ผลของเทอร์พีนต่อสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิล

Effect of Terpenes on Partition Coefficient of Minoxidil

เอื้อมพร มุลโส (Auemporn Mulso)* ดร.เอกพล ลิ้มพงษา (Dr.Ekapol Limpongsa)**,***
ดร.นภภัค ใจภักดี (Dr.Napaphak Jaipakdee)**,***

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของเทอร์พีน ได้แก่ ลิโมนีน เนโรลิดอล และ ซินีออล ต่อสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนแบบนอกกายของไมนอกซิดิล การศึกษาค่าการละลาย พบว่า ไมนอกซิดิลละลายในน้ำต่ำ ละลายได้ดีในเอทานอล การเติมเนโรลิดอลหรือลิโมนีน (5%) ไม่มีผลต่อค่าการละลาย ขณะที่การเติมซินีออล (5%) มีผลลดค่าการละลายลงต่ำกว่าการใช้เอทานอลเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาการสะสมและสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนโดยใช้ผิวหนังหูหมู พบว่า ปริมาณสะสมในผิวหนังมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของไมนอกซิดิลเพิ่มขึ้น ปริมาณการสะสมและสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลเปลี่ยนแปลงตามเวลาที่ศึกษา การใช้เทอร์พีนในเอทานอลมีผลให้ปริมาณสะสมและสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลมีค่าสูงกว่าการใช้เอทานอลเดี่ยวๆ เทอร์พีนต่างชนิดกันส่งผลต่อระยะเวลาในการสะสมและการแบ่งส่วนเข้าสู่ผิวหนังของไมนอกซิดิลที่ต่างกัน ผลเหล่านี้อาจเนื่องมาจากเทอร์พีนมีสมบัติการชอบไขมัน

ABSTRACT

The objective of this study was to investigate the effect of terpenes including limonene, nerolidol and cineole on the *in vitro* partition coefficients of minoxidil. The solubility study revealed that minoxidil was slightly soluble in water, but sparingly soluble in ethanol. Addition of 5% nerolidol or limonene had no effect on the solubility, while 5% cineole addition significantly lowered the solubility of minoxidil in ethanol. Skin deposition and partition coefficient study using pig ear skin showed that the skin deposition increased with minoxidil concentration. The skin deposition and partition coefficient values varied with time. Using terpene in ethanol increased skin deposition and partition coefficient of minoxidil as compared to those of using ethanol alone. Different terpene resulted in different time of deposition and partition into the skin. These results are probably due to the lipophilic properties of terpene.

คำสำคัญ: เทอร์พีน ไมนอกซิดิล สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วน

Keywords: Terpenes, Minoxidil, Partition coefficient

* *นักศึกษา หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาศาสตร์ความงามและสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น*

** *ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น*

*** *ศูนย์วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น*

บทนำ

ไมนอกซิดิล (Minoxidil) เป็นยาที่ได้รับการยอมรับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคผมร่วงจากฮอร์โมนในเพศชาย (Olsen et al., 2002; Sinclair, 2001) ไมนอกซิดิลเป็นยาที่ชอบไขมัน ละลายในน้ำได้น้อย เภสัชภัณฑ์ที่มีจำหน่ายจึงอยู่ในรูปของสารละลายซึ่งมีตัวทำละลายผสมระหว่างเอทานอล-พรอพิลีนไกลคอล-น้ำ เมื่อทาผิวหนังอาจเกิดการระเหยของเอทานอลอย่างรวดเร็ว มีโอกาสที่ไมนอกซิดิลจะเกิดการตกผลึกบนผิวหนังได้สูง ทำให้ไมนอกซิดิลซึมผ่านผิวหนังได้น้อย นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงอาการข้างเคียงจากการใช้เภสัชภัณฑ์ดังกล่าว ได้แก่ อาการคัน แดง ผิวแห้งและลอก จึงมีความพยายามในการพัฒนายาเตรียมรูปแบบต่างๆ สำหรับการใช้ไมนอกซิดิลเฉพาะที่ เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงและอาการข้างเคียงต่ำ

เทอร์พีน (Terpenes) เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านกลุ่มที่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังต่ำ ไม่เป็นพิษ มีความปลอดภัยสูง และมีประสิทธิภาพในการเพิ่มการซึมผ่านของยาหลายชนิด ทั้งยาที่มีคุณสมบัติชอบน้ำและยาที่ชอบไขมัน (El-Kattan et al., 2001; Ghafourian et al., 2004) เทอร์พีนที่ได้รับความสนใจศึกษาเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านของยาได้แก่ ลิโมนีน (limonene) เนโรลิดอล (nerolidol) และ ซินีออล (1,8-cineole) ความสามารถในการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านและการสะสมในผิวหนังของเทอร์พีนต่อยาจะขึ้นกับ สมบัติทางเคมี-กายภาพของเทอร์พีนและยา รวมถึงสมบัติของของเหลวตัวกลางหรือกระสายยา (vehicle) ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีของเทอร์พีนกับประสิทธิภาพในการเพิ่มการซึมผ่านของยาแสดงให้เห็นว่า เทอร์พีนที่มีความชอบไขมันสูง เช่น ลิโมนีนสามารถที่จะเพิ่มการซึมผ่านของยาที่ชอบไขมันได้ดี (William and Barry, 1991) ผลการศึกษาของ El-Kattan et al. (2001) พบว่า เนโรลิดอลซึ่งเป็น sesquiterpenes ที่มี log P 5.36 และ ลิโมนีนซึ่งเป็น monoterpenes ที่มี log P = 4.58 มีประสิทธิภาพเพิ่มการซึมผ่านของยาที่มีความมีขั้วแตกต่างกัน (nicardipine hydrochloride, hydrocortisone, carbamazepine และ tamoxifen) จะเห็นว่า การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของสารกลุ่มเทอร์พีนต่อการสะสมของยายังในมีอยู่จำกัด

วัตถุประสงค์การวิจัย

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของเทอร์พีนชนิดต่างๆ ต่อสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลแบบนอกกาย

วิธีการวิจัย

ตรวจสอบระบบการวิเคราะห์ที่เหมาะสมด้วยไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี (HPLC)

วิเคราะห์ปริมาณไมนอกซิดิลด้วย HPLC ที่ประกอบด้วย UV detector (model 1022 LC plus) pump (series 200 LC) และ Hypersil Gold C-18 column (250 × 4.6 mm, 5 μm; Thermo Electron Corporation, USA) ด้วย flow rate 1 mL/min และตรวจวัดด้วยยูวีที่ความยาวคลื่น 254 nm

Mobile phase ประกอบด้วย เมทานอล น้ำปราศจากไอออน และ acetic acid ในอัตราส่วน 750:250:10 โดยปริมาตร และมี docusate sodiam 3.0 กรัมต่อสารละลาย 1 ลิตร แล้วผสมให้เป็นเนื้อเดียวกัน หลังจากนั้นปรับพีเอชเป็น 3 ด้วย perchloric acid

การศึกษาค่าการละลายของไมนอกซิดิลในตัวทำละลายชนิดต่างๆ

โดยเติมผงไมนอกซิดิลปริมาณเกินพอในตัวทำละลายชนิดต่างๆ ได้แก่ เอทานอล, 5% ลิโมนีนในเอทานอล, 5% เนโรลิดอลในเอทานอล, 5% ซินีออลในเอทานอล และน้ำปราศจากไอออน, จากนั้นนำของผสมไป sonicate นาน 1 ชั่วโมง ก่อนเขย่าในหม้ออังไอน้ำชนิดเขย่าได้ (Digital Temperature Controller, Polyscience, PA) ที่อุณหภูมิ 32.0 ± 0.5 °C นาน 24

ชั่วโมง แล้วกรองของผสมผ่าน membrane filter (0.45 μm, 13 mm, Millipore filter, Millipore, MA) นำไปวิเคราะห์หาปริมาณไมนอกซิดิลโดยระบบ HPLC ตามรายละเอียดข้างต้น

การศึกษาผลของสารกลุ่มเทอร์พีนต่อสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนไมนอกซิดิลในผิวหนังแบบนอกกาย

ล้างหูหมูสดด้วยน้ำประปาและน้ำปราศจากไอออนตามลำดับ นำไปแช่ในน้ำอุณหภูมิ 60°C นาน 45 วินาที (Bhatia et al., 1997) แยกผิวหนังกำพร้า (intact epidermis) ให้มีความหนา 1,000 – 1,300 μm แล้วตัดเป็นชิ้นขนาด 12 cm^2 (4 x 3 cm^2)

เตรียมสารละลายไมนอกซิดิลในเอทานอล หรือสารละลายเทอร์พีน (ในเอทานอล) ความเข้มข้น 5% w/v ปริมาตร 50 mL แล้วนำไปเขย่าในหม้ออังไอน้ำชนิดเขย่าได้ (Digital Temperature Controller, Polyscience, PA) ที่อุณหภูมิ 32.0 ± 0.5 °C เป็นเวลา 1, 4 และ 10 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำผิวหนังออกมาจากสารละลาย กรองสารละลายไมนอกซิดิลผ่าน membrane filter (0.45 μm, 13 mm, Millipore filter, Millipore, MA) ล้างผิวหนังแต่ละด้านด้วยน้ำปราศจากไอออน 0.5 mL จำนวน 3 ครั้ง ตามด้วยเมทานอล 0.5 mL อีก 3 ครั้ง แล้วนำผิวหนังไปอบแห้งที่อุณหภูมิ 50 °C นาน 24 ชั่วโมง จากนั้นตัดผิวหนังแห้งเป็นชิ้นเล็กๆ ด้วยกรรไกร ก่อนสกัดไมนอกซิดิลออกจากผิวหนังด้วย 80% เมทานอล จำนวน 2 ครั้ง กรองสารละลายใสผ่าน membrane filter (0.45 μm, 13 mm, Millipore filter, Millipore, MA)

วิเคราะห์ปริมาณไมนอกซิดิลที่เหลืออยู่ในสารละลายและปริมาณที่สะสมในผิวหนังด้วยระบบ HPLC ตามรายละเอียดข้างต้น จากนั้นพล็อตโพรไฟล์การสะสม (deposition profile) ระหว่างปริมาณสะสมของไมนอกซิดิล (deposition quantity, Q_s) ต่อหน่วยพื้นที่ กับ เวลา (ชั่วโมง) และคำนวณค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วน (partition coefficient, K) ของไมนอกซิดิลจากตัวทำละลายชนิดต่างๆ ที่เวลา 1, 4 และ 10 ชั่วโมง

การวิเคราะห์ข้อมูล

- ความเข้มข้นสะสมในผิวหนัง (deposition concentration, C_s; μg/mL) คือ ปริมาณสะสม (Q_s) ต่อปริมาตรของผิวหนัง (mL)
- ปริมาตรของผิวหนัง (mL) คำนวณจาก พื้นที่การแพร่ (cm^2) คูณด้วย ความหนาของผิวหนัง (cm)
- สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของยาจากสารละลายไปสู่ผิวหนัง (partition coefficient, K) คำนวณจาก ความเข้มข้นสะสมในผิวหนัง (concentration in skin, C_s) และ ความเข้มข้นในสารละลายหรือกระสายยา (concentration in vehicle, C_v) ดังสมการที่ 1 (Kalia and Guy, 2001)

$$K = C_s / C_v \qquad (1)$$

เมื่อ C_s คือ ความเข้มข้นของไมนอกซิดิลในผิวหนัง และ C_v คือ ความเข้มข้นของไมนอกซิดิลใน เอทานอล หรือสารละลายเทอร์พีน (ในเอทานอล) ความเข้มข้น 5 % w/v

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ One-way ANOVA ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ที่ $p < 0.5$ ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ ((SPSS program for MS Windows, release 19, SPSS (Thailand) Co. Ltd., Bangkok, Thailand)

ผลการวิจัย

ระบบสำหรับวิเคราะห์ไมนอกซิดิล

การวิเคราะห์ปริมาณไมนอกซิดิลในการศึกษานี้ใช้ระบบ HPLC ที่ดัดแปลงจากวิธีที่ระบุใน USP ผลการตรวจสอบพบว่า Calibration curve ของสารละลายไมนอกซิดิลในช่วงความเข้มข้น 2.2-14.0 µg/mL แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับพื้นที่ใต้กราฟมีความเป็นเส้นตรงสูง ($R^2 > 0.99$)

ผลการวิเคราะห์ความเข้มข้นไมนอกซิดิลในช่วงความเข้มข้น 2.2-14.0 µg/mL เป็นเวลา 3 วัน พบว่า ความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้แต่ละวันมีค่าใกล้เคียงกัน ส่งผลให้ค่า relative standard deviations (%RSD) ของการวิเคราะห์ระหว่างวันต่ำกว่า 5% แสดงถึง ระบบการวิเคราะห์มีความแม่นยำและความน่าเชื่อถือ

ค่าการละลายของไมนอกซิดิล

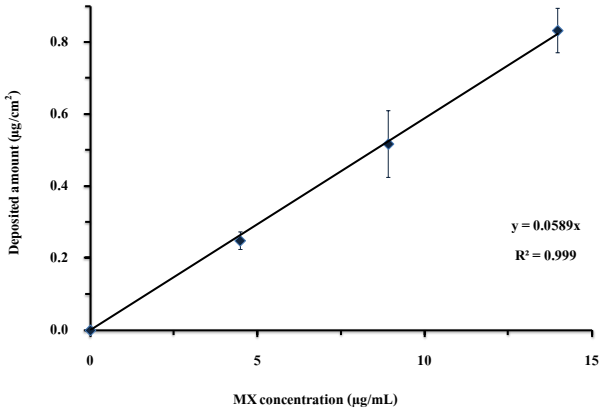
ผลการศึกษาค่าการละลายของไมนอกซิดิลในตัวทำละลาย (กระสายยา) ชนิดต่างๆ แสดงในตารางที่ 1 พบว่า ไมนอกซิดิลมีค่าการละลายในน้ำต่ำ แต่จะละลายได้ดีเมื่อใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลาย การเติมเนโรลิดอลและลิโมนีน (5%) ในเอทานอลไม่มีผลต่อค่าการละลายของไมนอกซิดิล ขณะที่การเติม ซินีออล (5%) ในเอทานอล ทำให้ค่าการละลายของไมนอกซิดิลมีค่าต่ำกว่าการใช้เอทานอลเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 1 ค่าการละลายของไมนอกซิดิลในตัวทำละลายชนิดต่างๆ ที่ 32° C (mean ± SD, n=3)

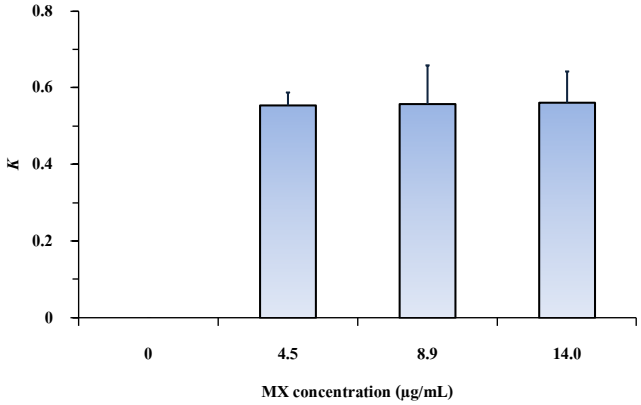
ตัวทำละลาย	ค่าการละลาย (mg/mL)
เอทานอล	23.68 ± 1.45
5% ลิโมนีน ในเอทานอล	23.92 ± 1.18
5% เนโรลิดอล ในเอทานอล	22.85 ± 1.29
5% ซินีออล ในเอทานอล	17.24 ± 0.52
น้ำปราศจากไอออน	3.00 ± 0.11

ผลของความเข้มข้นต่อปริมาณสะสมและสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลในผิวหนัง

ผลการศึกษาปริมาณสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนังหูหมู เมื่อใช้สารละลายไมนอกซิดิลความเข้มข้น 4.5 – 14.0 µg/mL ในเอทานอล เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่ 32 °C พบว่า ปริมาณสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนังมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของไมนอกซิดิลเพิ่มขึ้น และมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง ($R^2 = 0.999$) ดังแสดงในรูปที่ 1 ขณะที่สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลระหว่างกระสายยาเอทานอลกับผิวหนังเมื่อความเข้มข้นของไมนอกซิดิลเพิ่มขึ้น มีค่าไม่เปลี่ยนแปลง ($p > 0.05$) ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นในกระสายยาเอทานอลกับปริมาณสะสมในผิวหนังของไมนอกซิดิลที่เวลา 1 ชั่วโมง (mean ± SD, n=3)

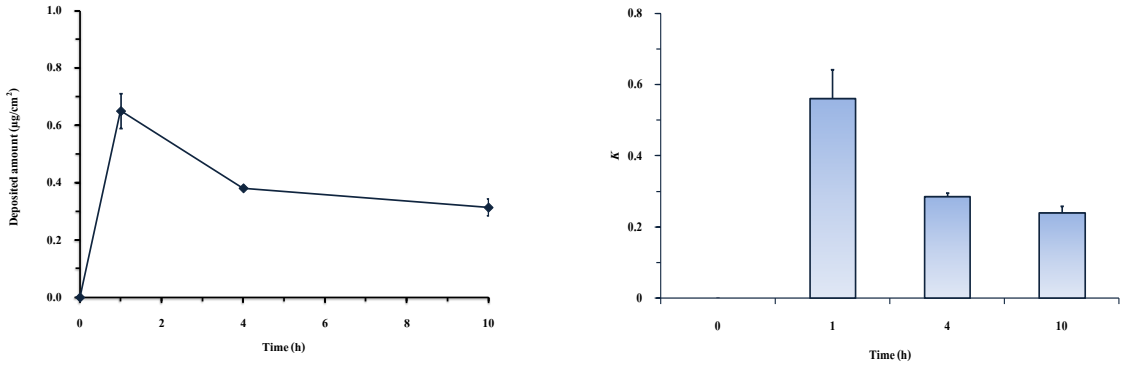


รูปที่ 2 ผลของความเข้มข้นในกระสายยาเอทานอลกับสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลที่เวลา 1 ชั่วโมง (mean ± SD, n=3)

ผลของเอทานอลและสารละลายเทอร์พีนในเอทานอลต่อปริมาณสะสมและสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนไมนอกซิดิลในผิวหนัง

ผลของเอทานอล

เมื่อทำการศึกษาปริมาณสะสม (ต่อพื้นที่) ของไมนอกซิดิลในผิวหนังหูหมูจากสารละลายไมนอกซิดิลความเข้มข้น 10 μg/mL ในเอทานอล เป็นเวลา 1 , 4, 10 ชั่วโมง ที่ 32 °C แล้วพล็อตโพรไฟล์การสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง (รูปที่ 3ก.) พบว่า ปริมาณสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนังจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและมีค่าสูงสุดที่เวลา 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะลดลงจนถึงเวลา 4 ชั่วโมง แล้วลดลงอย่างช้าๆ จนถึงเวลา 10 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลระหว่างกระสายยาเอทานอลกับผิวหนัง พบว่า ได้ผลคล้ายคลึงกับปริมาณสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง (รูปที่ 3ข.) สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนที่เวลา 1 ชั่วโมง มีค่ามากกว่าที่เวลา 4 และ 10 ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)



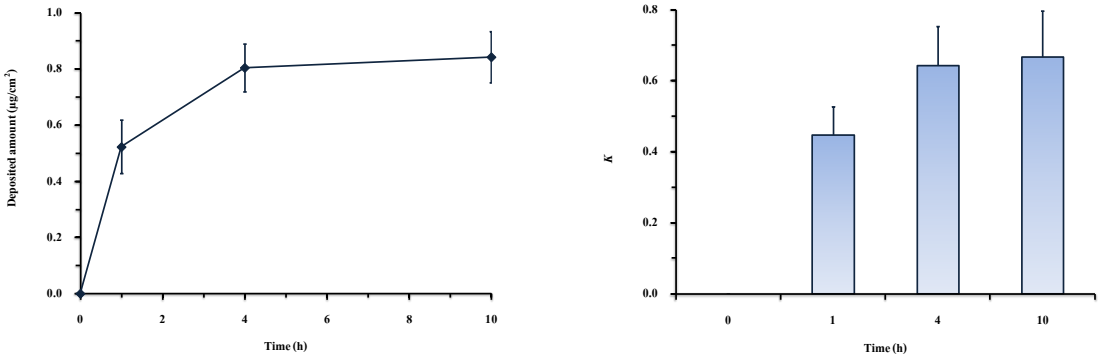
ก. โพรไฟล์การสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง ข. สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลที่เวลาต่างๆ

รูปที่ 3 ผลของกระสายยาเอทานอลต่อ ก. โพรไฟล์การสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง และ ข. สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลที่เวลาต่างๆ (mean ± SD, n=3)

ผลของสารละลายเทอร์พีน

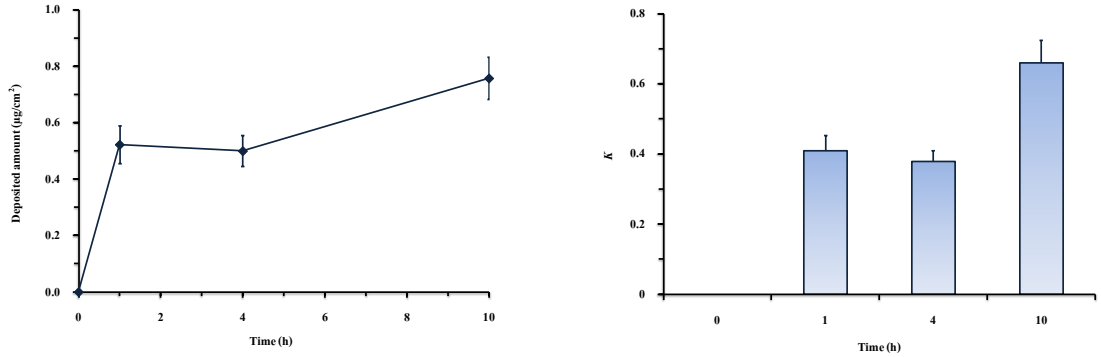
เมื่อทำการศึกษาปริมาณสะสม (ต่อพื้นที่) ของไมนอกซิดิลในผิวหนังหูหมูจากสารละลายไมนอกซิดิลความเข้มข้น 10 μg/mL ในสารละลายเทอร์พีน 3 ชนิด ได้แก่ ลิโมนีน เนโรลิดอล และซินีออล (ความเข้มข้น 5% ในเอทานอล) เป็นเวลา 1 , 4, 10 ชั่วโมง ที่ 32 °C แล้วพล็อตโพรไฟล์การสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง (รูปที่ 4ก. 5ก. และ 6ก. ตามลำดับ) พบว่า ปริมาณสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนังจากกระสายยา 5% เทอร์พีนในเอทานอลทั้ง 3 ชนิด จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจนถึงเวลา 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นปริมาณสะสมของไมนอกซิดิลจากกระสายยา 5% ลิโมนีนในเอทานอลจะเพิ่มขึ้นช้าๆ จนถึงเวลา 4 ชั่วโมง และไม่เปลี่ยนแปลงจนถึงเวลา 10 ชั่วโมง (รูปที่ 4ก.) ขณะที่ปริมาณสะสมของไมนอกซิดิลจากกระสายยา 5% เนโรลิดอล และ 5% ซินีออลในเอทานอลจะไม่เปลี่ยนแปลงจนถึงเวลา 4 ชั่วโมง และเพิ่มขึ้นช้าๆ จนถึงเวลา 10 ชั่วโมง (รูปที่ 5ก. และ 6ก. ตามลำดับ)

สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลจากกระสายยา 5% ลิโมนีนในเอทานอล ที่เวลา 1 ชั่วโมง จะมีค่าต่ำที่สุดและมีค่าต่ำกว่าที่เวลา 4 และ 10 ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) แต่ค่าดังกล่าวที่เวลา 4 และ 10 ชั่วโมง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05) (รูปที่ 4ข.) ขณะที่สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลจากกระสายยา 5% เนโรลิดอล และ 5% ซินีออลในเอทานอล ที่เวลา 1 และ 4 ชั่วโมง จะมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05) แต่จะมีค่าต่ำกว่าที่เวลา 10 ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) (รูปที่ 5ข. และ 6ข. ตามลำดับ)



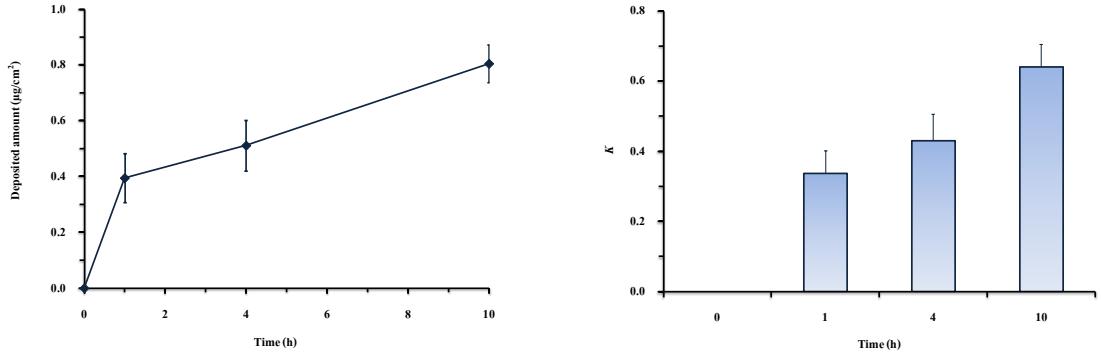
ก. โพรไฟล์การสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง ข. สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลที่เวลาต่างๆ

รูปที่ 4 ผลของกระสายยา 5% ลิโมนีนในเอทานอลต่อ ก. โพรไฟล์การสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง และ ข. สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลที่เวลาต่างๆ (mean ± SD, n=3)



ก. โพรไฟล์การสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง ข. สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลที่เวลาต่างๆ

รูปที่ 5 ผลของกระสายยา5% เนโรลิดอลในเอทานอลต่อ ก. โพรไฟล์การสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง และ ข. สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลที่เวลาต่างๆ (mean ± SD, n=3)



ก. โพรไฟล์การสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง ข. สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลที่เวลาต่างๆ

รูปที่ 6 ผลของกระสายยา 5% ซินีออลในเอทานอลต่อ ก. โพรไฟล์การสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนัง และ ข. สัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลที่เวลาต่างๆ (mean ± SD, n=3)

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ไมนอกซิดิลเป็นยารักษาภาวะผมร่วงผมบางสำหรับทาเฉพาะที่เพียงชนิดเดียวที่องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริการับรองประสิทธิภาพการรักษา ไมนอกซิดิลเป็นยาที่ชอบไขมันและละลายในน้ำได้น้อย ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลของเทอร์พีนชนิดต่างๆ ต่อปริมาณสะสมและสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลโดยใช้ผิวหนังหูหมูเป็นตัวแทนผิวหนังมนุษย์ การใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลายหรือกระสายยาสามารถเพิ่มค่าการละลายของไมนอกซิดิลได้สูงถึง 7 เท่าเมื่อเทียบกับน้ำปราศจากไอออน เนื่องจากโครงสร้างของไมนอกซิดิลมีส่วนที่ชอบไขมัน (lipophilic) อยู่มาก ในการศึกษาการสะสมและการแบ่งส่วนของไมนอกซิดิล เอทานอลมีความชอบน้ำที่สูงจึงสามารถดึงน้ำออกจากผิวหนัง (dehydrate) ทำให้ปริมาณการสะสมและสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลมีค่าต่ำที่เวลา 10 ชั่วโมง

เทอร์พีนที่เลือกมาทำการวิจัยได้แก่ ลิโมนีน เนโรลิดอล และซินีออล มีสมบัติที่แตกต่างกัน ลิโมนีนเป็น monoterpenes hydrocarbon มีความชอบไขมันสูง ($C_{10}H_{16}$, log P 4.58) เนโรลิดอลเป็น sesquiterpenes มีความชอบไขมันสูง ($C_{15}H_{26}O$, log P 5.36) ขณะที่ซินีออลเป็น monoterpene มีความชอบไขมันต่ำที่สุด ($C_{10}H_{18}O$, log P 2.74) (Aquil et al., 2007; El-Kattan et al., 2001) การเติมซินีออลซึ่งเป็นเทอร์พีนที่มีความชอบไขมันต่ำลงในเอทานอล อาจทำให้ความชอบไขมันรวมของตัวทำละลายหรือกระสายยาลดต่ำลงจนทำให้ค่าการละลายของไมนอกซิดิลลดลง ในการศึกษาการสะสมและการแบ่งส่วนของไมนอกซิดิล เทอร์พีนอาจแพร่เข้าสู่ผิวหนังและป้องกันการสูญเสียน้ำที่เกิดจากเอทานอล นอกจากนั้นยังอาจไปเพิ่มค่าการละลายของไมนอกซิดิลในผิวหนังให้สูงขึ้นจึงทำให้ปริมาณการสะสมและสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลมีค่าสูงกว่าเอทานอลที่เวลา 10 ชั่วโมง การแพร่เข้าสู่ผิวหนังของลิโมนีนซึ่งเป็นเทอร์พีนที่ชอบไขมันสูงและโมเลกุลเล็กอาจเกิดขึ้นเร็วกว่าเนโรลิดอลที่มีความชอบไขมันใกล้เคียงกัน ส่วนการแพร่เข้าสู่ผิวหนังของเนโรลิดอลและซินีออลที่มีความชอบไขมันต่างกันอาจเกิดขึ้นเร็วพอๆ กันเนื่องจากขนาดโมเลกุลที่แตกต่างกัน

จากผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าการใช้เทอร์พีนในเอทานอลเป็นตัวทำละลายหรือกระสายยาจะช่วยให้ปริมาณสะสมและสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนของไมนอกซิดิลมีค่าสูงกว่าการใช้เอทานอลเดี่ยวๆ การใช้เทอร์พีนต่างชนิดกันจะส่งผลให้การสะสมในผิวหนังและการแบ่งส่วนเข้าสู่ผิวหนังหูหมูของไมนอกซิดิลมีระยะเวลาต่างกัน การใช้ลิโมนีนในกระสายยาทำให้เกิดการสะสมของไมนอกซิดิลในผิวหนังอย่างรวดเร็ว จึงมีความเหมาะสมสำหรับใช้เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านสำหรับไมนอกซิดิลในรูปแบบใช้เฉพาะที่ และควรทำการศึกษาผลของลิโมนีนต่อการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของไมนอกซิดิลต่อไปในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศูนย์วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร มหาวิทยาลัยขอนแก่น และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น สำหรับการสนับสนุนด้านสถานที่และเครื่องมือ และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

เอกสารอ้างอิง

Bhatia KS, Gao S, Singh J. Effect of penetration enhancers and iontophoresis on the FT-IR spectroscopy and LHRH permeability through porcine skin. J Controlled Release 1997; 47: 81–9.

El-Kattan AF, Asbill CS, Kim N, Michniak BB. The effect of terpene enhancers on the percutaneous permeation of drugs with different lipophilicities. Int J Pharm 2001; 215: 229–40.

Ghafourian T, Hamishkar H, Zandasrar P, Nokhodchi A. The effect of penetration enhancers on drug delivery through skin: a QSAR study Skin QSAR. J Controlled Release 2004; 99: 113–25.

Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical monoxidil and placebo in the treatment of androgenic alopecia in men. J Am Acad Dermatol 2002; 47(3): 377-85.

Sinclair RD. Management of male pattern hair loss. Cutis 2001; 68(1): 35-40.

Williams AC, Barry BW. Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. Pharm Res 1991; 8: 17-24.