficient ว่า ถ้าใกล้กับ 1-2 แสดงว่าผ่านได้ดีที่สุด เช่น betamethasone valerate นั้น แรงกว่าอนุพันธ์อื่น ๆ ของมัน ก็เพราะว่าเป็นตัวที่มีค่าสัมประสิทธิ์การละลายไขมันและน้ำสมดุลที่สุด (32) ดังกราฟ 3 (14)

3. Vehicle

เคมีที่เรวมกันก็ถึง vehicle เฉพาะในแง่ของการอยู่ร่วมกันได้ (compatibility) ความคงตัว และรูปลักษณะ มากกว่าที่จะคิดว่ามันอาจทำให้ยาดูดซึมดีขึ้นหรือลดลง มีหลักฐานหลายประการที่แสดงว่า vehicle นี้ มีอิทธิพลต่อการดูดซึมของยาด้วย (33,34,35,36,37,38) โดย vehicle เอง จะมีผลทั้งช่วยให้

ยาเข้าทางรูขุมขนเพิ่มขึ้น และยังอาจช่วยเพิ่มให้ยาเข้าทาง transepidermal ด้วย แต่จะต้องพิจารณาผลของ vehicle ต่อทางลัด

ผลของ vehicle ต่อ transepidermal

โดยปกติถ้าเป็นสารละลายในน้ำหรือไขมันอย่างเดียว องค์ประกอบของ vehicle ก็เป็นเพียงผลตรงไปตรงมา ถ้าเป็น vehicle ที่มีสารประกอบหลายอย่างก็ยิ่งยุ่งยากมากขึ้น เช่น เป็นครีม เป็น hydrophilic ointment เป็นต้น ฉะนั้นเราต้องคำนึงถึง.-

1. Physiochemical relation ของ penetrant ต่อ vehicle

2. ภาวะกรดต่าง
3. ตัวทำละลาย
4. ขนาดของอนุภาค
5. ความเข้มข้น
6. ชนิดของ vehicle
7. Sorption promotor

1. Physiochemical relation มีผลต่อการแผ่กระจาย โดยที่ penetrant จะจับ vehicle (ตัวทำละลายและส่วนประกอบใน vehicle) ได้แน่นมากน้อยแค่ไหน ถ้าจับกันแน่นมาก ก็มีการแผ่กระจายได้น้อย⁽⁸⁾ นอกจากนั้น vehicle ต้องคำนึงถึง thermodynamic activity ด้วย คือถ้าทำให้ activity สูงเท่าไร

ก็ทำให้ penetrant ถูกผลักออกมาจาก vehicle ได้มากขึ้นเท่านั้น

2. ภาวะกรดต่างเป็นส่วนสำคัญอย่างหนึ่ง physiochemical relationship ของ penetrant ต่อ vehicle ที่สำคัญได้แก่การละลายของ penetrant ใน external phase ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงด้วย pH ถ้าสารที่เป็นกรดก็จะละลายได้ดีใน pH ต่ำ ในทางตรงกันข้ามสารที่เป็นด่างก็จะละลายได้ดีใน pH สูง

3. ตัวทำละลาย ใน vehicle ที่ดีควรให้ penetrant ละลายได้พอดีที่ทำให้เกิด biologic effect อันเป็นผลต่อ vehicle ต่อ stratum corneum partition coefficient คือทำให้ละลายไปใน horny layer ได้มากกว่า vehicle เท่าไร diffusion ก็มากขึ้นด้วยเช่น dimethylsulfoxide⁽²¹⁾ แต่บางครั้ง penetrant ที่มีโมเลกุลใหญ่ เช่นสเตอรอยด์ก็ต้องการตัวทำละลายที่ช่วยให้เข้าทางรูขุมขนได้ดีขึ้น เช่น propylene glycol ร่วมกับ surfactant จะเป็นตัวช่วย penetration ของการผ่านทางรูขุมขนนับเป็นตัวทำละลายที่ดีสำหรับ fluorouracil fluorocinolone acetone^(39,40) betamethasone valerate⁽³⁸⁾ fluorometholone, fluocinonide และ beclomethasone dipropionate แต่ Feldmann⁽⁴¹⁾ พบว่าไม่ได้ช่วยเกี่ยวกับการ penetration ของไฮโดรคอร์ติโซน Ost-

rengé⁽²⁴⁾ พบว่าการที่ propylene glycol ที่มี ความเข้มข้นถึง 50 % ใน vehicle ช่วยลด barrier ได้ด้วย นอกจากนี้เป็นที่เชื่อกันว่า การที่ propylene glycol จะช่วยเพิ่ม penetration ได้นั้นขึ้นกับความแตกต่างของการละลาย ของยา ยาจะ penetration ได้เต็มที่ก็ต่อเมื่อ ยานั้นมีปริมาณการละลายได้สูงสุด ถ้าปริมาณ การละลายต่ำกว่าระดับนี้ affinity ของยากับ ตัวทำละลายจะมีมากกว่า affinity ของผิวหนัง ฉะนั้นใน vehicle ที่ใส่ตัวทำละลายมากเกินไป ก็จะลดการ penetration ของยา⁽³⁾

จากการเปรียบเทียบของตัวทำละลาย ต่าง ๆ ต่อ fluocinolone โดยใช้ ethanol เป็น มาตรฐาน พบว่า dimethyl sulfoxide ช่วย ได้มากที่สุด รองลงมาได้แก่ propylene glycol, tetrahydrofuryl alcohol, ethanol, alcohol และ polyethylene glycol^(40,39)

4. ขนาดของอนุภาค ถ้ายิ่งเล็กก็ยิ่งแผ่ กระจายได้ดี

5. ความเข้มข้น ดูเรื่องตัวทำละลาย และหลักของความเข้มข้นโดยทั่วไป^(8,25)

6. ชนิดของ vehicle พบว่าสเตอรอยด์ แต่ละตัวก็มีผลต่าง ๆ กัน เช่น betamethasone benzoate, penetration ได้ดีในสารรองพื้นที่เป็น petrolatum-propylene glycol หรือ petrolatum-isopropyl myristate ซึ่งเทียบ

แล้วดีกว่า polyethylene glycol ointment base⁽⁴³⁾ หรือ vehicle ที่มีแต่ propylene glycol อย่างเดียวหรือ plastibase หรือ petrolatum base แต่ fluocinolone acetonide penetrate ได้ดีที่สุดใน petrolatum base ตาม ด้วยโลชั่นและครีม แต่ถ้าเป็น propylene glycol บริสุทธิ์ จะระงับการ penetration⁽⁴⁴⁾ Poulsen⁽³⁸⁾ รายงานว่า fluocinolone จะ กระจายได้ดีที่สุด ถ้าสารรองพื้นซึ่งมี propylene glycol ปริมาณแค่เพียงพอจะให้ละลาย ได้หมด ส่วน betamethasone valerate ไม่ มีความแตกต่างระหว่างชนิดของสารรองพื้น ไม่ว่าจะเป็นครีมหรือน้ำมัน แต่ propylene glycol ในสารรองพื้นชนิดน้ำมันจะทำให้ penetration ได้เพิ่มขึ้น⁽³⁴⁾ โดยเชื่อว่าเป็น เพราะ propylene glycol พาสเตอรอยด์เข้าไป ด้วย จึงเชื่อกันว่าน้ำมันที่มี propylene glycol อยู่ด้วยนั้น นอกจากจะช่วย penetration ของ สเตอรอยด์แล้ว ยังพบว่าสารรองพื้น fatty alcohol propylene glycol นั้น ทำให้ยา penetration ได้ดีกว่าครีมทั่วไป โดยสาร รองพื้นนี้มีคุณสมบัติเป็นวุ้น (gel) แต่ดูเหมือน ครีม อย่างไรก็ตาม vehicle ที่มี humectant อยู่ จะกุดน้ำจาก stratum corneum ทำให้ penetration ลดลง ในทางตรงกันข้าม ถ้า occlude ให้น้ำมันอมไว้ก็จะเพิ่ม penetration⁽³⁾

7. Sorption promotor อาจทำได้โดย

1. Occlusion อาจทำได้โดยใช้ถุงพลาสติกหรือพวกแผ่น polyethylene
2. สารเคมีที่สามารถละลายเข้าไปในโครงสร้างของ barrier ได้ สารพวกนี้เราเรียกว่าตัวเร่งปฏิกิริยา (accelerant) สารนี้ทำให้ keratin บวม และทำให้สารที่จำเป็น (essential material) หลุดออกเป็นการลดแรงต้านทานของการดูดซึม ทำให้ permeability เพิ่มขึ้น⁽⁷⁾ ซึ่งอาจได้แก่ propylene glycol, surfactant, urea⁽⁴⁵⁾ dimethyl sulfoxide dimethyl formamide และ dimethyl acetonide
3. Surfactant โดยปกติ surfactant ที่ใช้ใน vehicle จะไม่ค่อยมีผลต่อการ penetration นัก ยกเว้นแต่ถ้ามาทำให้ epidermis มีการเปลี่ยนแปลงของ permeability ของน้ำ⁽⁴⁸⁾ ตัวที่สำคัญได้แก่ anionic surfactant ซึ่งได้แก่ sodium lauryl sulfate^(49,50,51)

โดยปกติผิวหนังจะบ่งกั้นการ penetration ของ surfactant ได้ดี แต่ก็พบว่า anionic เข้าไปได้มากกว่าเพื่อน รองลงมาได้แก่ cationic และ nonionic จะเข้าไปน้อยที่สุด penetration ของ fatty acid soap เปลี่ยนแปลงไปตาม pH⁽⁴⁶⁾ ยาต้านจุลชีพบางอย่างดูดซึมได้เพิ่มขึ้น ถ้าเพิ่ม surfactant นอกจากนี้ยังพบว่า sodium lauryl sulfate เพิ่ม penetration ของ

นิกเกิล ทำให้เกิดแพ้ได้บ่อย ปฏิกิริยาของ anionic เชื่อว่าทำให้มีการเปลี่ยนแปลง polar group ให้เข้าไปใน protein helix

ผลของ vehicle ต่อทางลัด

Vehicle นั้นมีผลต่อการดูดซึม ผ่านทางลัดมากกว่าทาง transepidermal vehicle มีผลต่อทางลัดมาก โดยอาศัยสารพวก wetting agent⁽³⁾

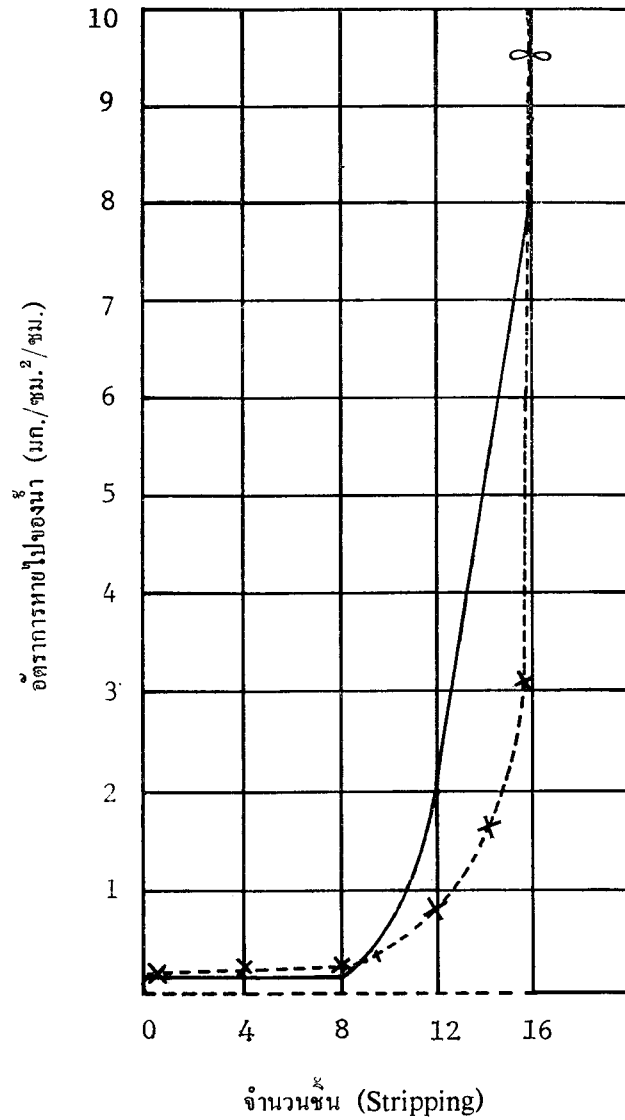
4. ภาวะกรดต่ำ ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องมากนัก ยกเว้นการละลายซึ่งกล่าวไว้แล้วในข้อ 3

5. ความเข้มข้นของยา

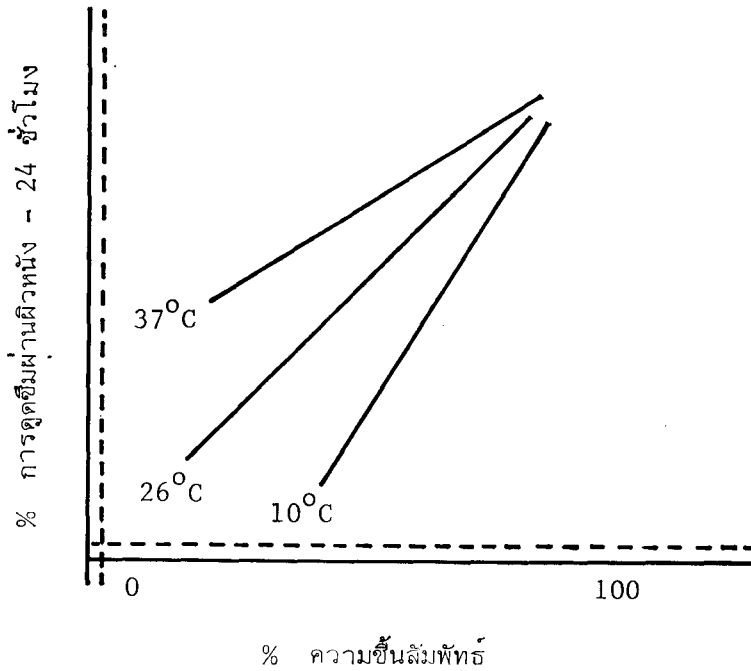
ปริมาณที่ดูดซึมเข้าผิวหนังต่อหนึ่งหน่วยของเวลาจะเพิ่มขึ้น ถ้าความเข้มข้นของยาใน vehicle เพิ่มขึ้น⁽⁵²⁾ แต่การเพิ่มความเข้มข้นก็จะมีขีดจำกัด คือจะมี plateau⁽⁵³⁾ แสดงว่า barrier ของผิวหนังนั้นมีได้อยู่ในอิทธิพลของแรงการแผ่กระจายเท่านั้น แต่มีขีดจำกัดของการผ่านของสารแต่ละอย่างด้วย แต่ก็มีสารบางตัวที่มีความเข้มข้นเพิ่มขึ้น กลับมีการดูดซึมน้อยลง ซึ่งได้แก่สารที่เป็น caustic agent

ระยะเวลาที่ยาสัมผัสกับผิวหนังและพื้นที่ผิวหนังก็มีความสำคัญในการแผ่กระจายเท่าๆ กับความสำคัญของความเข้มข้น⁽²⁸⁾

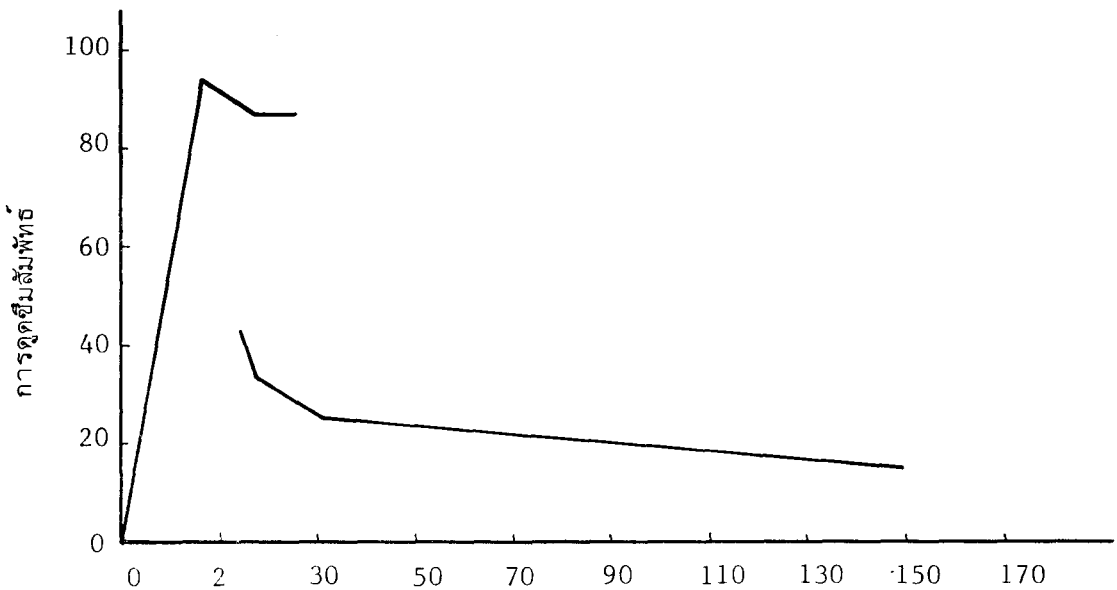
จะเห็น ได้ว่าการดูดซึมทางผิวหนังเป็นเรื่องที่น่าสนใจและน่าศึกษาอย่างยิ่ง แต่แพทย์



กราฟ 1 การเพิ่มขึ้นของ Water Flux โดยการ stripping stratum corneum ด้วย adhesive cellophane tape. (14)



กราฟ 2 อิทธิพลของอุณหภูมิและความเข้มข้นต่อการซึมผ่านของโซเดียมฟิวซิเดท (sodium fusidate) (14)



PARTITION

กราฟ 3 แสดงความสัมพันธ์เฉลี่ยระหว่างอัตราสัมพัทธ์ของการดูดซึมผ่านผิวหนังของสารต่าง ๆ กัน และ Partition Coefficient ระหว่างไขมันหรือตัวทำละลายไขมันและน้ำ (14)

น้อยรายจะมีความเข้าใจในเรื่องนี้อย่างลึกซึ้ง การแผ่กระจายผ่านเข้าทางผิวหนังจะได้มากน้อยเร็วหรือช้า ขึ้นอยู่กับองค์ประกอบใหญ่ ๆ 5 ข้อคือ ปัจจัยทางสรีรสภาพของผิวหนัง คุณสมบัติสรีรเคมี vehicle ภาวะกรดต่างและความ

เข้มข้นของยา แต่ละองค์ประกอบนั้นยังขึ้นอยู่กับสิ่งต่าง ๆ อีกหลายอย่างดังได้กล่าวมาแล้ว vehicle นับว่าเป็นองค์ประกอบที่มีบทบาทสำคัญมากอย่างหนึ่งของการดูดซึมทางผิวหนัง

เอกสารอ้างอิง

1. Malkinson FD and Rothman S., Handbuch der Haut and Geschlechts-krankheiten, A., Marchionini and Spier, Eds. Springer-verlag Berlin, Germany, 1971 ; 1 : 111
2. Malkinson FD. The epidermis. In Montagna W, Lobitz WX, eds. New York : Academic Press, 1964 : Chapter 21
3. Bernard I. Percutaneous absorption. J Pharm SC 1975 Nov ; 64 (6) : 901-924
4. Winkelmann RK. The relationship of the structure of the epidermis to percutaneous absorption. Br J Dermatol 1969 ; 81 suppl 4 : 11-22
5. Bettley FR et al Introduction to biology of skin. London : Blackwell Scientific Publishers. 1970
6. Tregear RT. Physical function of skin. London : Academic Press, 1966 : 1-52
7. Allenby AC, Creasy NH, Edgington AG et al Mechanism of action of accelerant on skin penetration. Br J Dermatol 1969 ; 81 suppl 4 : 47-55
8. Blank IH and Scheuplein RJ. Progress in the biological sciences in relation to dermatology 2. Cambridge : University. Press, 1964 : 245
9. Kligman AM et al The epidermis. New York : Montagna Academic Press, 1964 : 387-395
10. Monash S. Location of the superficial epithelial barrier to skin penetration. J Invest Dermatol 1957 ; 29 : 367-376
11. Scheuplein RJ. Mechanism of percutaneous absorption. I Routes of penetration and influence of solubility. J Invest Dermatol 1965 ; 45 : 334-346
12. Tregear RT. The permeability of skin to albumin dextrans and polyvinyl pyrrolidone. J Invest Dermatol 1966 ; 46 : 24-27
13. Scheuplein RJ. and Blank IH. Permeability of skin. Physiol Rev 1971 ; 51 : 702
14. Montagna W. et al Pharmacology and the skin Vol. 12. New York : Appleton-century-crofts, 1969 : 170, 172, 184
15. Malkinson FD. Studies on the percutaneous absorption of C¹⁴ labeled steroids by use of the gas-flow cell. J Invest Dermatol 1958 ; 31 : 19-28

16. Blank IH. Penetration of low-molecular weight alcohols into skin. *J Invest Dermatol* 1964 ; 43 : 415-420
17. Malkinson, F.D. and Rothman S. *Handbuch der Haut und Geschlechts-krankheiten* (J. Jadasohn, Ed.), Springer, Berlin) Germany 1963. 2 : 95
18. Scott A. The behavior of radioactive mercury and zinc after application to normal and abnormal skin. *Br J Dermatol* 1950 ; 71 : 181-189
19. Blank IH. Gould E and Theobald AB. The antiperspirant action of topically applied anti-cholinergics. *J Invest Dermatol* 1964 ; 42 : 363-377
20. Blank IH and Gould E. Penetration of anionic surfactants into skin. *J Invest Dermatol* 1961 ; 37 : 311-315
21. Stoughton RB and Fritsch W. Influence of dimethyl sulfoxide (DMSO). *Arch Dermatol* 1964 ; 90 : 512-517
22. Sweeney TM, Dowmer Am and Martoltsy AG. The effect of dimethyl sulfoxide on the epidermal water barriers. *J Invest Dermatol* 1966 ; 36 : 300-302
23. Feiwel M. Percutaneous absorption of topical steroids in children. *Br J Dermatol* 1969. 4 suppl 4 : 113-116
24. Feldmann RJ and Maibach HI. Absorption of some organic compound through the skin in man. *J Invest Dermatol* 1970 ; 54 : 300-404
25. Vickers CFH. et al *Modern trends in dermatology vol 3*. London : Butterworths, 1966 : 84-106
26. Marzulli FN. Barriers to skin penetration. *J Invest Dermatol* 1962 ; 39 : 389-393
27. Feldmann RJ and Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of C^{14} cortisol in man. *J Invest Dermatol* 1967 ; 48 : 181-183
28. Tregear RT. et al *Progress in the biological sciences in the relation to dermatology 2*. Cambridge : University Press, 1964 : 275
29. Mckenzie AW and Stoughton RB. Method of comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1962 ; 67 : 608-610
30. Vickers CFH. Existence of reservoir in the stratum corneum. *Arch Dermatol* 1963 ; 88 : 20-23
31. Shelmire JB. Factors determining the skin-drug-vehicle relationship. *J Invest Dermatol* 1960 ; 82 : 24-31
32. Mckenzie AW and Atkinson RM. Topical activities of betamethasone esters in man. *J Invest Dermatol* 1964 ; 89 : 741-746
33. Busse MJ, Hunt P. Less KA, et al Release of betamethasone derivatives from ointments in vivo and in vitro studies. *Br J Dermatol* 1969 ; 81 suppl 4 : 103-112
34. Fitzgerald LR. Cutaneous respiration in man. *Physiol Rev* 1957 ; 37 : 325-336
35. Hadgraft JW. Recent progress in the formulation of vehicles for topical applications. *Br J Dermatol* 1972 ; 87 : 386-390

36. Malkinson FD and Kerschbaum. Percutaneous absorption of C¹⁴ labeled triamcinolone acetonide. *Arch Dermatol* 1963 ; 88 : 427-439
37. Poulsen BJ. Drug design Ariens EJ, ed. New York: Academic Press, 1973 : 149
38. Sarkany I. Hadgraft JW, Caron GA and Barrett CW. The role of vehicles in the percutaneous absorption of corticosteroids. *Br J Dermatol* 1965 ; 77 : 569-575
39. Barrett CW, Hadgraft JW, Caron GA and Sarkany I. The effect of particle size and vehicle on the percutaneous absorption of fluocinolone acetonide. *Br J Dermatol* 1965 ; 77 : 567
40. Portnoy B. The effect of formulation on the clinical response to topical fluocinolone acetonide. *Br J Dermatol* 1965 ; 77 : 579-581
41. Feldmann RJ and Maibach HI. Percutaneous penetration of ¹⁴C hydrocortisone in man. *Dermatol* 1966 ; 94 : 649-651
42. Ostrenga J. Halepton J, Poutsen BJ et al Vehicle design for a new topical steroid fluocinonide. *J Invest Dermatol* 1971 ; 56 : 392-399
43. Pepler AF, Woodford R and Morrison JC. The influence of vehicle composition on the vasoconstrictor activity of betamethosone 17-benzoate. *Br J Dermatol* 1971 ; 85 : 171-176
44. Munro DD. The relationship between percutaneous absorption and stratum corneum retention. *Br. J Dermatol* 1969 ; 81 suppl 4, 4 : 92-97
45. Feldmann RJ and Maibach HI. Percutaneous penetration of hydrocortisone with urea. *Arch Dermatol* 1974 ; 109 : 58-59
46. Kligman AM. Topical pharmacology and toxicology of dimethyl sulfoxide ; Part I. *J Amer Med Assoc* 1965 ; 193 : 796-804
47. Reiss F. Percutaneous absorption. A critical and historical review. *Amer J Med Sci.* 1966 ; 25 : 588-602
48. Sprott WE. *Trans. ST Joh'n Hosp. Dermatol Soc.* 1965 ; 51 : 186-190
49. Bettley FR. The influence of detergents and surfactants on epidermal permeability. *Br J Dermatol* 1965 ; 77 : 98-100
50. Bettley FR. The irritant effect of soap in relation to epidermal permeability. *J Invest Dermatol* 1963 ; 75 : 113-116
51. Bettley FR. The influence of soap on the permeability of the epidermis. *J Invest Dermatol* 1961 ; 73 : 448-454
52. Maibach HI and Feldmann RJ. Effect of applied concentration on percutaneous absorption in man. *J Invest Dermatol* 1969 ; 52 : 382
53. Skog E and Walberg JE. A comparative investigation of the percutaneous absorption of metal compounds in the guinea-pig by means of the radioactive isotopes ⁵¹Cr, ⁵⁸Co, ⁶⁵Zn, ¹¹⁰Ag, ¹¹⁵Cd, ²⁰³Hg. *J Invest Dermatol* 1964 ; 43 : 187-192