

## การดูดซึมทางผิวหนัง (Percutaneous absorption)

ผศ.ดร.ภญ.คัทลียา เมฆจรสกุล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

### แนวคิดรวบยอด

การดูดซึมทางผิวหนัง (percutaneous absorption) คือ กลไกหรือวิธีการซึมผ่านชั้นผิวหนังต่างๆ ของยาที่ให้ผ่านทางผิวหนัง ยาส่วนใหญ่อาศัยเส้นทางผ่านผิวหนัง ได้แก่ เส้นทางผ่านเซลล์โดยตรง (transcellular) เส้นทางผ่านระหว่างเซลล์ (intercellular) และรยางค์ผิวหนัง (appendageal route) โดยอาศัยหนึ่งเส้นทางหรือหลายเส้นทางร่วมกัน ยาชนิดใดจะแพร่ผ่านผิวหนังได้มากหรือน้อยนอกจากคุณสมบัติของตัวยาสำคัญและรูปแบบยาแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการแพร่ผ่าน เช่น ความชุ่มชื้นของผิวหนัง อุณหภูมิของผิวหนัง และการใช้สารช่วยเพิ่มการดูดซึม เป็นต้น ซึ่งการตั้งตำรับสำหรับยาที่ใช้เฉพาะที่ผิวหนัง จำเป็นจะต้องทราบวิธีการดูดซึมหรือแพร่ผ่านเข้าไปในผิวหนัง และปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการดูดซึมทางผิวหนัง เพื่อใช้ในการออกแบบและตั้งตำรับยาที่ใช้เฉพาะที่ผิวหนังให้สามารถดูดซึมหรือแพร่ผ่านเข้าภายในผิวหนังได้

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เข้าใจโครงสร้างของผิวหนังได้
2. สามารถอธิบายวิธีหรือเส้นทางการดูดซึมทางผิวหนังได้
3. เข้าใจ Fick's Law of diffusion และพารามิเตอร์ต่างๆ
4. สามารถอธิบายปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการดูดซึมทางผิวหนังได้

### 1. บทนำ

ผิวหนัง คือ อวัยวะที่มีพื้นที่มากที่สุดของร่างกาย และสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอกโดยตรงจึงมีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะเกิดการแพ้หรือก่อให้เกิดโรคที่ผิวหนังได้ การรักษาอาการแพ้หรือโรคผิวหนังโดยใช้รูปแบบยาที่ให้ทางผิวหนังเป็นรูปแบบที่เหมาะสมที่สุด เนื่องจากเป็นการรักษาบริเวณที่เป็นโดยตรงและเฉพาะที่ เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงกับโรคทางผิวหนัง รูปแบบยาที่พัฒนาขึ้นต้องสามารถนำส่งยาสู่ผิวหนังหรือตำแหน่งที่ต้องการได้ สารในตำรับไม่ก่อให้เกิดอาการระคายเคือง ไม่ก่อให้เกิดการแพ้ มีความคงตัวในตำรับ และเข้ากันได้ดีกับสารต่างๆ ในตำรับเดียวกัน ทั้งนี้รูปแบบยาทางผิวหนังควรเลือกให้เหมาะสมกับตำแหน่งที่ใช้ด้วย เช่น การใช้บริเวณผมหรือบริเวณที่มีขน ควรเลือกรูปแบบของเหลวที่มีความหนืดต่ำ ไม่เหนียวเหนอะหนะ และล้างออกได้ง่าย สำหรับตำแหน่งผิวหนังทั่วไป ควรเลือกรูปแบบที่มีความหนืดพอเหมาะที่สามารถทาแล้วกระจายตัวบนผิวหนังได้ดี นอกจากนี้ตำรับที่ยาพื้นมีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ (hydrophobic base) นิยมใช้กับผิวหนังที่แห้ง เพื่อปกป้องและคลุมผิว และตำรับยาพื้นที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ นิยมใช้กับผิวหรือแผลที่เปียกหรือมีขี้ของเหลวไหลออกมา ในบทความนี้จะได้กล่าวถึงลักษณะโครงสร้างของผิวหนัง เพื่อให้เกิดความเข้าใจ

พื้นฐานและธรรมชาติของผิวหนัง เส้นทางการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง และปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมทางผิวหนัง

## 2. นิยาม

*การดูดซึมทางผิวหนัง* (Percutaneous absorption) คือ กลไกหรือวิธีการซึมผ่านชั้นผิวหนังต่างๆ ของยาที่ให้ผ่านทางผิวหนัง ยาชนิดหนึ่งๆ อาจดูดซึมผ่านผิวหนังโดยอาศัยหนึ่งเส้นทางหรือหลายเส้นทางร่วมกันเพื่อออกฤทธิ์เฉพาะที่ผิวหนังหรือผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือด แล้วออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมาย (Allen et al., 2011)

*Topical dermatologic products* คือ ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทางผิวหนังเฉพาะที่ และออกฤทธิ์ที่ผิวหนัง ได้แก่ ให้ความชุ่มชื้น ปกป้องหรือคลุมผิวหนังบริเวณที่ทา หรือออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา โดยเมื่อใช้ยาที่บริเวณผิวหนัง ตัวยาสำคัญจะแทรกซึมผ่านผิวหนังชั้นบนสุด (stratum corneum) และออกฤทธิ์บริเวณชั้นนี้ หรือผิวหนังชั้นอื่นๆ แต่ไม่ดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด ตัวอย่างรูปแบบนี้ เช่น ยาครีม โลชัน ซี้มิ่ง เจล โฟม สเปรย์ สารละลาย ยามง หรือพลาสติกอร์ เป็นต้น (Allen et al., 2011)

ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทางผิวหนังเฉพาะที่มีข้อดีหลายประการ ได้แก่ (อรัญญา มโนสร้อย และจิรัช มโนสร้อย, 2550)

1. เหมาะสำหรับการรักษาเฉพาะที่ผิวหนัง
2. ใช้ง่าย สะดวก คนไข้สามารถบริหารยาด้วยตัวเองได้ เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย
3. พื้นที่ในการดูดซึม คือ ผิวหนัง ซึ่งมีพื้นที่ผิวมาก
4. เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่กลืนยาไม่ได้
5. เหมาะกับยาที่ไม่คงตัวในสภาวะกรดในกระเพาะอาหาร
6. ใช้แทนยารับประทานที่ระคายเคืองกระเพาะอาหาร
7. หลีกเลี่ยงการเกิด first pass metabolism ที่ระบบทางเดินอาหารหรือการถูกทำลายยาด้วยสภาวะในทางเดินอาหาร
8. หลีกเลี่ยงความไม่เข้ากันของตัวยาสำคัญหรือรูปแบบยากับระบบทางเดินอาหาร
9. หลีกเลี่ยงปัญหาความแปรปรวนที่เกิดกับการให้ยาทางปาก เช่น pH เอนไซม์ และการบีบตัวของทางเดินอาหาร เป็นต้น
10. หลีกเลี่ยงปัญหาความแปรปรวนของระดับยาในเลือด
11. หลีกเลี่ยงปัญหาความแปรปรวนระหว่างบุคคลที่มักเกิดกับการให้ยาทางปาก
12. หลีกเลี่ยงความเจ็บปวด และความไม่สะดวกในการใช้ยาที่ตั้งที่เกิดกับการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือด
13. สามารถยกเลิกการให้ยาได้ง่าย โดยการเช็ดออก

แต่ทั้งนี้รูปแบบยาใช้เฉพาะที่ผิวหนังยังมีข้อเสีย ได้แก่ อาจก่อให้เกิดความระคายเคืองหรือการแพ้ที่ผิวหนัง ยาบางชนิดมีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังต่ำ ดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังได้น้อย ยาบางชนิดอาจถูก

ทำลายโดยเอนไซม์ที่ผิวหนัง และการดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังของยาที่มีขนาดอนุภาคใหญ่จะน้อยกว่ายาที่มีขนาดอนุภาคเล็ก ไม่เหมาะกับยาที่มีขนาดยาสูง (high dose) และมีวิธีเตรียมที่ค่อนข้างยุ่งยาก เป็นต้น (อรัญญา มโนสร้อย และจิเรเดช มโนสร้อย, 2550)

ดังนั้นยาที่เหมาะสมสำหรับพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทางผิวหนังเฉพาะที่ ได้แก่ (อรัญญา มโนสร้อย และจิเรเดช มโนสร้อย, 2550)

1. ควรมีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง 800-1000 dalton
2. ขนาดการใช้ยา (dose) ต่ำ
3. เข้ากันได้กับส่วนประกอบอื่นๆ ในผลิตภัณฑ์และเข้ากันได้กับผิวหนัง
4. สามารถส่งผ่านจากชั้น stratum corneum ไปยังผิวหนังที่ลึกลงไปได้ และสามารถนำส่งไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ในผิวหนังได้
5. ถ้าต้องการให้ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย สามารถถูกดูดซึมผ่านผิวหนังไปยังกระแสเลือดได้
6. ไม่ก่อให้เกิดอาการแพ้ ระคายเคืองหรือเป็นพิษต่อผิวหนัง
7. ไม่ถูกทำลายโดยเชื้อจุลินทรีย์ที่ผิวหนัง
8. ไม่ถูกทำลายโดยกระบวนการเมตาบอลิซึมในผิวหนัง

ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (transdermal drug delivery systems) คือ ระบบนำส่งยาที่ตัวยาสำคัญสามารถแทรกซึมผ่านผิวหนัง และถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดเพื่อไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมาย ดังนั้นผิวหนังจึงเป็นบริเวณที่ใช้ยาแต่ไม่ใช่อวัยวะเป้าหมายสำหรับการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญ ตัวอย่างรูปแบบนี้ได้แก่ แผ่นแปะ (patch) และระบบนำส่งยาต่างๆ เช่น ลิโพโซม เอโทโซมหรือนาโนอิมัลชัน เป็นต้น (Allen et al., 2011)

*Skin penetration* หมายถึง การแพร่ของตัวยาสำคัญเข้าไปในผิวหนัง โดยมีนัยสำคัญว่า ผิวหนังคืออวัยวะเป้าหมายในการออกฤทธิ์ (Allen et al., 2011)

*Skin permeation* หมายถึง การซึมผ่านผิวหนังของตัวยาสำคัญเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด โดยมีนัยสำคัญว่าอวัยวะภายในร่างกาย คือ อวัยวะเป้าหมาย (Allen et al., 2011)

### 3. ผิวหนัง

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีพื้นที่ใหญ่ที่สุด มีพื้นที่ประมาณร้อยละ 16 ของน้ำหนักตัว ปกคลุมอยู่ภายนอก ร่างกาย มีความหนา 0.5-4.0 มม. ในสภาวะปกติผิวหนังมีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน pH 4.0-5.6 มีหน้าที่หลัก 3 หน้าที่ ได้แก่ (Walters, 2002)

1. ผิวหนังเป็นอวัยวะปกคลุมร่างกาย จึงมีหน้าที่หลักในการป้องกันหรือจำกัดการผ่านของสิ่งแวดล้อมภายนอกไม่ให้เข้าสู่ร่างกาย ได้แก่ สารเคมี สารพิษ ความร้อน ความเย็น แสง และรังสีต่างๆ เป็นต้น
2. การรักษาสมดุลของร่างกาย ได้แก่ ควบคุมอุณหภูมิและความดันภายในร่างกาย เมตาบอลิซึมของเสีย สังเคราะห์สารชีวเคมี แสดงลักษณะเฉพาะบุคคล สีผิว สีผม กลิ่นตัว และดึงดูดอารมณ์ทางเพศ

3. การรับรู้ความรู้สึก ผิวหนังทำหน้าที่ในการรับสัมผัสจากแรงกด แรงกระแทก ความรู้สึกร้อน-เย็น และความเจ็บปวด นอกจากนี้ผิวหนังยังแสดงออกถึงอารมณ์ เช่น หน้าแดง เหงื่อตก เป็นต้น

ผิวหนังแบ่งตามสภาพผิวได้ 4 ประเภท 1) ผิวปกติ คือผิวที่มีปริมาณไขมันและน้ำในปริมาณที่เหมาะสม 2) ผิวมัน คือผิวที่ต่อมไขมันผลิตไขมันมากเกินไป 3) ผิวแห้ง คือผิวที่ขาดความชุ่มชื้นและน้ำมัน อาจแห้ง คัน แดงและลอก 4) ผิวผสม คือผิวที่มีลักษณะทั้งผิวแห้งและผิวมัน โดยผิวแห้งอยู่บริเวณแก้มและรอบดวงตา ในขณะที่ผิวมันจะอยู่บริเวณหน้าผาก จมูกและคาง (อริญญา มโนสร้อย และจีระเดช มโนสร้อย, 2550)

### 3.1 โครงสร้างผิวหนัง

ผิวหนังประกอบไปด้วยชั้นผิวหนังต่างๆ 4 ชั้น ได้แก่ ชั้น epidermis, dermis, subcutaneous และ appendages

#### 3.1.1 Epidermis

เป็นผิวหนังชั้นนอกสุด มีความหนาประมาณ 50-150  $\mu\text{m}$  ไม่มีหลอดเลือดมาเลี้ยง สารอาหารและของเสียต่างๆ อาศัยกระบวนการแพร่ข้ามระหว่างชั้น dermis และ epidermis ชั้น epidermis ประกอบด้วยชั้น stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum และ stratum basale โดยแต่ละชั้นพัฒนาขึ้นมาตามลำดับจากด้านล่างขึ้นมาสู่ผิวหนังด้านนอก และหลุดลอกออกเป็นขี้ไคลต่อไป ตั้งแต่ชั้น stratum basale ขึ้นมาจนถึงชั้น stratum lucidum เป็นเซลล์ผิวหนังที่ยังคงมีชีวิตอยู่ จึงเรียกรวมกันอีกชื่อหนึ่งว่า *Viable epidermis* ซึ่งมีเอนไซม์ต่างๆ เช่น cytochrome P450, esterases และ serineproteases เป็นต้น จึงสามารถเกิดกระบวนการเมตาบอลิซึม ยาที่เป็น prodrug สามารถเปลี่ยนเป็น active drug ได้ และอาจจะทำลายยา ทำให้ลดปริมาณของตัวยาที่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ ส่วนชั้น stratum corneum เป็นเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้ว โดยทั่วไปเซลล์ผิวหนังจะใช้เวลาประมาณ 14 วันในการพัฒนาจากเซลล์ในชั้น stratum basale ไปเป็นชั้น stratum corneum และใช้เวลาต่ออีก 14 วันที่เซลล์ในชั้น stratum corneum จะหลุดลอกออกไปเป็นขี้ไคล (Walters, 2002)

1) Stratum basale เป็นชั้นผิวหนังที่อยู่ล่างสุดของชั้น epidermis ชั้นนี้จะเป็นที่อยู่ของเซลล์ผิวหนังที่เกิดการแบ่งตัวใหม่โดยวิธีไมโทซิส (mitosis) เรียกว่า basal cells ทำหน้าที่แบ่งตัวขึ้นไปทดแทนเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้วในชั้น stratum corneum ที่หลุดลอกออกเป็นขี้ไคล basal cells เป็นเซลล์ที่มีรูปร่างสมบูรณ์ มีลักษณะเป็นทรงกระบอก มีนิวเคลียสภายในเซลล์ นอกจากนี้ชั้นนี้ยังมีเซลล์เม็ดสี (melanocytes) ทำหน้าที่สร้างเม็ดสีเมลานิน (melanin) โดยที่ชนิด eumelanin ซึ่งพบปริมาณมากกว่า จะสร้างเม็ดสีน้ำตาลหรือดำ และชนิด pheomelanin ซึ่งพบน้อยกว่าจะสร้างเม็ดสีแดงหรือเหลือง นอกจาก basal cells แล้วในชั้นนี้ยังมี langerhan cells ทำหน้าที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ส่งสัญญาณจากแอนติเจนไปยังเม็ดเลือดขาว หรือการแพ้สัมผัส และ markel cells ทำหน้าที่เป็นเซลล์ประสาทสัมผัส รับรู้ความรู้สึกสัมผัสต่างๆ พบมากที่บริเวณปลายนิ้ว และริมฝีปาก

2) Stratum spinosum เซลล์ในชั้นนี้เจริญขึ้นมาจาก basal cells ในชั้น stratum basale โดยมีลักษณะเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย เซลล์บางชั้น นิวเคลียสภายในเซลล์หดตัวลงเล็กน้อย มีรูปร่างหลายเหลี่ยม มี

ลักษณะคล้ายหนามยื่นไปสัมผัสกับเซลล์ข้างเคียง จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Prickle cells หรือ Prickly cell layer

3) Stratum granulosum หรือ granular layer เซลล์ในชั้นนี้มีลักษณะที่แบนและบางลง เป็นเซลล์ที่พัฒนาขึ้นมาจากชั้น stratum spinosum เริ่มมี keratohyalin granules สะสมอยู่ปริมาณมาก ทำหน้าที่สร้างโปรตีนเชื่อมเส้นใยต่างๆ ให้กลายเป็นเส้นใยเคอราตินที่มีพันธะที่แข็งแรงต่อไป

4) Stratum lucidum เซลล์ในชั้นนี้มีลักษณะแบนมากยิ่งขึ้น เริ่มมองไม่เห็นนิวเคลียส และโปร่งใส

5) Stratum corneum ชั้นนี้เป็นชั้นนอกสุดของผิวหนัง เป็นเซลล์ที่พัฒนาขึ้นมาจากชั้น stratum lucidum ซึ่งมีเคอราตินสะสมในเซลล์จำนวนมาก จึงเรียกว่า keratinized cells เซลล์มีลักษณะแบนมากเรียงกัน 15-20 ชั้น เรียงตัวกันแน่น มีไขมันแทรกอยู่ระหว่างชั้น คล้ายก้อนอิฐที่มีปูนอยู่รอบๆ ลักษณะนี้เรียกเฉพาะว่า brick and mortar model ผิวหนังบริเวณที่บางที่สุดมีความหนาเพียง 10-20  $\mu\text{m}$  ผิวหนังบริเวณที่หนาที่สุด ได้แก่ ฝ่ามือ และฝ่าเท้า มีความหนาประมาณ 100  $\mu\text{m}$  เซลล์ผิวหนังในชั้นนี้เป็นเซลล์ที่ตายแล้ว และไม่มีนิวเคลียสซึ่งหลุดลอกออกไปตลอดเวลากลายเป็นขี้ไคล ชั้น stratum corneum ประกอบด้วยโปรตีนร้อยละ 40 ไขมันร้อยละ 40 และน้ำร้อยละ 20 ไขมันที่พบ เช่น ceramides, free fatty acids, triglycerides, cholesterol และ sterol เป็นต้น การสูญเสียน้ำจะทำให้เห็นเป็นผิวหนังแห้งหรือแตกเป็นขุย ชั้นไขมันใน stratum corneum จะหดรัด เพราะ และน้ำซึมผ่านยาก ในทางกลับกันเมื่อผิวหนังสัมผัสกับความชื้นชั้น stratum corneum จะบวม และน้ำซึมผ่านได้ เนื่องจากเป็นชั้นนอกสุดของร่างกายผิวหนังชั้นนี้จึงทำหน้าที่เป็นตัวกำหนดอัตราการซึมผ่านของสารต่างๆ เข้าสู่ร่างกายทางผิวหนัง (rate limiting barriers) นั่นคือ สารชนิดใดที่สามารถผ่านผิวหนังชั้นนี้เข้าไปได้ จะสามารถเข้าไปยังผิวหนังชั้นอื่นๆ และเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้

### 3.1.2 Dermis (ชั้นหนังแท้)

ผิวหนังชั้นนี้อยู่ถัดลงมาจากชั้น epidermis มีความหนาประมาณ 3-5 มม. เป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissues) ที่เป็นเส้นใยโปรตีน ได้แก่ collagen (75%), elastin (4%) และ reticulin (0.4%) โดยที่ collagen ทำหน้าที่พยุงหรือค้ำจุนอวัยวะต่างๆ ภายในร่างกาย elastin มีหน้าที่พยุงโครงสร้างผิวหนังเพิ่มความยืดหยุ่นให้แก่ผิวหนัง ชั้น dermis มีเลือดไหลเวียนมาเลี้ยงเซลล์ ให้สารอาหารและออกซิเจนแก่เซลล์ นำของเสียออกจากเซลล์ ควบคุมความดัน และอุณหภูมิของร่างกาย นอกจากนี้ยังมีเส้นประสาท ท่อน้ำเหลือง และมีบางส่วนของ appendages ได้แก่ ต่อมไขมัน ต่อมเหงื่อ และขนแทรกอยู่ในชั้นนี้ (อรัญญา มโนสร้อย และจිරเดช มโนสร้อย, 2550)

### 3.1.3 Subcutaneous หรือ hypodermis

ชั้น subcutaneous เป็นผิวหนังชั้นที่อยู่ถัดลงมาจากชั้น dermis มีส่วนประกอบหลักเป็นเนื้อเยื่อไขมัน และเป็นที่สะสมของไขมันในร่างกาย ทำหน้าที่หลักในการพยุงผิวหนังชั้น epidermis และ dermis นอกจากนี้ไขมันในชั้นนี้ยังช่วยป้องกันแรงกระแทกหรือสั่นสะเทือนจากภายนอก และควบคุมอุณหภูมิ

ภายในร่างกาย ภายในชั้นนี้มีเส้นเลือดสำหรับขนส่งสารอาหาร ออกซิเจน และขับของเสียออกจากผิวหนัง และมีเส้นประสาทมากมายสำหรับรับความรู้สึกต่อแรงกด (Walters, 2002)

### 3.1.4 Appendages ประกอบด้วย ต่อมไขมัน ต่อมเหงื่อ และรูขุมขน (Aulton, 2007)

1) ต่อมไขมัน (sebaceous gland) อยู่บริเวณใกล้กับรูขุมขน ทำหน้าที่สร้างไขมันชนิด free fatty acid, ointment หรือ triglyceride เรียกอีกชื่อว่า “ซีบัม (sebum)” ซึ่งออกมาทางรูขุมขนหรือผิวหนังบริเวณนั้น โดยจะเคลือบที่ผิวหนัง ทำให้บริเวณนั้นเกิดความชุ่มชื้น หล่อลื่นผิวหนัง ควบคุม pH ของผิวหนังให้ มีค่าประมาณ pH 5.5 การเปลี่ยนแปลง pH บนผิวหนังอาจเป็นสาเหตุของการติดเชื้อ การสูญเสียน้ำของผิวหนังและการแพ้และระคายเคือง นอกจากนี้ต่อมไขมันยังป้องกันการเปียกน้ำของผิวหนัง ต่อมไขมันพบได้ บริเวณผิวหนังทั่วไป พบมากที่หน้า หน้าผาก และหู แต่พบน้อยหรือไม่พบเลยที่บริเวณฝ่ามือ และฝ่าเท้า

2) ต่อมเหงื่อ (sweat glands) ในร่างกายมี 2 ชนิด ได้แก่ 1) eccrine gland พบในผิวหนังชั้น dermis ทำหน้าที่หลักในการขับเหงื่อเพื่อควบคุมอุณหภูมิภายในร่างกายในสภาวะที่อุณหภูมิสูง เหงื่อที่ออกมาเป็นสารละลายเกลือเจือจาง และ 2) apocrine gland พบในร่างกายน้อยกว่าชนิดแรก โดยพบที่บริเวณรักแร้ อวัยวะสืบพันธุ์ และรอบๆ หัวนม เมื่อเข้าสู่วัยรุ่นต่อมนี้จะสร้างสารคัดหลั่งที่มีคุณสมบัติเป็นไขมันหรือน้ำมัน ซึ่งเป็นอาหารของเชื้อแบคทีเรียที่ผิวหนังทำให้เกิดกลิ่นตัวเฉพาะบุคคล หรือขับน้ำมันสำหรับต่อมที่อยู่บริเวณ หัวนม

3) รูขุมขน (hair follicles) จุดตั้งต้นของรูขุมขนอยู่ที่ชั้น subcutaneous และมีปลายขนโผล่ ออกที่บริเวณผิวหนังภายนอก พบบริเวณผิวหนังทั่วไป แต่คิดเป็น 1 ใน 1000 ของพื้นที่ผิวหนังทั้งหมด ซึ่งมี ปริมาณน้อยมาก โดยเฉพาะบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า และริมฝีปากที่ไม่พบรูขุมขนเลย

## 4. การดูดซึมทางผิวหนัง (Percutaneous absorption) (Aulton, 2007)

การดูดซึมทางผิวหนัง คือ การศึกษากลไกหรือวิธีการดูดซึมของยาผ่านผิวหนังเพื่อออกฤทธิ์เฉพาะที่ ผิวหนัง หรือเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดและออกฤทธิ์ที่ทั่วร่างกายหรืออวัยวะเป้าหมาย การดูดซึมทางผิวหนัง อาศัยหลักการแพร่เป็นสำคัญ ดังนั้นอัตราการดูดซึมทางผิวหนังจึงสามารถอธิบายได้ด้วย Fick's law of diffusion ตามสมการนี้

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \Delta C K}{h}$$

เมื่อ  $dM/dt$  คือ อัตราการแพร่ของยาผ่านผิวหนังชั้น stratum corneum

$D$  คือ สัมประสิทธิ์การแพร่ของตัวยาสำคัญ ขึ้นอยู่กับธรรมชาติของตัวยาสำคัญ อุณหภูมิ ความดัน และคุณสมบัติของตัวทำละลายในตัวรับ

$\Delta C$  คือ ความต่างระดับของความเข้มข้นยาระหว่างบริเวณที่ให้ยากับบริเวณผิวหนัง

$K$  คือ สัมประสิทธิ์การแบ่งภาคของตัวยาสำคัญระหว่างชั้นผิวหนังและรูปแบบตำรับยา

h คือ ความหนาของผิวหนังชั้น stratum corneum

จากสมการดังกล่าว ตำรับยา หรือตัวยาสำคัญที่ซึมผ่านผิวหนังได้ดี ควรมีคุณสมบัติดังนี้

- 1) น้ำหนักโมเลกุลต่ำ (ต่ำกว่า 600 Da) ซึ่งจะทำให้ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (D) มีค่ามาก
- 2) ความสามารถในการละลายในไขมัน และในน้ำเหมาะสม ส่งผลต่อค่า  $\Delta C$  ซึ่งควรมีค่ามาก
- 3) ตัวยาสำคัญที่มีค่า K สูง
- 4) จุดหลอมเหลวต่ำ
- 5) ไม่มีประจุ

การให้ยาทางผิวหนัง เช่น การทา การพ่นสเปรย์ หรือการติดแผ่นแปะ ตัวยาสำคัญในรูปแบบยาต่างๆ สามารถออกฤทธิ์ที่ผิวหนังชั้นต่างๆ ขึ้นอยู่กับความสามารถของตัวยาสำคัญ การออกแบบรูปแบบตำรับ และบริเวณที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ ตำแหน่งที่ยาที่ให้ทางผิวหนังสามารถออกฤทธิ์ได้ ได้แก่ (Aulton, 2007)

ก. ด้านนอกของผิวหนัง นั่นคือ ไม่เกิดการดูดซึม โดยยาจะเคลือบเป็นฟิล์มบางๆ บนผิวหนัง เพื่อชำระล้างทำความสะอาดผิวหนัง ป้องกันแสงแดด ป้องกันแมลง หรือการใช้เครื่องสำอางสำหรับแต่งหน้า

ข. Appendages ได้แก่ ต่อมเหงื่อ ต่อมไขมันสำหรับการรักษาผิว ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ระวังกลิ่นกาย หรือที่รูขุมขนสำหรับการกระตุ้นการเกิดของเส้นผม

ค. ภายในชั้นผิวหนังต่างๆ รวมถึงชั้นกล้ามเนื้อ เช่น ออกฤทธิ์ผลัดเซลล์ผิว กัดหูด ยับยั้งการแบ่งเซลล์ผิวหนัง ลดการอักเสบ ทำให้ขาว หรือต้านฮิสตามีน เป็นต้น

ง. ภายในร่างกาย โดยการดูดซึมผ่านชั้นผิวหนัง แล้วดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด เช่น แผ่นแปะนิโคติน แผ่นแปะสโคโพลามีน (scopolamine) และแผ่นแปะยาคุมกำเนิด เป็นต้น

ดังนั้นการให้ยาทางผิวหนัง ขั้นตอนแรก ตัวยาสำคัญจะต้องละลายในยาพื้นหรือกระสายยา ซึ่งหากตัวยาสำคัญละลายในยาพื้นอยู่แล้วก็พร้อมที่จะดูดซึมได้ แต่หากตัวยาสำคัญละลายในยาพื้นได้ดีมาก และชอบอยู่ในยาพื้นมาก ตัวยาสำคัญก็จะไม่ปลดปล่อยออกมาจากตำรับ เช่น ตัวยาสำคัญที่ชอบไขมัน จะแพร่ออกจากยาพื้นที่ชอบน้ำได้ แต่จะแพร่ออกจากยาพื้นที่ชอบไขมันออกมาได้ยาก ขั้นตอนที่สอง ตัวยาสำคัญแพร่ออกจากยาพื้นหรือกระสายยามายังผิวประจันระหว่างยาพื้นกับผิวหนังชั้น stratum corneum และแพร่ผ่านเข้าไปในชั้นผิวหนังต่างๆ ตามเส้นทางดังต่อไปนี้

#### 4.1 เส้นทาง การดูดซึมทางผิวหนัง (Walters, 2002; อรรถยา มโนสร้อย และจิรเดช มโนสร้อย, 2550)

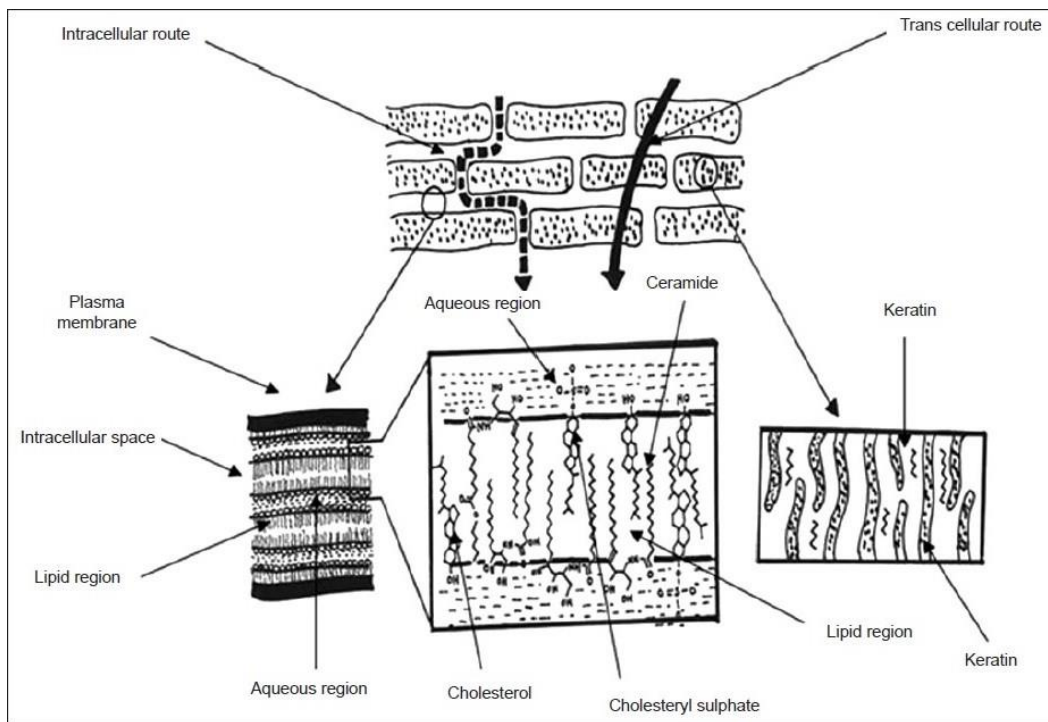
การแพร่ผ่านของยาผ่านเข้าไปยังชั้นผิวหนังอาศัยช่องทางการซึมผ่านหลายเส้นทาง ได้แก่

4.1.1 เส้นทางผ่านผิวหนัง (transepidermal route) คือ เส้นทางผ่านเซลล์ผิวหนัง เป็นช่องทางหลักในการดูดซึมทางผิวหนัง แบ่งได้ 2 ช่องทาง

1) เส้นทางผ่านเซลล์โดยตรง (transcellular route) คือ การซึมผ่านของยาโดยตรงผ่านเซลล์ผิวหนัง ดังแสดงในรูปที่ 1 เส้นทางนี้เป็นเส้นทางหลักในการดูดซึมทางผิวหนัง โดยที่ตัวยาสำคัญที่ชอบไขมัน จะแพร่ผ่านเซลล์เมมเบรนของเซลล์ผิวหนังที่เป็นไขมันได้ดี นอกจากนี้โปรตีนที่แทรกอยู่ในชั้นผิวหนังซึ่งทำให้เกิดรูเล็กๆ ที่ทำให้ยาที่ไม่ชอบไขมัน ยาที่มีประจุหรือยาที่มีขั้วสามารถซึมผ่านได้ โดยรูนี้สามารถขยายใหญ่ขึ้นได้ในสภาวะที่ผิวหนังชุ่มน้ำ

## 2) เส้นทางผ่านระหว่างเซลล์ (Intercellular route)

ในชั้นผิวหนังซึ่งมีการเรียงตัวของเซลล์ผิวหนัง และมีช่องว่างระหว่างเซลล์ซึ่งมีลักษณะของชั้นน้ำมันเรียงตัวสลับกับชั้นน้ำ และมี fatty acid, cholesterol และ ceramide แทรกอยู่ ดังแสดงในรูปที่ 1 ยาสำคัญจะเกิดการแพร่ผ่านระหว่างช่องว่างของเซลล์นี้ เป็นเส้นทางหลักเส้นทางหนึ่งในการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง ยาที่มีคุณสมบัติทั้งชอบไขมัน ไม่ชอบไขมันหรืออเล็กโตรไลต์สามารถใช้ช่องทางนี้ในการซึมผ่านได้ ทั้งนี้อัตราเร็วในการซึมผ่านต้องพิจารณาถึงค่า  $\log P$  (partition coefficient ระหว่าง octanol ซึ่งเป็นตัวแทนของส่วนที่ไม่ชอบละลายในน้ำหรือ hydrophobic และน้ำซึ่งเป็นตัวแทนของส่วนที่ละลายได้ในน้ำหรือ hydrophilic) ของตัวยาสำคัญด้วย ยาจะต้องละลายได้บ้างในไขมัน แต่ต้องไม่ละลายดีเกินไปไม่เช่นนั้นยาจะถูกกักไว้ในชั้นนี้ไม่ถูกปลดปล่อยหรือดูดซึมในชั้นที่ลึกลงไป ยาที่จะถูกดูดซึมผ่านช่องทางนี้ได้ ควรมีค่า  $\log P$  ประมาณ 1

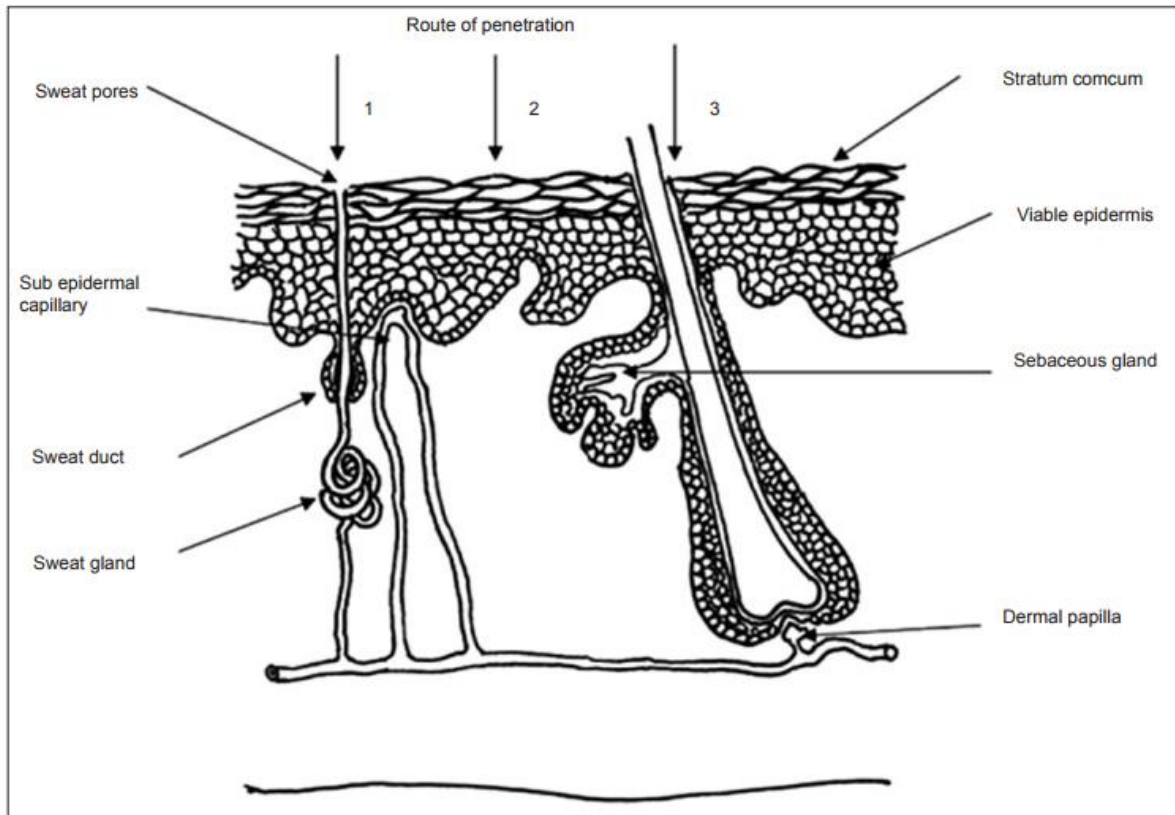


รูปที่ 1 Tranepidermal route (ที่มา: Mathur et al., 2010)

4.1.2 เส้นทางผ่านระยางค์ผิวหนัง (appendageal route หรือ Shunt pathway) ดังแสดงในรูปที่ 2 เส้นทางนี้ไม่ใช่เส้นทางหลักในการแพร่ผ่านยาเข้าสู่ผิวหนัง เพราะมีพื้นที่ผิวน้อยมากเพียงร้อยละ 0.1 ของพื้นที่ผิวหนังทั่วร่างกาย และยังสวนทางกับทางเดินปกติของสารคัดหลั่ง ได้แก่ เหงื่อหรือไขมันอีกด้วย ยาสำคัญที่สามารถแพร่ผ่านเส้นทางนี้ได้คือยาที่มีคุณสมบัติมีขี้ผึ้ง มีประจุ หรือชอบไขมัน (ผ่านต่อมไขมัน) ยาที่มีขนาดเล็กมากๆ สามารถสะสมที่รูขุมขนแล้วค่อยๆ ปลดปล่อยออกมา และออกฤทธิ์แบบเนิ่นได้ ยาสำคัญที่ผ่าน



ช่องทางนี้เหมาะสำหรับการรักษาโรคที่เกิดที่รูขุมขนหรือต่อมไขมัน เช่น สิว ผดผื่น และรูขุมขนอักเสบ เป็นต้น



รูปที่ 2 การแพร่ผ่านต่อมเหงื่อ (1) และ รูขุมขน (3) และ (ที่มา: Mathur et al., 2010)

## 5. ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมทางผิวหนัง (Aulton, 2007; N'Da DD, 2014; อรัญญา มโนสร้อย และจิรเดช มโนสร้อย, 2550)

ตัวยาสำคัญซึมผ่านผิวหนังโดยอาศัยเส้นทางการซึมผ่านร่วมกันทั้ง 3 เส้นทาง แต่จะใช้เส้นทางใดเป็นเส้นทางหลักนั้นขึ้นอยู่กับค่า  $\log P$  ของตัวยาสำคัญเป็นสำคัญ ตัวยาสำคัญที่ชอบไขมันมีแนวโน้มใช้เส้นทาง transdermal route เป็นเส้นทางหลัก ตัวยาสำคัญที่ชอบน้ำมีแนวโน้มใช้เส้นทาง intercellular route ผ่านรูโปรตีนระหว่างเซลล์ และ appendageal route เป็นเส้นทางในการซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนัง นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการซึมผ่านของยาด้วย ได้แก่

### 5.1 ผิวหนัง

5.1.1 Skin hydration หรือการชุ่มน้ำของผิวหนัง เกิดได้จากการคลุมผิวหนังด้วยแผ่นแปะ แผ่นพลาสติกหรือไขมันหรือน้ำมันในตำรับ ทำให้ปิดกั้นการระเหยของน้ำในผิวหนัง (occlusive effect) ส่งผลให้ปริมาณน้ำที่ผิวหนังเพิ่มจากร้อยละ 5-15 เป็นร้อยละ 50 ผิวหนังที่ชุ่มน้ำจะทำให้รูที่เป็นช่องว่างของโปรตีนที่

แทรกอยู่ระหว่างชั้นของผิวหนังขยายใหญ่ขึ้น ผิวหนังพองตัว ลดความแน่นหนาของโครงสร้างผิวหนัง ทำให้เพิ่มอัตราเร็วในการแพร่ผ่านของยาได้

5.1.2 อุณหภูมิที่ผิวหนัง ผิวหนังที่มีอุณหภูมิสูงขึ้น เช่น การปิดกั้นการระเหยของน้ำในผิวหนังหรือ การถนอมจะทำให้ผิวหนังมีอุณหภูมิสูงขึ้นได้ และอัตราการดูดซึมทางผิวหนังเร็วขึ้นและดีขึ้น เพราะความร้อน จะช่วยเพิ่มอัตราการแพร่กระจาย เพิ่มการเคลื่อนที่ของโมเลกุล เพิ่มการละลายของตัวยาสำคัญ ลดความหนืดของตำรับ เพิ่มอัตราการไหลเวียนเลือดทำให้พาตัวยาวออกไปได้ดีขึ้น และเกิดความต่างระดับของความเข้มข้นมากขึ้น

5.1.3 ลักษณะของผิวหนัง ได้แก่ ความหนาของผิวหนังบริเวณต่างๆ ที่แตกต่างกัน อายุของผู้ป่วย ผู้สูงอายุมักมีผิวแห้งกว่า การผลัดเซลล์ผิวเกิดน้อย การไหลเวียนเลือดมาที่ผิวหนังน้อยลง ทำให้การดูดซึมทางผิวหนังต่ำ นอกจากนี้ยังขึ้นกับสภาวะโรคของผิวหนังหรือผิวหนังถลอก ลอก ทำให้ชั้น stratum corneum บางลง การดูดซึมทางผิวหนังดีขึ้น สัตว์แต่ละชนิดมีอัตราการซึมผ่านผิวหนังที่แตกต่างกัน โดยพบว่ากระต่ายดูดซึมยาได้ดีกว่า หนู หมู ลิง และคน ตามลำดับ ดังนั้นในการศึกษาการดูดซึมทางผิวหนังจึงนิยมใช้หูของหนู เพราะหาได้ง่าย และมีความใกล้เคียงกับมนุษย์มากกว่ากระต่ายหรือหนู

## 5.2 ตัวยาสำคัญ และรูปแบบตำรับ

5.2.1 คุณสมบัติของตัวยาสำคัญ ได้แก่ ค่า log P โดยทั่วไปตัวยาสำคัญที่มีค่า log P อยู่ในช่วง 1-3 (ชอบไขมัน) การซึมผ่านผิวหนังจะดี ตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปไม่แตกตัว น้ำหนักโมเลกุลไม่เกิน 500 Da มีขนาดอนุภาคเล็ก สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี

5.2.2 ปริมาณ และความเข้มข้นของยาในตำรับ หากมีปริมาณยาในตำรับมาก จะทำให้ความต่างระดับของความเข้มข้นมาก การซึมผ่านยาเข้าสู่ผิวหนังมากตามไปด้วย

5.2.3 รูปแบบตำรับ มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากตำรับแล้วดูดซึมผ่านผิวหนัง การปลดปล่อยของตัวยาวออกจากตำรับขึ้นอยู่กับค่าการละลายของตัวยาสำคัญในตำรับ และสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคของตัวยาสำคัญระหว่างชั้นผิวหนังและรูปแบบตำรับยา ดังนั้นคุณสมบัติของยาพื้นหรือกระสายยา และส่วนประกอบในตำรับมีผลต่อการซึมผ่านยาเข้าสู่ผิวหนัง

## 5.3 สารเพิ่มการแทรกผ่าน (Penetration enhancer)

5.3.1 ทางเคมี (chemical penetration enhancers) คือการใช้สารเคมีเพิ่มการดูดซึมยาผ่านผิวหนังแบบไม่ทำลายผิวหนังถาวร (reversible) โดยทำให้ผิวหนังชุ่มน้ำมากขึ้น เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผิวหนัง ลดไขมันที่เป็นโครงสร้างของผิวหนัง ทำให้ไขมันที่ผิวหนังอ่อนตัวลง (fluidization) หรือเปลี่ยนแปลงโครงสร้างช่องว่างระหว่างเซลล์ ในทางทฤษฎีสารเคมีที่ใช้สำหรับเพิ่มการดูดซึมทางผิวหนังจะต้องไม่ก่อให้เกิดพิษต่อร่างกาย ไม่ก่อให้เกิดความระคายเคือง ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ทำลายผิวหนังแบบไม่ถาวร เข้ากันได้ดีกับสารอื่นๆ ในตำรับ เป็นตัวทำละลายที่ดีของตัวยาสำคัญ สามารถแผ่กระจายบนผิวหนังได้ดี ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส ไม่มีสี และราคาถูก สารเคมีที่ใช้แบ่งกลุ่มได้ดังนี้ (Mathur et al., 2010; Rodrigues et al., 2007)

1) ตัวทำละลาย (solvents) เช่น acetone, ethanol, propylene glycol และ polyethylene glycol เป็นต้น

2) สารลดแรงตึงผิว (surfactants) เช่น sodium lauryl sulfate เป็นต้น (Chiang et al., 2011)

3) เกลือน้ำดี (bile salts) เช่น sodium taurocholate และ sodium deoxycholate เป็นต้น

4) การใช้สารสองชนิดร่วมกัน (binary system) เช่น propylene glycol ร่วมกับ oleic acid หรือ 1,4-butane diol ร่วมกับ linoleic acid เป็นต้น

5) สารอื่นๆ ได้แก่ urea, N,N-dimethyl-toluamide, calcium thioglycolate, azone, dimethyl acetamide, oleic acid และ dimethyl sulfoxide เป็นต้น

5.3.2 ทางกายภาพ (physical penetration enhancers) (Mathur et al., 2010) ได้แก่

1) Iontophoresis คือ การกระตุ้นให้ตัวยาสำคัญซึ่งมีประจุหรือแตกตัวเป็นไอออนหรือมีขั้วเคลื่อนที่ผ่านผิวหนังตามแรงขับของกระแสไฟฟ้าโดยไม่ทำให้เกิดเส้นทางใหม่ในการนำส่งทางผิวหนัง หากตัวยาสำคัญมีขั้วบวก ให้ทายาที่ด้านขั้วบวก เมื่อให้กระแสไฟฟ้าเข้าไปจะทำให้เกิดการผลักตัวยาสำคัญเข้าสู่ผิวหนังได้

2) Electroporation คือ การกระตุ้นผิวหนังด้วยความต่างศักย์ที่สูงมากๆ (10-1000 Volts) ในช่วงสั้นๆ ทำให้โครงสร้างผิวหนังเกิดการเปลี่ยนแปลง สูญเสียความต้านทานการซึมผ่านของยา และเกิดเส้นทางใหม่ในการซึมผ่านจากการจัดเรียงตัวใหม่ของชั้น lipid bilayer ของผิวหนัง ทำให้ตัวยาสำคัญซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น

3) Sonophoresis คือ การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงไปรบกวนชั้น lipid bilayers ของผิวหนัง และเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผิวหนัง ทำให้ตัวยาสำคัญซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น เพิ่มการดูดซึมของยาผ่านรูขุมขน ต่อมาเหนือ คลื่นเสียงความถี่ต่ำ (20 kHz) เพิ่มการนำส่งยาผ่านผิวหนังได้ดีกว่าคลื่นความถี่สูง (10 MHz)

4) Phonophoresis คือ การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการนวดที่ผิวหนังด้วย

5) Microfabricated microneedle technology คือ การใช้เข็มขนาดเล็กหลายๆ นำส่งยาผ่านชั้นผิวหนังเข้าไปในชั้นที่ลึกลงไปโดยตรง (by pass) เข็มจะถูกเคลือบด้วยยา หรือบรรจุในช่องตรงกลางของเข็ม ปริมาณยาที่สามารถนำส่งได้ขึ้นอยู่กับขนาดและความยาวของเข็ม โดยทั่วไปเข็มมีขนาดตั้งแต่ 0.15-0.5 มม.

6) ระบบนำส่งยานุภาคนาโน ได้แก่ ลิโปโซม นาโนอิมัลชัน หรือไลปิดนาโนพาร์ทิเคิล เป็นต้น ซึ่งตัวยาสำคัญในตำรับจะมีขนาดเล็กมากๆ ในระดับนาโนเมตร จึงสามารถแพร่ผ่านชั้นผิวหนังได้ง่าย และดีขึ้น

## 6. บทสรุป

การดูดซึมทางผิวหนังเป็นช่องทางหนึ่งในการให้ยา โดยเมื่อให้ยาทางผิวหนังตัวยาสำคัญจะถูกดูดซึมผ่านชั้นผิวหนังซึ่งมีชั้น stratum corneum เป็นผิวหนังชั้นบนสุดทำหน้าที่เป็นชั้นกำหนดอัตราการดูดซึม ตัวยาสำคัญที่สามารถผ่านชั้นนี้ได้จะสามารถดูดซึมเพื่อไปออกฤทธิ์ยังชั้นต่างๆ ของผิวหนัง รวมถึงอวัยวะในร่างกายได้ การซึมผ่านผิวหนังเกิดได้หลายเส้นทาง ได้แก่ การแพร่ผ่านเซลล์ผิวหนังโดยตรง การแพร่ผ่าน

ระหว่างเซลล์ และการแพร่ผ่านต่อมไขมัน รูขุมขน และต่อมเหงื่อ อัตราเร็วในการดูดซึมทางผิวหนังขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น คุณสมบัติของตัวยาสำคัญ รูปแบบตำรับยา ความชุ่มชื้นของผิวหนัง การใช้สารช่วยเพิ่มการดูดซึม หรือการใช้วิธีทางกายภาพในการเพิ่มการดูดซึม เป็นต้น ในการพิจารณาว่าตัวยาสำคัญหนึ่งๆ จะใช้เส้นทางหลักในการดูดซึมผ่านผิวหนังจะต้องพิจารณาหลายปัจจัยทั้งค่า  $\log P$  ขนาดโมเลกุล รวมทั้งค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ผ่านของตัวยานอกจากตำรับสูผิวหนัง เป็นต้น ดังนั้นในการที่จะตอบว่าเส้นทางใดเป็นเส้นทางหลักหรือตัวยานั้นๆ สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีหรือไม่ จะต้องศึกษาทดลองทั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในผิวหนังสัตว์ทดลองหรือมนุษย์ (*in vivo*) ด้วย

### เอกสารอ้างอิง

- Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 2011. 9<sup>th</sup>ed: Wolters Kluwer; China.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell. 2003. 4<sup>th</sup> ed: New York.
- Aulton ME. Aulton's pharmaceuticals the design and manufacture of medicines. 2007. 3<sup>rd</sup>ed: Churchill Livingstone; London.
- Chiang A, Tudela E, Maibach HI. Percutaneous absorption in diseased skin: an overview. Journal of Applied Toxicology 2011, 32: 537-563.
- Mathur V, Satrawala Y, Rajput MS. Physical and chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery system. Asian Journal of Pharmaceutics 2010, 4: 173-183.
- N'Da DD. Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drugs. Molecules 2014, 19(12): 20780-20807.
- Rodrigues L, Zanluchi JM, Grebogi IH. Percutaneous absorption enhancers: mechanisms and potential. Brazilian Archives of Biology and Technology 2007, 50(6): 949-961.
- Walters KA. Dermatological and transdermal formulation. 2002. CRC Press Taylor and Francis Group; Florida.
- อรัญญา มโนสร้อย และจิระเดช มโนสร้อย. โลโปโซมสำหรับยาผ่านผิวหนังและเครื่องสำอาง. 2550. โอ.เอส. พรินติ้ง เฮ้าส์; กรุงเทพฯ.