



บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
เรื่อง เทคโนโลยีของระบบนำส่งยาทางผิวหนัง

ผู้เขียน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เกษีกรหญิงลลนา คงคาเนรมิตร
สาขาวิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

รหัสกิจกรรม 1017-1-000-001-01-2567
จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง ...2.5.... หน่วยกิต
วันที่รับรอง 12 มกราคม 2567
วันหมดอายุ 11 มกราคม 2568

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถอธิบายโครงสร้างของผิวหนังได้
2. สามารถอธิบายบริเวณเป้าหมายที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ได้
3. สามารถอธิบายกลไกการดูดซึมยาผ่านผิวหนัง และปัจจัยส่งเสริมได้
4. สามารถอธิบายโครงสร้างและกลไกการทำงานของระบบนำส่งยาชนิดต่าง ๆ ได้

บทคัดย่อ

ผิวหนังประกอบด้วยชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ชั้นหนังแท้ และชั้นหนังกำพร้า ซึ่ง stratum corneum เป็นส่วนหนึ่งของชั้นหนังกำพร้าและเป็นชั้นบนสุดของผิวหนัง ซึ่งมีบทบาทเป็นอย่างมากต่อการขวางกั้นการดูดซึมยาผ่านทางผิวหนัง การนำส่งยานั้นอาจมีเป้าหมายให้ยาคงอยู่ที่บริเวณต่าง ๆ ภายในผิวหนัง หรือผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสโลหิต (transdermal delivery) สำหรับกลไกการดูดซึมยาผ่านผิวหนังนั้นสัมพันธ์กับสมบัติของผิวหนัง สมบัติของยา หรือสาร และสมบัติของยาพื้นหรือระบบนำส่งยา ปัจจุบันระบบนำส่งยาทางผิวหนังอาจแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ 1. ระบบที่ใช้การแพร่ (passive method) ตัวอย่างเช่น transdermal patch, nanoemulsions, microemulsions, solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, flexible liposomes, niosomes 2. ระบบที่ใช้การกระตุ้นทางกายภาพ (active method) ตัวอย่างเช่น iontophoresis, electroporation, cavitation ultrasound, thermal ablation, laser ablation, microneedles, jet injector อย่างไรก็ตามการพัฒนาต่าง ๆ ก็ยังมีอย่างต่อเนื่อง เช่น การพัฒนาระบบที่ผสมผสานทั้งการแพร่และการกระตุ้นทางกายภาพร่วมกัน การพัฒนาระบบนำส่งในการให้วัคซีน การพัฒนาอุปกรณ์สวมใส่ที่มีเทคโนโลยีที่สามารถตรวจจับและให้การรักษาด้วยยาผ่านทางผิวหนังได้ ซึ่งนวัตกรรมเหล่านี้จะช่วยส่งเสริมความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยและประสิทธิผลในการรักษาให้ดียิ่งขึ้น

คำสำคัญ ระบบนำส่ง, ผิวหนัง, การแพร่, กระตุ้นทางกายภาพ

1. บทนำ

ผิวหนังมีประโยชน์หลายประการ ได้แก่ การห่อหุ้มร่างกายไว้เพื่อป้องกันอวัยวะภายในจากความกระทบกระเทือน ป้องกันจากเชื้อโรค สารเคมี และวัตถุ ป้องกันรังสีอัลตราไวโอเล็ต ป้องกันการสูญเสียน้ำ ควบคุมการสูญเสียความร้อนของร่างกาย และเป็นแหล่งสังเคราะห์วิตามินดี^(1, 2) ดังนั้นการดูซึมของยาหรือสารเคมีผ่านผิวหนังจะเป็นไปได้ยาก และการดูซึมผ่านผิวหนังจนถึงหลอดเลือดฝอยและเข้าสู่กระแสเลือดนั้นยังมีความเป็นไปได้ น้อยมาก ปัจจุบันนี้มีการพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่หลากหลาย เพื่อส่งเสริมการนำส่งยาที่มีคุณสมบัติต่าง ๆ เช่น โมเลกุลขนาดเล็กหรือขนาดใหญ่ ละลายน้ำได้ดีหรือละลายได้น้อย แตกตัวในน้ำหรือไม่แตกตัว ดังนั้นความรู้ความเข้าใจถึงโครงสร้างของผิวหนัง เป้าหมายของบริเวณที่จะนำส่งยา กลไกการดูซึมยาผ่านผิวหนัง โครงสร้างและส่วนประกอบของระบบนำส่ง และกลไกการนำส่ง จึงจะทำให้เข้าใจถึงการออกแบบหรือที่มาของการพัฒนาระบบนำส่งนั้น ๆ ได้ และอาจนำไปประยุกต์ใช้ในการแก้ปัญหาต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับการนำส่งยาได้

2. โครงสร้างผิวหนัง

ผิวหนังแบ่งเป็น 3 ชั้น ได้แก่ ชั้นหนังกำพร้า (epidermis), ชั้นหนังแท้ (dermis; cutaneous) และชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (hypodermis; subcutaneous layer) ดังรูปที่ 1 ชั้นหนังกำพร้า เป็น stratified epithelial tissue แบ่งออกได้เป็นห้าชั้น ดังรูปที่ 2 เรียงลำดับจากส่วนที่อยู่ล่างสุดของชั้นนี้^(1, 3) ได้แก่

1. Stratum basale (basal layer) ประกอบด้วยเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) ลักษณะเป็นรูปแท่งเรียงตัวชั้นเดียว เซลล์ในชั้นนี้เมื่อแบ่งตัวแล้วเซลล์หนึ่งจะเป็นเซลล์ต้นกำเนิด และอีกเซลล์จะทำการแบ่งตัวไปอีกหลายรอบจนถึงระดับหนึ่งก็จะไม่แบ่งตัวอีก เซลล์เหล่านี้จะเคลื่อนไปสู่ผิวหนังด้านบนเป็น keratinocytes และเกิดการเปลี่ยนแปลงไปจนถึงชั้น stratum corneum

2. Stratum spinosum (spinous layer) ประกอบด้วย keratinocytes รูปร่างหลายเหลี่ยม ประมาณ 8 – 10 ชั้นอยู่เหนือชั้น stratum basale สังเกตเห็นสิ่งปรากฏคล้ายหนาม (spine-like) ในชั้นนี้ นั่นคือ desmosome ที่เชื่อมต่อกับเซลล์ที่อยู่ติดกัน

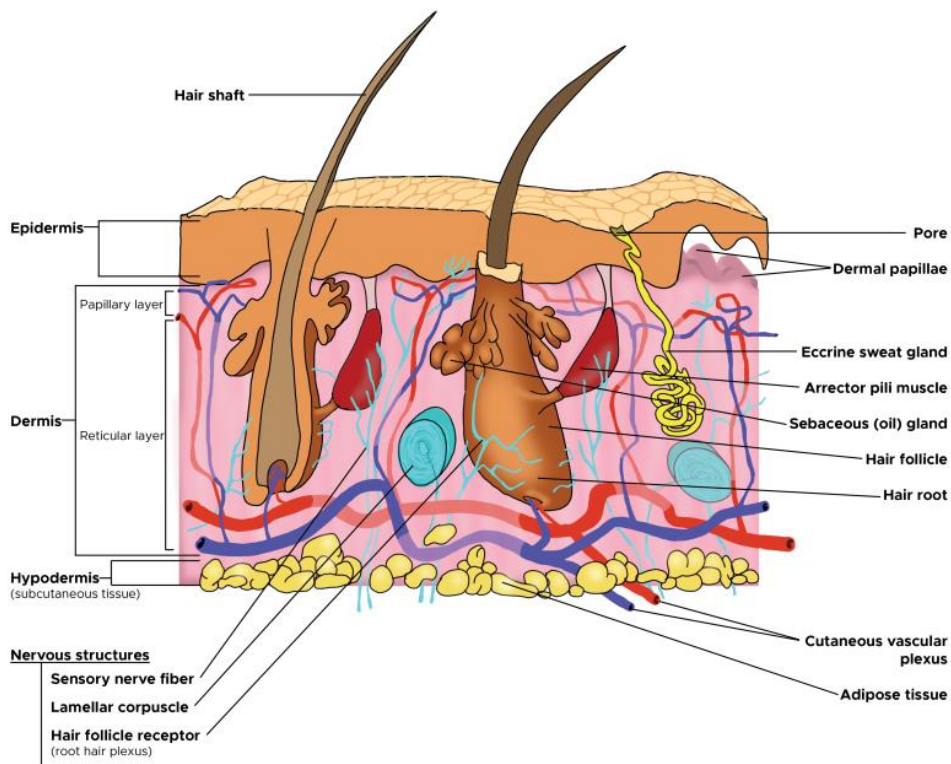
3. Stratum granulosum (granular layer) ประกอบด้วย keratinocytes รูปร่างแบน ประมาณ 3 – 5 ชั้น มีแกรนูล 2 ชนิดคือ keratohyalin granules และ lamellar coating granules นิวเคลียสของเซลล์ในชั้นนี้จะอยู่ในสถานะที่เริ่มเสื่อมหลากหลายระดับ เมื่อเซลล์สูญเสียนิวเคลียสและไซโตพลาสซึมก็จะทำให้มีรูปร่างแบนลง จากนั้น lamellar coating granules จะรวมกับเซลล์เมมเบรน และปลดปล่อยสารที่อยู่ภายในแกรนูลซึ่งเป็นสารกลุ่มไขมันออกไปสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ เมื่อนิวเคลียสเริ่มสลายไป เซลล์ไม่อาจคงเมตาบอลิซึมที่จำเป็นไว้ได้ต่อและเซลล์จะตาย

4. Stratum lucidum (clear layer) ประกอบด้วยเซลล์รูปร่างแบนใส ประมาณ 3 - 5 ชั้น มักพบชั้นนี้ในผิวหนังส่วนที่หนา สังเกตได้ว่ามองเห็นความใส เช่น ที่บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า

5. Stratum corneum (cornified layer) ประกอบด้วย corneocytes เป็นเซลล์รูปร่างแบน ซ้อนทับกัน ประมาณ 25 – 30 ชั้น มีเปลือกหุ้มเซลล์ที่เป็นโครงข่ายของโปรตีน เป็นเซลล์ที่ตายแล้วและมีเคอราตินอยู่เต็มเซลล์ และเซลล์จะฝังตัวอยู่ในไขมันที่อยู่ระหว่างเซลล์ (lipid matrix หรือ intercellular lipid)

เมื่อเซลล์ในชั้น stratum corneum หลุดลอกออกไป จะมีเซลล์ทดแทนขึ้นมาจากชั้นล่างอย่างต่อเนื่อง กระบวนการเพิ่มจำนวนเซลล์และเคลื่อนตัวจาก stratum basale จนถึง stratum corneum ใช้เวลาประมาณ 3 – 4 สัปดาห์ เรียกว่า keratinization

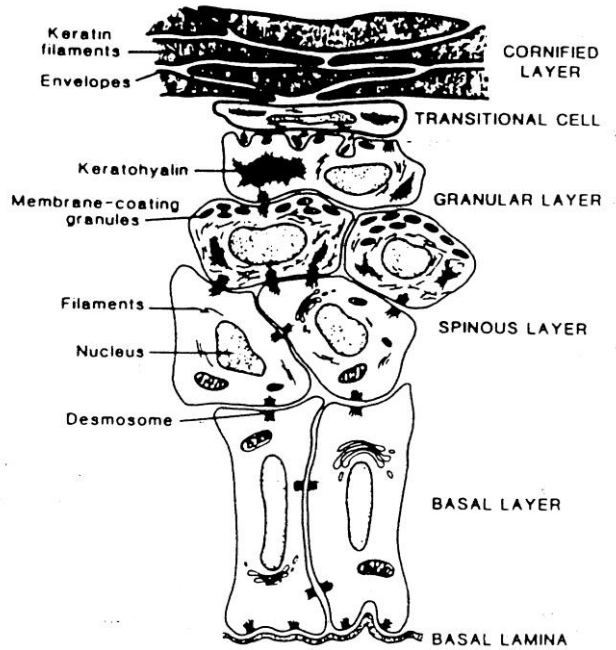
Layers of skin, hair follicles, sweat glands



รูปที่ 1 รูปจำลองโครงสร้างของผิวหนัง

(Yousef H, Alhaji M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [cited 2023 Oct 22].

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/?report=printable>)



รูปที่ 2 โครงสร้างของชั้นต่าง ๆ ในชั้นหนังกำพร้า (4)

(Eckert RL. The structure and function of skin. In Mukhtar H. (ed.), Pharmacology of the skin, 1992)

ชั้นหนังแท้ทำหน้าที่ให้ความแข็งแรงของผิวหนัง ประกอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีเส้นใยคอลลาเจนและอีลาสติน (1, 4) มีเซลล์หลัก 3 ชนิด (5) คือ fibroblast ทำหน้าที่หลั่งสารโปรตีนเพื่อสร้างเป็นเส้นใย, macrophages ทำหน้าที่จับสิ่งแปลกปลอมโดยการกลืน (phagocytosis), mast cell ทำหน้าที่หลั่งสารซึ่งอาจช่วยป้องกันการแข็งตัวของเลือดและทำให้เกิดการอักเสบ นอกจากนี้ยังมีหลอดเลือด เส้นประสาท ต่อม และรูขุมขนฝังตัวอยู่ใน ชั้นหนังแท้แบ่งออกได้เป็น 2 ส่วน คือ papillary region และ reticular region (รูปที่ 1)

1. Papillary region คือ บริเวณส่วนบน (อยู่ใต้ชั้นหนังกำพร้า) หนาประมาณหนึ่งในห้า (1/5) ของความหนา ชั้นหนังแท้ทั้งหมด โครงสร้างกลายเป็นปุ่มที่ยื่นขึ้นไปสู่ชั้นหนังกำพร้าทำให้มีพื้นที่ผิวมาก ผิวหนังชั้นนี้ประกอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีเส้นใยอีลาสติกชนิดละเอียด เซลล์หลักคือ fibroblast ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์คอลลาเจนชนิดที่ 3 (type III collagen)

2. Reticular region คือ บริเวณที่อยู่ใต้ papillary region และอยู่บนชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ประกอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีกลุ่มของเส้นใยคอลลาเจนพาดกันเป็นโครงข่าย และเส้นใยอีลาสติกชนิดหยาบ มีสมบัติในด้านของความแข็งแรง (strength), ความยืดหยุ่น (extensibility and elasticity) เนื้อที่ภายในระหว่างเส้นใยจะมีเนื้อเยื่อไขมันเล็กน้อย, รากขน, เส้นประสาท, ต่อมไขมัน และท่อของต่อมเหงื่อแทรกอยู่ภายใน

ชั้นไขมันใต้ผิวหนังเป็นชั้นที่ทำให้เกิดการเชื่อมต่อกันระหว่างผิวและโครงสร้างภายในร่างกาย ประกอบด้วยเนื้อเยื่อไขมันและเส้นใยที่อยู่อย่างหลวม ๆ ปริมาณไขมันจะแปรไปตามสภาวะโภชนาการและความอ้วนของแต่ละคน

ความหนาแน่นและการเรียงตัวของเซลล์ไขมันและเส้นใยคอลลาเจนจะเป็นตัวกำหนดการเคลื่อนที่ของผิวหนัง และมีเส้นเอ็น (skin ligament) ที่ช่วยยึดผิวเข้ากับโครงสร้างภายในร่างกายเช่น กล้ามเนื้อ⁽²⁾

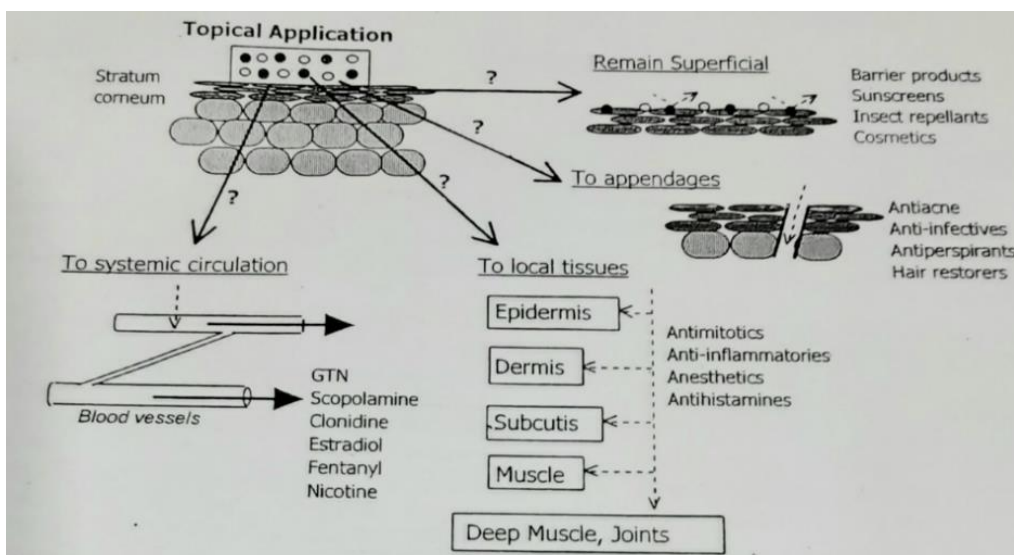
3. การดูดซึมยาผ่านผิวหนัง

3.1 บริเวณเป้าหมายที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ (target site)

การออกแบบยาหรือเภสัชภัณฑ์ที่ให้ทางผิวหนังนั้น ต้องทราบวัตถุประสงค์ว่าต้องการให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ (local effect) ณ บริเวณนั้น ๆ หรือต้องการให้ยาเข้าสู่กระแสเลือด (systemic effect) เพื่อไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะอื่น พิจารณาได้จากรูปที่ 3 กรณีต้องการให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ เช่น ตัวยาที่ใช้ฆ่าเชื้อที่เป็นสาเหตุของสิวอักเสบ จะมีเป้าหมายที่รูขุมขนและควรลงไปถึงท่อของต่อมไขมันที่มีเชื้อสะสมอยู่ หรือสารกันแดดชนิดป้องกันทางกายภาพ (physical sunscreen) ซึ่งไม่ดูดซึม จะอยู่บนผิวหนังเพื่อเคลือบคลุมผิวไว้และสามารถสะท้อนรังสีได้ เป็นการปกป้องผิวจากแสงอัลตราไวโอเล็ต กรณีต้องการให้ยาเข้าสู่กระแสเลือด เช่น ตัวยาบรรเทาอาการเมารถเมาเรือที่ให้ทางผิวหนัง และมีเป้าหมายให้สามารถดูดซึมผ่านเข้าชั้นหนังแท้ จนกระทั่งเข้าสู่กระแสเลือดจนไม่มีผลออกฤทธิ์บรรเทาอาการได้

3.2 การดูดซึมยาผ่านผิวหนัง (transdermal delivery)

ในปี ค.ศ. 1965 Stoughton ได้อธิบายคำว่า percutaneous absorption ไว้ หมายถึง การที่ยาซึมผ่านเข้าไปจนถึงชั้นหนังแท้ อาจเข้าสู่กระแสเลือดได้หรือไม่ก็ตาม แต่อย่างน้อยก็ไปได้ถึงชั้นหนังแท้⁽⁶⁾ การดูดซึมยาหรืออาจเรียกว่า การแทรกซึมของยา (penetration) นี้ จะเป็นการแพร่ผ่านผิวหนัง (passive diffusion) ในปัจจุบันมีคำที่มีความชัดเจนขึ้น ได้แก่ dermal delivery หมายถึง ตัวยาจะดูดซึมเข้าไปถึงชั้นหนังแท้ และคำว่า transdermal delivery หมายถึง ตัวยาจะดูดซึมเข้าไปถึงชั้นหนังแท้และเข้าสู่กระแสเลือด

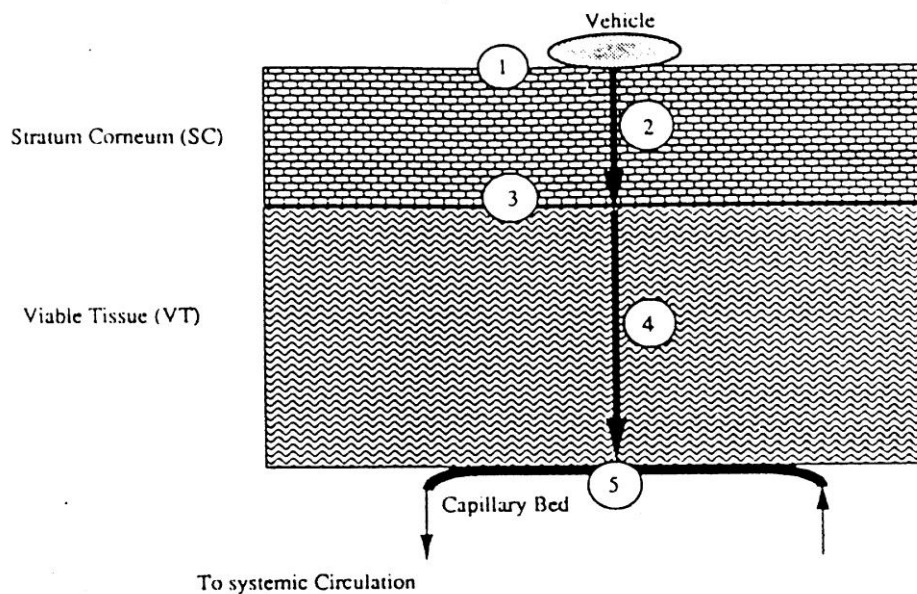


รูปที่ 3 บริเวณที่ยาออกฤทธิ์⁽⁷⁾

(Robert MS, Cross SE. Skin transport. In Walters KA. (ed.). Dermatological and transdermal formulations, 2002.)

การดูดซึมยาผ่านผิวหนัง อธิบายดังแบบจำลองในรูปที่ 4 โดยเริ่มจากการทายาบนผิวหนังซึ่งเป็นยาละลายอยู่ในยาพื้น จากนั้นมีลำดับเหตุการณ์ดังนี้⁽⁸⁾ คือ

- ลำดับที่ 1 ยาบางส่วนจากผลิตภัณฑ์ละลาย (soluble) แล้วแบ่งภาค (partition) เข้าสู่ stratum corneum
- ลำดับที่ 2 โมเลกุลยาที่สะสมใน stratum corneum ชั้นบนจะแพร่ (diffusion) ผ่าน stratum corneum ลงไปสู่ชั้นล่าง
- ลำดับที่ 3 เมื่อถึงชั้นล่างสุดของ stratum corneum โมเลกุลยาบางส่วนจะแบ่งภาคลงไปสู่ชั้นล่างถัดไป (viable tissue)
- ลำดับที่ 4 โมเลกุลยาจะเกิดการแพร่ไปจนถึงหลอดเลือดฝอย แล้วจึงถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด



รูปที่ 4 ลำดับของการดูดซึมผ่านผิวหนัง⁽⁸⁾

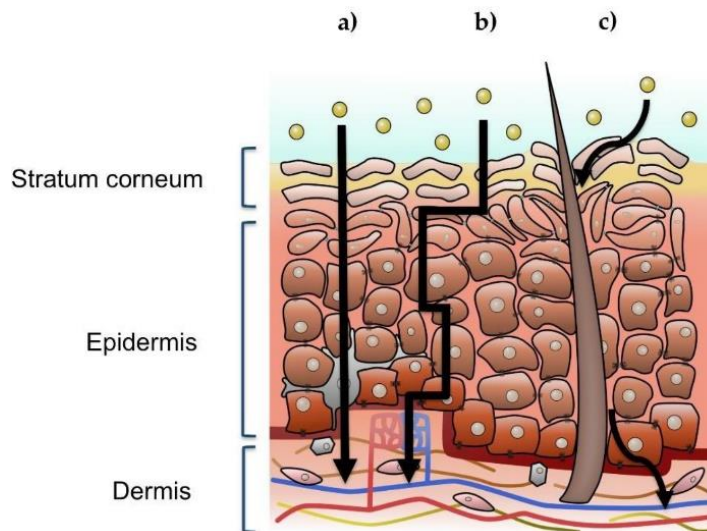
(Potts RO, Bommannan DB, Guy RH. Percutaneous Absorption. In Mukhtar H. (ed.), Pharmacology of the skin, 1992.)

ในการดูดซึมยาผ่านผิวหนังนั้น ชั้น stratum corneum จะมีความต้านทานสูงต่อโมเลกุลที่มีขั้ว เนื่องจากชั้นนี้มีส่วนประกอบที่เป็นไขมันอยู่มากจึงทำให้สารที่มีขั้วผ่านได้ยาก และจะมีความต้านทานลดลงเมื่อโมเลกุลยามีความชอบไขมันเพิ่มขึ้นหรือยาที่มีสัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (partition coefficient) สูง นอกจากนี้การแพร่ผ่านของโมเลกุลยาจะสัมพันธ์เป็นสัดส่วนผกผันกับขนาดของโมเลกุลด้วย โมเลกุลขนาดเล็กจะแพร่ผ่านได้มากกว่า

ชั้น stratum corneum มีบทบาทในการขวางกั้นการดูดซึมโมเลกุลยา จะใช้เวลาในชั้นนี้นานกว่าชั้นอื่น ๆ (rate limiting step) เนื่องจากยาที่มีความชอบไขมันจะผ่านเข้าสู่ stratum corneum ได้ หากต้องการนำส่งผ่านผิวหนังได้ ก็จะต้องสามารถแบ่งภาคออกจาก stratum corneum ได้ เพื่อลงสู่ชั้นต่อไปที่มีความชอบน้ำ ถ้ายามีความชอบไขมันมากเกินไปก็จะคงอยู่ในชั้นของ stratum corneum ไม่สามารถออกไปจากชั้นนี้ได้ หรือถ้ายามี

ความชอบน้ำหรือมีขั้ว ก็อาจจะเข้าสู่ stratum corneum ไม่ได้หรือได้น้อยมาก ดังนั้นต้องมีความสามารถในการละลายและมีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคที่เหมาะสม จึงจะผ่านทั้งชั้นน้ำและชั้นไขมันไปได้

วิธีของการดูดซึมผ่านผิวหนังในชั้น stratum corneum มีแบบจำลองที่นิยมใช้อธิบายคือ แบบจำลองก้อนอิฐและปูนขาว (brick and mortar model) โดยที่ก้อนอิฐสื่อถึง corneocytes ส่วนปูนขาวสื่อถึงไขมันที่อยู่ระหว่าง corneocytes ดังรูปที่ 5 ซึ่งแสดงวิธีหรือทางที่ยาผ่านไปได้มี 3 ช่องทาง ได้แก่



รูปที่ 5 วิธีของยาในการผ่าน stratum corneum มี 3 ทาง ได้แก่ a) transcellular pathway

b) intercellular pathway c) transappendageal pathway.⁽⁹⁾

(Aguirre CV, Sintov AC. Microemulsions and nanoparticles as carriers for dermal and transdermal drug delivery, 2019)

วิธี a คือ transcellular/intracellular pathway เป็นการผ่านเซลล์ โดยโมเลกุลยาจะผ่านทั้ง corneocytes และระหว่างเซลล์ลงไป

วิธี b คือ intercellular pathway เป็นการผ่านโดยคดเคี้ยวไปในทางระหว่างเซลล์

วิธี c คือ transappendageal/follicular pathway เป็นการผ่านทางรูขุมขน

ซึ่งวิธีหลักที่ผ่านใน stratum corneum คือ intercellular pathway⁽¹⁰⁾ รองลงมา คือ follicular pathway⁽¹¹⁾

3.3 ปัจจัยส่งเสริมการดูดซึมยาผ่านผิวหนัง⁽¹²⁾

3.3.1 ยาที่มีน้ำหนักโมเลกุล 100-800 g/mol หรือน้อยกว่า 400 g/mol จะสามารถผ่านผิวหนังได้ดีกว่า และยาที่อยู่ในรูปที่ไม่มีประจุ จะผ่านเข้าสู่ชั้น stratum corneum ได้ดี

3.3.2 กรณีที่ยาละลายในยาพื้นได้ดีมาก ก็มีโอกาที่จะไม่แพร่ออกมาจากระบบนำส่งได้ ยาต้องมีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคที่เหมาะสม ตัวยาควรมี $\log P_{o/w}$ ประมาณ 1-3

3.3.3 ผิวหนังที่ชุ่มชื้นจะส่งเสริมให้มีการดูดซึมยาดีขึ้น

3.3.4 พื้นที่ผิวหนังในการให้ยาเมื่อใช้พื้นที่มากก็มักดูดซึมได้เพิ่มขึ้น และการให้ยาในผิวหนังบริเวณที่บางกว่าจะดูดซึมยาได้เพิ่มขึ้น

3.3.5 ความเข้มข้นของยาในระบบมีผลต่อปริมาณการดูดซึมยาต่อหน่วยพื้นที่ผิวหนังต่อหน่วยเวลา เมื่อความเข้มข้นสูงขึ้นมักมีปริมาณการดูดซึมเพิ่มขึ้น

3.3.6 ระบบนำส่งที่สัมผัสกับผิวหนังนานขึ้น จะทำให้ดูดซึมยาได้เพิ่มขึ้น

4. ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง

ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังระบบแรกที่น่าส่งยาเข้าสู่กระแสเลือดได้ คือ 3-day scopolamine patch (Transderm-Scop®) เริ่มใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1979 หลังจากนั้นก็ได้มีระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่ได้รับการอนุญาตให้จำหน่ายเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ และสิบปีต่อมา nicotine patch ก็เป็นระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังที่เป็นที่นิยมมากในทางการแพทย์

บทความนี้ศึกษาจากบทความปริทรรศน์ที่เกี่ยวข้องกับระบบนำส่งยาทางผิวหนัง 3 บทความหลัก และบทความอื่น ๆ เพื่อเพิ่มเติมในรายละเอียด ซึ่งมุมมองของแต่ละบทความนั้น ๆ อาจจัดกลุ่มระบบนำส่งยาตามแนวทางที่ทำให้เข้าใจเกี่ยวกับกลไกการนำส่งยาได้ดีขึ้น ได้แก่

ในปี ค.ศ. 2008 Prausnitz และ Langer⁽¹³⁾ ได้เสนอบทความปริทรรศน์รวบรวมข้อมูลต่าง ๆ เกี่ยวกับระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง และจัดกลุ่มระบบนำส่งยาที่มีอยู่เป็น 3 รุ่น โดยพิจารณาจากผลกระทบต่อความเป็นระเบียบภายในชั้น stratum corneum ได้แก่

รุ่นที่ 1. ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง

มีรูปแบบ เช่น metered liquid spray, gel หรือตำรับทาผิวที่ตัวยามีโมเลกุลขนาดเล็กและมีความชอบไขมันจะถูกดูดซึมและสะสมใน stratum corneum เพื่อปลดปล่อยยาเข้าสู่ viable epidermis ในเวลานานหลายชั่วโมง และรูปแบบแผ่นแปะ (transdermal patch/transdermal drug delivery system (TDDS))

รุ่นที่ 2. ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง ที่ส่งเสริมการดูดซึมผ่านผิว

โดยอาจใช้สารที่ส่งเสริมการดูดซึมหรือใช้ระบบนำส่ง ซึ่งบางวิธีจะมีกลไกเพิ่มการดูดซึมโดยรบกวนความเป็นระเบียบของไขมันที่อยู่ระหว่างเซลล์ที่ไม่รุนแรง ตัวอย่างรูปแบบหรือระบบนำส่งในกลุ่มนี้ เช่น conventional chemical enhancers, nanocarriers, iontophoresis, noncavitational ultrasound ซึ่งนำส่งสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก

รุ่นที่ 3. ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง ที่รบกวน stratum corneum รุนแรง

โดยมีผลให้การนำส่งสารผ่านผิวหนังมีประสิทธิภาพมากขึ้น ในขณะที่เนื้อเยื่อหรือผิวหนังในชั้นล่างลงไปไม่เปลี่ยนแปลง ทำให้มีโอกาสนำส่ง โมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีน ดีเอ็นเอ และวัคซีน รูปแบบเหล่านี้ เช่น

การเลือกใช้สารผสมของ chemical enhancers, การใช้ biochemical enhancer, electroporation, cavitation ultrasound, microneedle, thermal ablation เป็นต้น

ในปี ค.ศ. 2019 Benson และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้เสนอบทความปริทรรศน์รวบรวมข้อมูลต่าง ๆ เกี่ยวกับ ยาทาผิวและระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง และจัดกลุ่มระบบนำส่งยาเป็น 2 กลุ่ม โดยพิจารณาจากเทคโนโลยีที่ทำให้ยาผ่านเข้าสู่ผิวโดยการแพร่ (passive technologies) และเทคโนโลยีที่ต้องให้แรงกระทำภายนอกในการส่งเสริมให้ยาผ่านเข้าสู่ผิว (active or physical enhancement methods)

1. เทคโนโลยีที่ทำให้ยาผ่านเข้าสู่ผิวโดยการแพร่ เช่น microemulsions, nanoemulsions, solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, flexible liposomes

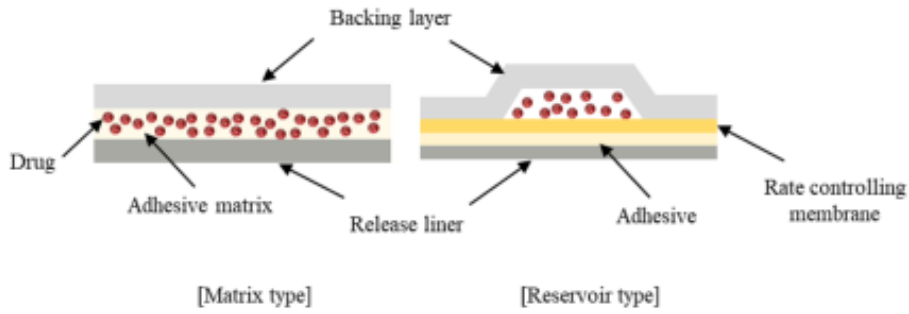
2. เทคโนโลยีที่ต้องให้แรงกระทำภายนอกในการส่งเสริมให้ยาผ่านเข้าสู่ผิว เช่น electroporation, iontophoresis, sonophoresis, laser-assisted delivery, magnetophoresis, microdermabrasion, thermal ablation, biolistic injectors, microneedles, high aspect ratio elongated microparticles

ในปี ค.ศ. 2022 Phatale และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้เสนอบทความปริทรรศน์รวบรวมข้อมูลต่าง ๆ เกี่ยวกับ ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง และจัดกลุ่มระบบนำส่งยาเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ 1) ระบบที่นำส่งยาผ่านเข้าสู่ผิวโดยการแพร่ (passive method) เช่น liposomes, microemulsions, nanoemulsions, solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, dendrimers, transferosomes 2) ระบบที่นำส่งยาโดยต้องให้แรงกระทำภายนอกในการส่งเสริมให้ยาผ่านเข้าสู่ผิว (active method) เช่น iontophoresis, electroporation, sonophoresis, microneedle, needleless jet injection

บทความนี้จะแสดงระบบนำส่งยาที่น่าสนใจในปัจจุบัน ได้แก่ transdermal patch, nanoemulsions, microemulsions, solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, flexible liposomes, niosomes, iontophoresis, electroporation, cavitation ultrasound, thermal ablation, laser ablation, microneedles, jet injector และสำหรับการจัดกลุ่มก็สามารถนำไปเปรียบเทียบได้จาก 3 บทความหลักด้านบนว่าจะพิจารณาจัดอยู่ในกลุ่มใดได้บ้าง ทั้งจากวิธีการเข้าสู่ผิวหนังหรือจากผลกระทบต่อความเป็นระเบียบภายในชั้น stratum corneum

1. Transdermal patch

Transdermal patch (แผ่นแปะ) มักจะบรรจุยาในส่วนที่กักเก็บยา (reservoir) โดยมีแผ่นปิดด้านหลังที่ไม่ให้สารซึมผ่านได้ (impermeable backing) มีแผ่นด้านหน้าที่เป็นเมมเบรนกึ่งซึมผ่านได้ (semi-permeable membrane) ทำหน้าที่กำหนดการปลดปล่อยยาและมีส่วนที่เป็นกาวยึดติดกับผิวหนัง หรืออาจออกแบบให้ไม่มีเมมเบรนกึ่งซึมผ่านได้ แต่มียาละลายอยู่ในพอลิเมอร์เมทริกซ์ (solid polymer matrix) หรือให้ยาละลายในกาวที่ใช้ยึดติดผิว⁽¹³⁾



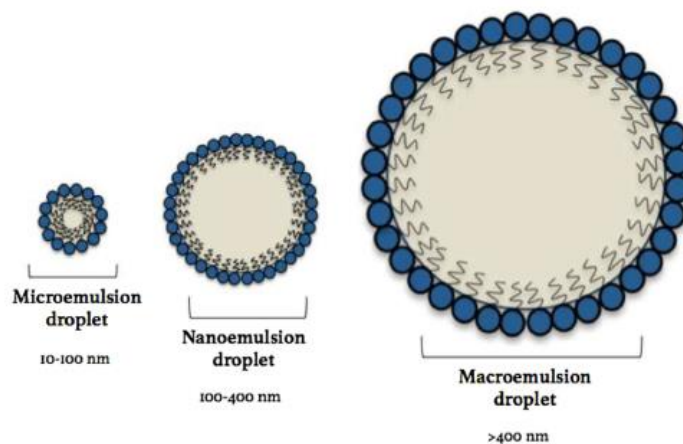
รูปที่ 6 รูปจำลองโครงสร้างแผ่นแปะในแบบ matrix และ reservoir ⁽¹⁶⁾

(Kim EJ, Choi DH. Quality by design approach to the development of transdermal patch systems and regulatory perspective, 2021.)

2. Nanoemulsions และ microemulsions ⁽¹⁴⁾

Microemulsions เป็นระบบที่มีความคงสภาพทางเทอร์โมไดนามิก ประกอบด้วยน้ำ น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวรวม มีขนาดอนุภาคเล็กกว่า 100 นาโนเมตร และมีค่าดัชนีการกระจาย (dispersity index) ต่ำ ในขณะที่ nanoemulsions เป็นระบบที่ไม่มีความคงสภาพทางเทอร์โมไดนามิก แต่มีความคงสภาพทางไคเนติก (kinetically stable) อิมัลชันทั้งสองชนิดนี้มีพื้นที่ผิวของเฟสภายในมาก และสามารถกระจายบนผิวหนังได้อย่างสม่ำเสมอ nanoemulsions จะใช้ปริมาณสารลดแรงตึงผิวในตำรับน้อยกว่า ทำให้มีโอกาสก่อการระคายเคืองที่ลดลง แต่จะใช้พลังงานที่สูงกว่าในการทำให้เกิดอิมัลชัน

ทั้งสองระบบนี้ส่งเสริมการดูดซึมผ่านผิวหนังโดย 1) ระบบมีความสามารถสูงในการละลายทั้งสารที่ชอบน้ำ และสารที่ชอบน้ำมัน 2) การที่มีอนุภาคขนาดเล็กและมีพื้นที่ผิวมาก ทำให้สัมผัสผิวหนังและเคลือบคลุม stratum corneum ได้ดี 3) น้ำมันหรือสารลดแรงตึงผิวที่ใช้อาจมีผลต่อไขมันภายใน stratum corneum มีผลช่วยเพิ่มการดูดซึมยาได้



รูปที่ 7 รูปจำลองโครงสร้างและขนาดอิมัลชันชนิดต่างๆ ⁽¹⁷⁾

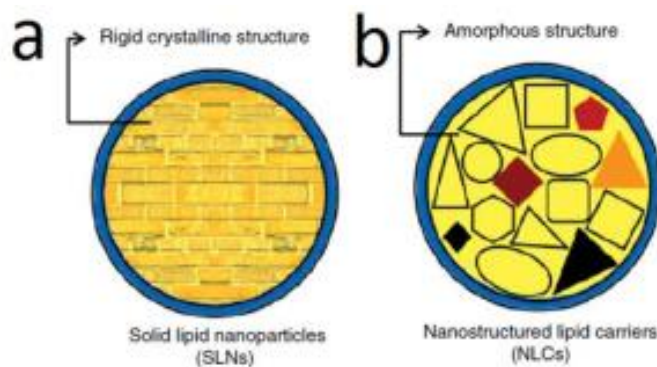
(Callender SP, Mathews JA, Kobernyk K, Wettig SD. Microemulsion utility in pharmaceuticals: implications for multi-drug delivery, 2017.)

3. Solid lipid nanoparticles (SLNs)⁽¹⁴⁾

ระบบประกอบด้วยไขมันที่แข็ง ณ อุณหภูมิห้อง ทำให้เกิดการกระจายยาภายในอนุภาคและเคลือบคลุมอนุภาคด้วยสารลดแรงตึงผิว (รูป 8a) มีข้อดีในการเพิ่มความคงสภาพของสารที่ชอบไขมัน เช่น เรตินอลซึ่งเสื่อมสภาพได้ง่ายในการสัมผัสกับแสงและออกซิเจนก็จะถูกกักเก็บไว้ภายในอนุภาค หรือช่วยเพิ่มการสะสมใน stratum corneum เนื่องจากในการทดสอบเริ่มแรกพบว่า curcumin SLNs ปลดปล่อยสารได้นานถึง 24 ชั่วโมง และลดการอักเสบและลดการมีสีผิวเข้มขึ้นในผิวหนังหนูได้

4. Nanostructured lipid carriers (NLCs)⁽¹⁴⁾

ระบบประกอบด้วยไขมันที่แข็ง ณ อุณหภูมิห้องผสมกับไขมันหรือน้ำมัน และเคลือบคลุมอนุภาคด้วยสารลดแรงตึงผิว ซึ่งน้ำมันจะฝังตัวในไขมันแข็ง หรืออยู่ที่ผิวของไขมันแข็งและชั้นของสารลดแรงตึงผิว (รูป 8b) NLCs จะทำให้เพิ่มการกักเก็บยาและเพิ่มความคงสภาพยาดีกว่า SLNs พบว่า NLCs และ SLNs มีกลไกการส่งเสริมการดูดซึมผ่านผิวหนังคล้ายกัน โดยการเคลือบคลุมผิวหนัง (occlusion) และการผสมกันระหว่างตำรับและไขมันของชั้น stratum corneum อย่างไรก็ตามส่วนประกอบไขมันใน NLCs สามารถเพิ่มค่าการละลายและการกักเก็บสารทำให้มีผลในการสะสมในผิวหนังมากกว่า



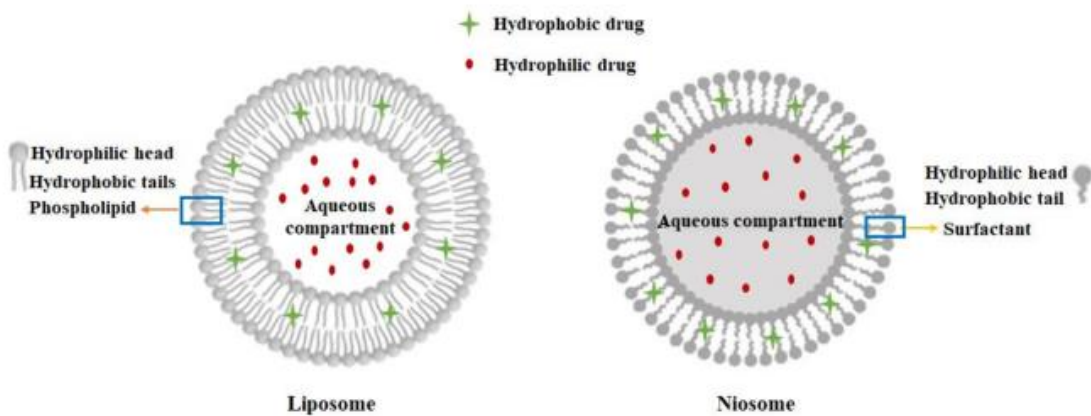
รูปที่ 8 รูปจำลองโครงสร้างของ a) solid lipid nanoparticle b) nanostructured lipid carriers⁽¹⁸⁾

(Bahari SLA, Hamishekar H. The impact of variables on particle size of solid lipid nano particles and nanostructured lipid carriers; A comparative literature review, 2016.)

5. Flexible liposomes หรือระบบนำส่งรูปแบบถุงปิด

Liposomes เป็นอนุภาคที่มีลักษณะเป็นถุงปิด มีเมมเบรนหรือผนัง 2 ชั้น เกิดจาก amphiphiles เช่น ฟอสโฟลิพิดกระจายอยู่ในตัวกลางที่เป็นน้ำ⁽¹⁹⁾ flexible liposomes มีหลายชนิดและถูกพัฒนาให้เป็นถุงปิดที่มีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง โดยมีส่วนประกอบที่มีสมบัติส่งเสริมการซึมผ่านผิวหนัง เช่น transferosomes ประกอบด้วยฟอสโฟลิพิดและสารลดแรงตึงผิว (เช่น Tween 80®, Span 80®, หรือ sodium

cholate), ethosomes ประกอบด้วยฟอสโฟลิพิดและเอทานอลในปริมาณสูง⁽¹⁴⁾, invasomes ประกอบด้วยฟอสโฟลิพิด เอทานอล และเทอร์ปีน⁽¹⁵⁾ หรือพัฒนาให้เป็นถุงปิดที่ทำจากสารลดแรงตึงผิวเป็นหลัก เช่น niosomes ประกอบด้วยสารลดแรงตึงผิวและคอเลสเตอรอล, SECosomes ประกอบด้วยสารลดแรงตึงผิว เอทานอล และคอเลสเตอรอล ซึ่งพบว่าทั้ง transferosomes และ ethosomes นั้น ส่วนประกอบในตำรับเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมการซึมผ่าน⁽¹⁴⁾ สำหรับ SECosomes เป็นถุงปิดขนาด 58 นาโนเมตร มีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเช่นกัน และมีรายงานถึงการนำส่ง fluorescent siRNA เข้าสู่ human epidermis (keratinocytes) ได้ เมื่อใช้วิธีติดตามด้วย multiphoton tomography with fluorescence lifetime imaging microscopy (MPT-FLIM)^(14, 20)



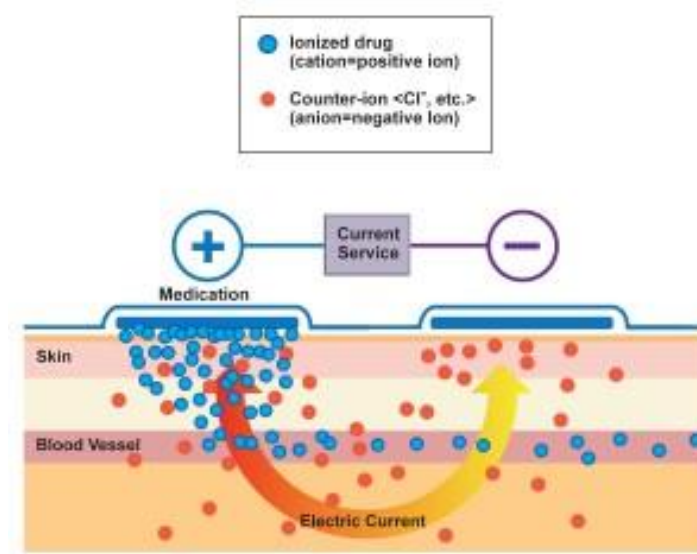
รูปที่ 9 รูปจำลองโครงสร้างของ a) liposomes ที่มีผนังเมมเบรนทำจากฟอสโฟลิพิด
b) niosomes ที่มีผนังเมมเบรนทำจากสารลดแรงตึงผิว⁽²¹⁾

(Zarepour A, Egil AC, Cokol Cakmak M, Esmaili Rad M, Cetin Y, Aydinlik S, Ozaydin Ince G, Zarrabi A. Fabrication of a dual-drug-loaded smart niosome-g-chitosan polymeric platform for lung cancer treatment, 2023.)

6. Iontophoresis

เป็นการนำส่งสารด้วยการให้กระแสไฟฟ้าอ่อน ๆ ($0.1-1.0 \text{ mA/cm}^2$) ผ่านผิวหนัง โดยใช้แรงผลักทางไฟฟ้า (electronic repulsion) เช่น สารไอออนลบจะถูกผลักด้วยขั้วลบ (cathode) และสารไอออนบวกจะถูกผลักด้วยขั้วบวก (anode) เป็นการให้แรงขับเคลื่อนในการนำส่งผ่าน stratum corneum ซึ่งยาที่มีประจุจะเคลื่อนที่ไปตามสนามไฟฟ้า (electrophoresis) สำหรับยาที่ไม่แตกตัวจะนำส่งด้วยการพาไปในตัวกลางในทิศทางขั้วบวกไปสู่ขั้วลบ เนื่องจากประจุลบของผิวหนัง (electroosmotic flow) ซึ่งเกิดจากการเคลื่อนที่ของประจุบวกในน้ำ เช่น Na^+ iontophoresis สามารถนำส่งยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กที่มีประจุ และโมเลกุลขนาดใหญ่ (1000 daltons) ได้ ระบบนี้ประกอบด้วยอุปกรณ์ ได้แก่ ส่วนกักเก็บยา, ขั้วไฟฟ้า, ไมโครโพรเซสเซอร์ควบคุมการทำงาน, และแบตเตอรี่ สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยา ด้วยกระแสไฟฟ้าโดยใช้ไมโครโพรเซสเซอร์หรือจากผู้ป่วยเอง

การส่งเสริมการดูดซึมผ่านผิวหนังจะเกิดได้ดีสำหรับสารที่แตกตัว การนำส่งจะขึ้นกับความเข้มข้น ระยะเวลาของกระแสไฟฟ้าที่ให้ รวมถึงความหนาแน่นของกระแสและลักษณะคลื่นไฟฟ้า และบริเวณที่ติดขั้วไฟฟ้า นอกจากนี้ยังมีผลจากกระสวยยา ความเข้มข้นของยา ปัจจัยจากโมเลกุลยา (สัดส่วนประจุน้ำหนักโมเลกุล ปริมาตร รูปร่าง การกระจายของประจุบนโมเลกุล) ความเป็นกรดด่างของกระสวยยาจะมีผลทั้งต่อตัวยาและผิวหนัง ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ระบบนำส่งนี้ที่ได้รับการรับรองและวางจำหน่าย เช่น LidoSite™ topical system (ตัวยาลิโดเคนสำหรับเป็นยาชาเฉพาะที่) (13, 14)



รูปที่ 10 รูปจำลองการทำงานของ iontophoretic drug delivery (22)

(Microcontrollers drive home drug delivery [Internet]. [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://electronicsmaker.com/microcontrollers-drive-home-drug-delivery-2>)

7. Electroporation

เป็นการใช้ไฟฟ้าแรงดันสูง (50-1500 V) กระตุ้นเป็นช่วงๆ และช่วงเวลาสั้นๆ (10 μ s ถึง 10 ms) ทำให้เกิดรูใน stratum corneum (รูปที่ 11a) เพื่อช่วยให้เกิดการแพร่ของยาผ่านผิวหนังได้ สามารถนำส่งตัวยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อย เช่น fentanyl, doxorubicin ไปจนถึงตัวยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลมาก เช่น calcitonin, heparin, vaccines (18) สำหรับการเปลี่ยนแปลงทางผิวหนังที่เกิดขึ้นนั้น สามารถคืนสภาพมาได้แต่จะใช้เวลาที่แตกต่างกัน (23)

8. Thermal ablation

เป็นการใช้ความร้อนสูงต่อผิวหนังในเวลาสั้น ๆ ประมาณ 300 องศาเซลเซียส ต่อ 10^{-6} วินาที โดยที่ไม่มีความร้อนเพิ่มขึ้นในผิวชั้นล่าง (viable epidermis และ dermis) (รูปที่ 11b) กลไกที่คาดว่าจะเกิดขึ้น คือ ทำให้น้ำใน

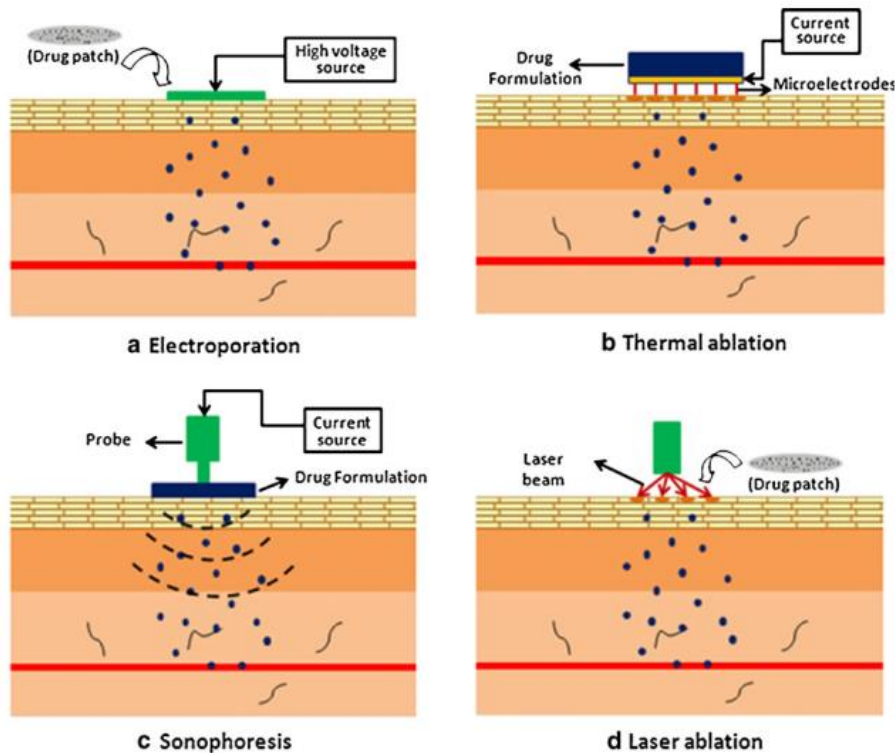
stratum corneum ระบายอย่างรวดเร็ว การขยายตัวของน้ำมีผลให้เกิดการขจัดผิวหรือลอกออกเป็นแอ่งขนาด ไมครอน^(13, 14) PassPort® patch (Altea therapeutics, Atlanta, GA) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยเส้นลวดโลหะ เมื่อกระแสไฟฟ้าผ่านเส้นลวดก็จะถูกเปลี่ยนแปลงพลังงานความร้อน ที่เกิดความร้อนสูงเฉพาะจุดนั้น ๆ เกิดแอ่งหรือ ช่องขนาดเล็ก ทำให้โมเลกุลยาสามารถผ่านลงไปใฝวที่ลึกกว่า และหลังจากที่ผิวลอกออกแล้ว ผิวหนังจะต้องใช้เวลา ในกระบวนการสมานผิว ซึ่งเทคโนโลยีนี้มีแนวโน้มในการใช้นำส่งชีวเภสัชภัณฑ์ได้⁽²³⁾

9. Cavitational ultrasound/sonophoresis/phonophoresis

เป็นการใช้คลื่นเสียงชนิดความถี่ต่ำ (20-100 kHz) ช่วยนำส่งสารผ่านผิวหนัง โดยจะทำให้เกิดโพรงภายใน ตัวกลางที่ใช้ (เช่น เจล) ที่อยู่ระหว่าง ultrasound transducer และผิวหนัง (รูปที่ 11c) กลไกที่คาดว่าจะเกิดขึ้นคือ ทำให้เกิดฟองอากาศขึ้นภายในตัวกลาง แล้วแตกออกบนผิวหนังและเกิดการรบกวนโครงสร้างไขมันของ stratum corneum มีผลเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้โดยไม่เกิดความเสียหายแก่ผิวหนังชั้นล่าง มีรายงานว่าวิธีนี้สามารถส่งเสริม การดูดซึมผ่านผิวหนังในโมเลกุลขนาดใหญ่ได้ เช่น อินซูลิน อินเตอร์เฟอรอนอัลฟา และ อิริโทโทรพอิติน (5.8, 17, 48 kDa ตามลำดับ)^(13, 14)

10. Laser ablation

เป็นการให้ลำแสงเลเซอร์ต่อผิวหนังซึ่งจะทำให้มีความร้อนเกิดขึ้น โมเลกุลของน้ำจะระเหยอย่างรวดเร็ว และทำให้ผิวลอกในขนาดไมครอน (รูปที่ 11d) Painless Laser Epidermal System technology (Pantech Biosolutions AG, Ruggell, Leichtenstein) เป็นอุปกรณ์ที่ใช้มือจับได้มี erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er/YAG) laser ให้แสงที่มีความยาวคลื่น 2940 นาโนเมตร มีผลให้เกิดผิวลอกที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางขนาด ประมาณ 200 ไมครอน ความลึกประมาณ 20 - 150 ไมครอน เมื่อผิวลอกแล้วจะทำการทายาหรือใช้แผ่นแปะที่มีตัวยา ปิดทับผิวในบริเวณนั้นเพื่อการนำส่งยา ในการใช้งานจะไม่ทำให้รู้สึกไม่สบายผิว อาจมีผิวแดงแต่จะหายไปได้ใน 2-3 ชั่วโมง ซึ่งเทคโนโลยีนี้มีแนวโน้มในการใช้นำส่งสารโมเลกุลใหญ่ เช่น เปปไทด์ และโปรตีนได้⁽²³⁾



รูปที่ 11 รูปจำลองกลไกการทำงานของ (a) electroporation (b) thermal ablation (c) sonophoresis (d) laser ablation ⁽²³⁾

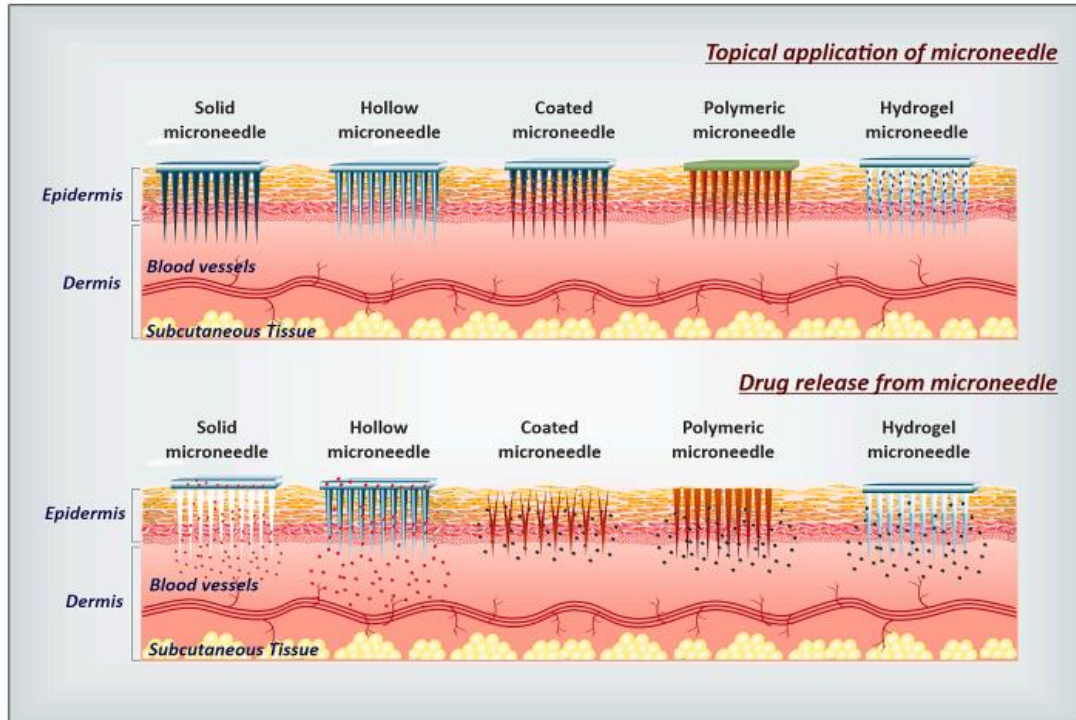
(Kalluri H, Banga AK. Transdermal Delivery of Proteins, 2011.)

11. Microneedles

ระบบนี้จะใช้เข็มขนาดเล็กระดับไมครอนทำให้เกิดรูในขนาดไมครอนผ่าน stratum corneum เพื่อการนำส่งยา เข็มมีความยาวในช่วง 25 - 2000 ไมครอน มีฐานกว้าง 50 - 250 ไมครอน และปลายเข็มมีเส้นผ่านศูนย์กลางในช่วง 1 - 25 ไมครอน จะไม่ทำให้เจ็บปวดเนื่องจากเข็มจะยาวไม่ถึงตัวรับความเจ็บปวดหรือหลอดเลือดที่อยู่ในชั้นหนังแท้ รูปร่าง ขนาด และวัสดุที่ใช้จะต้องเอาชนะความยืดหยุ่นของผิวหนังได้ เพื่อทำให้เกิดรูในผิวหนังที่มีความลึกเพียงพอ

microneedles แบ่งออกได้หลายชนิด เช่น แท่งตัน (solid microneedles), รูกวาง (hollow microneedles), เคลือบผิว (drug-coated microneedles), ละลายได้ (dissolvable or polymeric microneedles), ไฮโดรเจล (hydrogel-forming microneedles) แสดงดังรูปที่ 12 โดยที่ solid microneedles จะนำส่งได้โดยการทำให้เกิดรูบนผิวแล้วจึงนำแผ่นแปะที่มีตัวยามาปิดทับ วัสดุที่นำมาใช้ เช่น ซิลิกอน และพอลิเมอร์, hollow microneedles เป็นการให้ยาสารละลายผ่านรูเข็มซึ่งต้องการโครงสร้างที่สามารถให้การกดเป็นการช่วยให้เกิดการนำส่งยา coated microneedles ตัวยาที่เคลือบเข็มอยู่จะปลดปล่อยออกมาภายในผิว จะมีข้อจำกัดที่ปริมาณสารที่นำส่งที่เคลือบบนผิวได้ไม่มากนัก มักใช้นำส่งสาร เช่น วัคซีน dissolvable or polymeric microneedles จะมียาที่ละลายหรือ

กระจายในพอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายได้ ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาภายในผิวหนังพร้อมกับการสลายตัวของพอลิเมอร์ ทำให้ระบบนี้ไม่ต้องลอกออก hydrogel-forming microneedles จะทำให้เกิดรูในผิวหนัง น้ำหรือของเหลวแพร่เข้าสู่แท่งเข็มแล้วเกิดการพองตัวขึ้น ทำให้โมเลกุลยาแพร่ออกมาได้ ดังนั้น microneedles สามารถใช้นำส่งสารโมเลกุลใหญ่ได้ เช่น oligonucleotides, peptides, hormones (14, 15, 23)





รูปที่ 12 รูปจำลองการทำงานของ microneedles drug delivery (15)

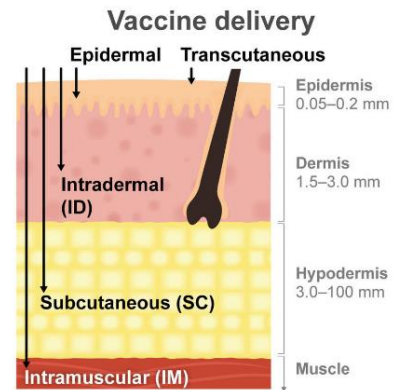
(Phatale V, Vaiphei KK, Jha S, Patil D, Agrawal M, Alexander A.

Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches, 2022.)

12. Jet injector

เป็นการฉีดโดยปราศจากเข็มโดยใช้แรงดันสูงจากแรงอัดของก๊าซหรือของเหลวที่มีความเร็วสูง ($60-140 \text{ m s}^{-1}$) เพื่อนำส่งสารผ่านผิวหนัง ซึ่งไม่ทำให้เจ็บและเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เป็นการออกแบบเพื่อนำส่งสารโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น อินซูลิน และวัคซีน ความเร็วและแรงดันสูงนี้จะทำให้ผิวหนังเกิดเป็นรูขนาดไมครอน เป้าหมายในการนำส่งสู่ผิวหนังชั้นต่าง ๆ จะขึ้นกับความเร็วและขนาดรู อุปกรณ์ที่มีจำหน่ายแล้ว เช่น Tropis[®] ID (0.1 mL intradermal injection), Stratis[®] IM/SC (0.5 mL injection), Comfort-in[™] (15) ดังรูป 13

	Tropis	Stratis
Product		
Delivered Product Examples	<ul style="list-style-type: none"> Fractional dose Inactivated Polio Vaccine (fIPV) Nucleic Acid Based Pharmaceuticals 	<ul style="list-style-type: none"> Measles, Mumps, and Rubella (MMR) Influenza Zika
Layer	<ul style="list-style-type: none"> Intradermal (ID) 	<ul style="list-style-type: none"> Subcutaneous (SC) Intramuscular (IM)



รูปที่ 13 Jet injector (Tropis® และ Stratis®) ⁽²⁴⁾

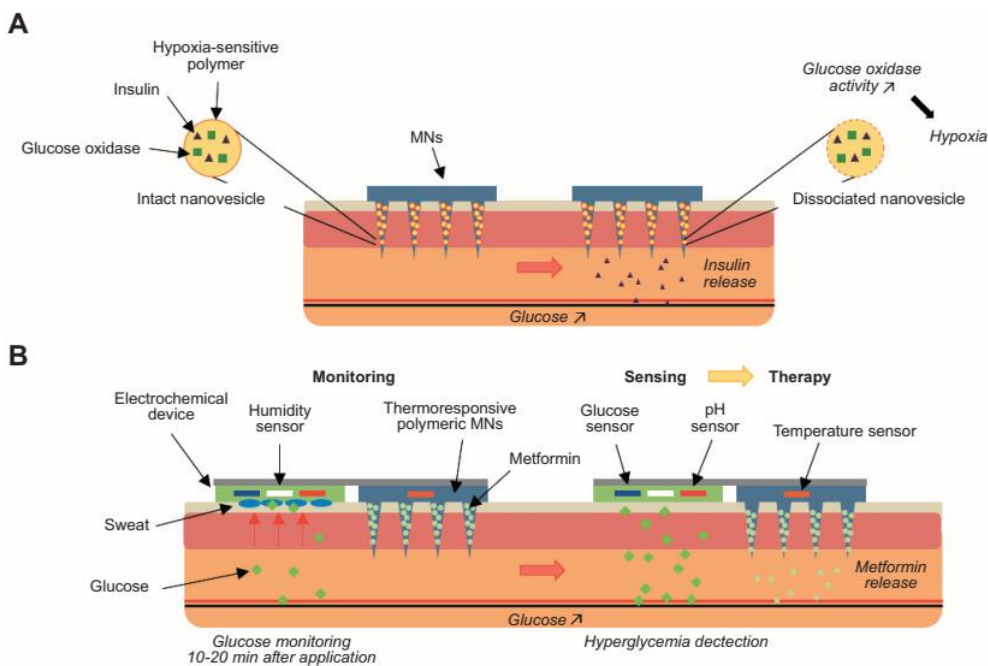
(PharmaJet injection devices creating needle-free world [Internet]. [cited 2023 Oct 29]. Available from: <https://biotuesdays.com/2019/02/26/2019-2-26-pharmajet-injection-devices-creating-needle-free-world/>)

5. แนวโน้มในอนาคตต่อระบบการนำส่งยาและอุปกรณ์ที่ใช้สวมใส่ที่สามารถตรวจและให้ยา (smart wearable technology for diagnosis and treatment) ⁽¹⁴⁾

ปัจจุบันนี้นอกจากระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังจะมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องแล้ว ยังมีความสนใจอย่างมากในการพัฒนาด้านการให้วัคซีน และอุปกรณ์ที่ใช้สวมใส่ที่มีเทคโนโลยีที่สามารถตรวจจับและให้ยาได้

การพัฒนาในด้านการให้วัคซีนผ่านผิวหนัง จะเป็นทางเลือกที่ไม่ก่อความเจ็บปวดดังเช่นการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือเข้าสู่กล้ามเนื้อ ผิวหนังมีเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน เช่น epidermal Langerhans cells และ dermal dendritic cells with antigen-presenting capacity และการพัฒนานี้จะทำให้ใช้ในขนาดและราคาที่น้อยลง ซึ่ง jet injector ได้รับความนิยมใช้เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีความสนใจในการใช้ microneedles สำหรับการนำส่ง influenza antigens และวัคซีนชนิดดีเอ็นเอ ดังเช่นการศึกษาจากทีมวิจัยของ Mark Prausnitz (Georgia Institute of Technology, GA, USA) ซึ่งนำส่ง influenza antigens โดยมีเข็มชนิดละลายได้ 100 เข็มต่อหนึ่งตารางเซนติเมตรละลายในผิวหนังภายใน 20 นาที พบว่าให้ผลคล้ายกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทีมวิจัยนี้ยังได้ทุนจากมูลนิธิโรลินดาและบิลเกตส์ ในการพัฒนาแผ่นแปะ polio microneedle เพื่อนำส่งเชื้อโปลิโอ นอกจากนี้มีกลุ่มวิจัยของ Lademann ในการทดลองนำส่งวัคซีนทางผิวหนังโดยใช้ microparticles ที่เข้าไปภายในรูขุมขน เนื่องจากส่วน infundibulum ภายในรูขุมขนซึ่งลึก 400 – 600 ไมครอน จากผิวหนังด้านบน จะมีโครงข่ายของ dendritic cells อย่างหนาแน่น ทำให้เป็นบริเวณที่ต้นตัวของภูมิคุ้มกันมากที่สุด ดังนั้นจึงเป็นเป้าหมายของการนำส่ง จากการทดลองพบว่าอนุภาค silicon dioxide ขนาด 1 มิลลิเมตร มีประสิทธิภาพในการนำส่งวัคซีนเข้าสู่รูขุมขน และสู่ dendritic cells ภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากการทา และอนุภาคยังคงอยู่ในรูขุมขนได้ถึง 10 วัน ต่างจากอนุภาคที่อยู่บนผิวซึ่งจะโดนขจัดออกไปภายใน 1 วัน ดังนั้นการใช้ microparticles เพื่อนำส่งสู่รูขุมขนจึงเป็นอีกหนึ่งวิธีที่น่าสนใจในการพัฒนาต่อไป

อุปกรณ์ที่ใช้สวมใส่ที่มีเทคโนโลยีที่สามารถตรวจจับและให้ยา เริ่มจากโรคเบาหวานโดยการตรวจสอบปริมาณน้ำตาลและการตอบสนองต่อระดับความเข้มข้นของน้ำตาล โดยมีการศึกษาการใช้ microneedle ที่บรรจุ polymer nanoparticles ที่มีอินซูลินและเอนไซม์กลูโคสออกซิเดสอยู่ภายใน เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นจะทำให้เอนไซม์เปลี่ยนกลูโคสเป็นกรดกลูโคนิกและมีการใช้ออกซิเจนเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดสภาวะออกซิเจนลดลงในบริเวณเข็ม ดังรูป 14 ซึ่งจะเป็นการกระตุ้นให้มีการปลดปล่อย nanoparticles ออกมา และมีการปลดปล่อยอินซูลินจาก nanoparticles ออกมา ดังรูป 14A ผลการทดลองในหนูพบว่าสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ นอกจากนี้มีวิธีที่แผ่นแปะดูดซับเหงื่อจากผิวหนัง ดังรูป 14B แผ่นแปะนี้มีตัวรับสำหรับกลูโคส ค่าความเป็นกรด-ด่าง ความชื้น และอุณหภูมิ ร่วมกับ polymeric microneedles ที่บรรจุยาเมทฟอร์มินและที่เข็มจะเคลือบด้วย tridecanoic acid ที่มีความไม่ชอบน้ำ เพื่อป้องกันความชื้นจากผิวหนังและไม่ให้ปลดปล่อยยาออกไป การตรวจจับน้ำตาลจากเหงื่อเกิดขึ้นหลังจาก 20 - 30 นาที ที่ใช้แผ่นแปะ ระดับน้ำตาลที่เพิ่มขึ้นจะถูกตรวจพบ และส่วนที่ทำหน้าที่ให้ความร้อนในแผ่นแปะจะทำงานและทำให้เข็มอุ่นขึ้นมีอุณหภูมิสูงกว่า 41 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่ tridecanoic acid มีการเปลี่ยนแปลง ทำให้เข็มสัมผัสกับน้ำระหว่างเซลล์และปลดปล่อยยาออกมา การเชื่อมต่อระหว่างแผ่นแปะกับเครื่องวิเคราะห์ทางไฟฟ้าเคมีสามารถใช้การควบคุมแบบไร้สายได้ ในขณะเดียวกันสามารถรวบรวมข้อมูลที่ได้สำหรับการค้นหาการรักษาที่เหมาะสมที่สุดได้ ซึ่งมีการพัฒนาต่อไปให้เป็นอุปกรณ์ที่สามารถสวมใส่ได้ ที่ดูภูมิฐานและสามารถใช้งานได้อย่างถูกต้อง นอกจากโรคเบาหวานแล้วในอนาคตก็สามารถประยุกต์ใช้ในโรคอื่น ๆ ได้แก่ พาร์กินสัน หรือโรคเรื้อรังอื่น ๆ



รูปที่ 14 รูปจำลองการทำงานของ (A) แผ่นแปะ microneedles ที่การทำงานจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของระดับออกซิเจน (B) แผ่นแปะ microneedles พร้อมกับตัวรับชนิดต่าง ๆ และควบคุมการปลดปล่อยยาโดยการทำให้แผ่นแปะอุ่นขึ้น⁽¹⁴⁾

(Benson H AE, Grice JE, Mohammed Y, Namjoshi S, Robert MS. Topical and transdermal drug delivery: from simple potions to smart technologies, 2019.)

บทสรุป

การนำส่งยาผ่านทางผิวหนังและระบบนำส่งยานั้น ได้มีการพัฒนาจนเป็นเภสัชภัณฑ์หรือผลิตภัณฑ์ โดยอาศัยองค์ความรู้หลายด้านและการบูรณาการความรู้ ทำให้ได้เภสัชภัณฑ์ที่ใช้งานได้ง่าย สะดวก และมีประสิทธิภาพ การติดตามความรู้และเทคโนโลยีอย่างต่อเนื่องจะเป็นประโยชน์สำหรับเภสัชกร ที่จะทำให้มีความมั่นใจในการเลือกใช้ การใช้ข้อมูลเพื่อประกอบการอธิบายการใช้งานหรืออธิบายถึงกลไกการทำงาน และการแก้ปัญหาต่าง ๆ ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และจะทำให้มีผลการรักษาและการควบคุมโรคที่ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Tortora GJ. Principles of Human Anatomy. 7th ed. New York: HarperCollins College Publishers; 1995: 88-101.
2. Patton KT, Thibodeau GA. Anatomy & Physiology. 7th ed. Missouri: Mosby Elsevier; 2010.
3. Wickett RR. Anatomy, Physiology and Cell Biology of the Human Skin. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการเครื่องสำอาง ครั้งที่ 2 เรื่อง Skin Bioengineering and New Delivery System in Cosmetics. วันที่ 10-12 ตุลาคม 2544 ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.
4. Eckert RL. The structure and function of skin. In Mukhtar H. (ed.), Pharmacology of the skin. USA: CRC Press; 1992: 3-12.
5. Shier D, Butler J, Lewis R. Hole's Human Anatomy & Physiology. USA: Times Mirror Higher Education Group; 1996: 143-6.
6. Stoughton RB. Percutaneous absorption. Toxicology and Applied Pharmacology. 1965; 7: 1-6.
7. Robert MS, Cross SE. Skin transport. In Walters KA. (ed.), Dermatological and transdermal formulations. USA: Marcel Dekker; 2002.
8. Potts RO, Bommannan DB, Guy RH. Percutaneous Absorption. In Mukhtar H. (ed.), Pharmacology of the skin. USA: CRC Press; 1992: 13-27.
9. Aguirre CV, Sintov AC. Microemulsions and nanoparticles as carriers for dermal and transdermal drug delivery. J Pharmacol Pharm Res. 2019; 2(4): 1-12. DOI: 10.31038/JPPR.2019241
10. Roberts MS, Walters KA. The relationship between structure and barrier function of skin. In Robert MS. and Walters KA. (eds.), Dermal Absorption and Toxicity Assessment. USA: Marcel Dekker; 1998: 1-42.

11. Zsikó S, Csányi E, Kovács A, Budai-Szűcs M, Gácsi A, Berkó S. Methods to evaluate skin penetration in vitro. *Sci. Pharm.* 2019; 87, 19; doi:10.3390/scipharm87030019
12. Allen LV. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 11st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
13. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology.* 2008; 26(11): 1261-8.
14. Benson H AE, Grice JE, Mohammed Y, Namjoshi S, Robert MS. Topical and transdermal drug delivery: from simple potions to smart technologies. *Current Drug Delivery.* 2019; 16(5): 444-460.
15. Phatale V, Vaiphei KK, Jha S, Patil D, Agrawal M, Alexander A. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches. *Journal of Controlled Release.* 2022; 351: 361–380. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.025>
16. Kim EJ, Choi DH. Quality by design approach to the development of transdermal patch systems and regulatory perspective. *Journal of Pharmaceutical Investigation.* 2021; 51: 669–690. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40005-021-00536-w>
17. Callender SP, Mathews JA, Kobernyk K, Wettig SD. Microemulsion utility in pharmaceuticals: implications for multi-drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; 526: 425–442. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.005>
18. Bahari SLA, Hamishehkar H. The impact of variables on particle size of solid lipid nano particles and nanostructured lipid carriers; A comparative literature review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin.* 2016; 6(2): 143-151. DOI:10.15171/apb.2016.021
19. Sharma A, Sharma US. Liposomes in drug delivery: progress and limitations. *International Journal of Pharmaceutics.* 1997; 154: 123-40.
20. Geusens B, Van Gele M, Braat S, De Smedt SC, Stuart MC, Prow TW, Sanchez W, Roberts MS, Sanders N, Lambert J. Flexible nanosomes (SECosomes) enable efficient siRNA delivery in cultured primary skin cells and in the viable epidermis of ex vivo human skin. *Adv. Functional Mater.* 2010; 20: 4077-4090. DOI: 10.1002/adfm.201000484
21. Zarepour A, Egil AC, Cokol Cakmak M, Esmaili Rad M, Cetin Y, Aydinlik S, Ozaydin Ince G, Zarrabi A. Fabrication of a dual-drug-loaded smart niosome-g-chitosan polymeric platform for lung cancer treatment. *Polymers.* 2023; 15: 298. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym15020298>
22. Microcontrollers drive home drug delivery [Internet]. [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://electronicsmaker.com/microcontrollers-drive-home-drug-delivery-2>

23. Kalluri H, Banga AK. Transdermal Delivery of Proteins. AAPS PharmSciTech. 2011; 12(1). DOI: 10.1208/s12249-011-9601-6
24. PharmaJet injection devices creating needle-free world [Internet]. [cited 2023 Oct 29]. Available from:<https://biotuesdays.com/2019/02/26/2019-2-26-pharmajet-injection-devices-creating-needle-free-world/>