

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง
สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

รหัส : 5003-1-000-004-06-2563

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง : 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ : 24 มิถุนายน 2563

วันที่หมดอายุ : 23 มิถุนายน 2564

เรื่อง

เทคโนโลยีนำส่งยาทางผิวหนัง Ethosomes

ผู้เขียน

ภญ.นิชาภา ภคพวุฒิสกุล ภญ.สิริวรรณช รอดุคคี และ ภก.อนวัช มิตรประทาน

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้เข้าใจถึงแนวทางการสังเคราะห์ ethosomes
2. เพื่อให้เข้าใจถึงกลไกการทำงาน ข้อดีและข้อเสียของการใช้ ethosomes ในการนำส่งยา

คำสำคัญ

การนำส่งยาทางผิวหนัง, เอทโธโซม, Ethosomes, Ethanol, Drug delivery, Transdermal

บทคัดย่อ

เทคโนโลยีการนำส่งยาทางผิวหนังได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อแก้ปัญหาการดูดซึมยาในระบบทางเดินอาหาร และเพื่อปรับเปลี่ยนให้สะดวกต่อการใช้งาน ระบบการนำส่งยาแบบ ethosomal เป็นระบบหนึ่งที่ถูกพัฒนาขึ้นโดยมีองค์ประกอบทั้งส่วนที่เป็น lipophilic และ hydrophilic ทำให้สามารถนำส่งยาที่มีความชอบน้ำ และยาที่มีความชอบไขมันได้ดี อีกทั้งมีแอลกอฮอล์ความเข้มข้นสูงทำให้อนุภาค ethosomes มีความยืดหยุ่นสามารถแทรกผ่านชั้นผิวหนังลงไปได้อย่างดี โดย ethosomes นี้แบ่งได้เป็น classical ethosomes, binary ethosomes และ transethosomes ขึ้นกับองค์ประกอบและสัดส่วนความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ที่ใช้ ส่วนวิธีการเตรียมนั้นมีหลากหลายวิธี ขึ้นกับคุณสมบัติของตัวยาและความเหมาะสมของระบบ ethosomal ที่ใช้ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตำรับยาที่ใช้ ethosomes ในหลายรูปแบบ เช่น เจล ครีม แผ่นแปะ ซึ่งเหมาะกับการใช้งานที่แตกต่างกัน ทั้งนี้เทคโนโลยีการนำส่งยา ethosomes มีทั้งข้อดีและข้อเสีย ผู้ผลิตต้องเลือกใช้ให้เหมาะสมเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพและความปลอดภัย เกิดประโยชน์ต่อผู้ใช้งานในระยะยาว

เทคโนโลยีนำส่งยาทางผิวหนัง Ethosomes

ภญ.นิชาภา ภคพุดิสกุล ภญ.สิริวรรณ รอยศักดิ์
และ ภก.อนวัช มิตรประทาน

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้เข้าใจถึงแนวทางการสังเคราะห์ ethosomes
2. เพื่อให้เข้าใจถึงกลไกการทำงาน ข้อดีและข้อเสียของการใช้ ethosomes ในการนำส่งยา

บทคัดย่อ

เทคโนโลยีการนำส่งยาทางผิวหนังได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อแก้ปัญหาคาดซึมยาในระบบทางเดินอาหาร และเพื่อปรับเปลี่ยนให้สะดวกต่อการใช้งาน ระบบการนำส่งยาแบบ ethosomal เป็นระบบหนึ่งที่ถูกพัฒนาขึ้นโดยมีองค์ประกอบทั้งส่วนที่เป็น lipophilic และ hydrophilic ทำให้สามารถนำส่งยาที่มีความชอบน้ำ และยาที่มีความชอบไขมันได้ดี อีกทั้งมีแอลกอฮอล์ความเข้มข้นสูงทำให้อนุภาค ethosomes มีความยืดหยุ่นสามารถแทรกผ่านชั้นผิวหนังลงไปได้อย่างดี โดย ethosomes นี้แบ่งได้เป็น classical ethosomes, binary ethosomes และ transethosomes ขึ้นกับองค์ประกอบและสัดส่วนความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ที่ใช้ ส่วนวิธีการเตรียมนั้นมีหลากหลายวิธี ขึ้นกับคุณสมบัติของตัวยาและความเหมาะสมของระบบ ethosomal ที่ใช้ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตำรับยาที่ใช้ ethosomes ในหลายรูปแบบ เช่น เจล ครีม แผ่นแปะ ซึ่งเหมาะกับการใช้งานที่แตกต่างกัน ทั้งนี้เทคโนโลยีการนำส่งยา ethosomes มีทั้งข้อดีและข้อเสีย ผู้ผลิตต้องเลือกใช้ให้เหมาะสมเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพและความปลอดภัย เกิดประโยชน์ต่อผู้ใช้งานในระยะยาว

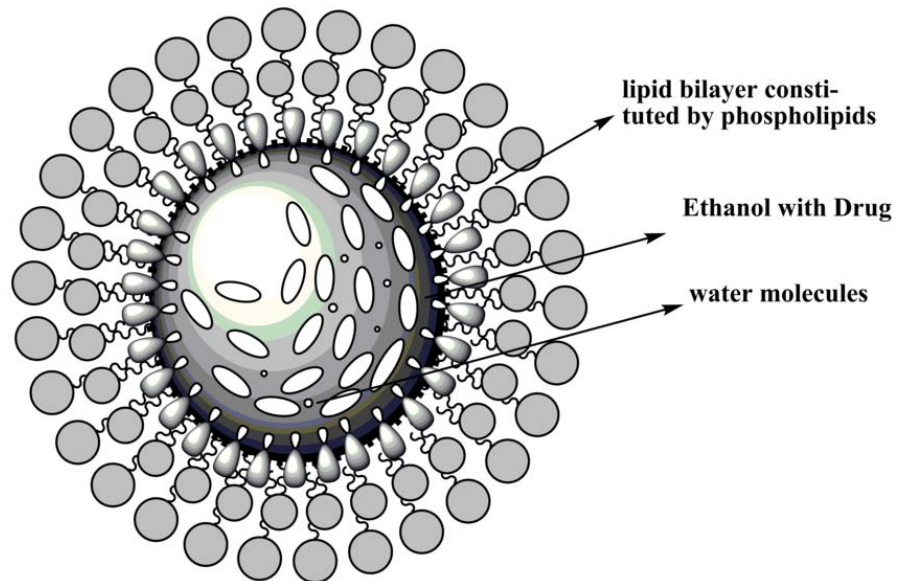
บทนำ

Transdermal delivery มีความสำคัญสำหรับการลดปัญหาของการสลายตัวของยาในระบบทางเดินอาหาร ลดการเจ็บปวดจากการฉีดยา หรือการให้ยาทางหลอดเลือด และลดปัญหาการบริหารยาในผู้ป่วยที่รับประทานเองไม่ได้ ปัจจุบันมีการพัฒนาการนำส่งยาในหลากหลายวิธี เช่น liposomes, niosomes, transfersomes และ ethosomes เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาผ่านชั้น stratum corneum ของผิวหนัง เพื่อให้ยาซึมผ่านเข้าสู่ร่างกายได้มากขึ้น บทความนี้จะกล่าวถึงเทคโนโลยีการนำส่งยาด้วย ethosomes ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่ประกอบด้วย ethanol ความเข้มข้นสูง สามารถแทรกผ่านผิวหนังลงไปในระดับที่ลึก และอาจนำส่งถึงระบบไหลเวียนโลหิตเพื่อให้ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายได้

เอทโซโซม (Ethosomes)^{1, 4}

Ethosomes คือ ระบบนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังแบบอนุภาค หรือถุงทรงกลมที่มีความอ่อนตัว ยืดหยุ่น สามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปตามเส้นทางที่เคลื่อนที่ผ่าน ethosomes มีขนาดประมาณ 10 nm ถึง 1 µm

ประกอบขึ้นจากสารไขมันประเภทฟอสโฟไลปิด (phospholipids) น้ำ และเอทานอล (ethanol) ที่มีความเข้มข้นสูงประมาณ 20-45% w/w



รูปที่ 1 โครงสร้าง Ethosomes

ที่มา: https://www.researchgate.net/profile/Vikas_Pandey27/publication/260442456/figure/fig3/AS:522420957257728@1501566270138/Structure-of-ethosomes-embodying-ethanol-and-drug-molecules.png

Ethosomes สามารถรวมตัวกับยาที่มีคุณสมบัติที่หลากหลายทั้ง hydrophilic, lipophilic และ amphiphilic อีกทั้ง ethanol ที่มีความเข้มข้นสูงจะรบกวนการจัดเรียงตัวของโครงสร้างผิวหนังทำให้อนุภาคของ ethosomes สามารถแทรกซึมไปยังผิวหนังชั้น stratum corneum ได้

Ethosomes แบ่งเป็น 3 ประเภทตามส่วนประกอบ ได้แก่

1. Classical ethosomes เกิดจากการดัดแปลง classical liposomes โดยประกอบด้วย ethanol ความเข้มข้นสูง 45% w/w แต่มีขนาดเล็กกว่า liposomes มีคุณสมบัติเป็นประจุลบ สามารถจับกับตัวยาได้ดี และสามารถแทรกซึมผ่านชั้นผิวหนังได้ดีกว่า classical liposomes

2. Binary ethosomes เป็นการพัฒนาจาก classical ethosomes โดยเติมแอลกอฮอล์ชนิดอื่นลงไป ซึ่งมักเติม Propylene glycol (PG) และ Isopropyl alcohol (IPA)

3. Transethosomes เป็นการพัฒนาระบบนำส่งยา ethosomal ที่รวมข้อดีของ classical ethosomes และ deformable liposomes (transfersomes) โดยเติม penetration enhancer และ edge activator (surfactant) ทำให้มีคุณสมบัติที่ดีขึ้น จับกับตัวยาและแทรกซึมผ่านผิวหนังได้ดียิ่งขึ้น

องค์ประกอบของ Ethosomes⁴

Ethosomes ประกอบด้วย hydroalcoholic หรือ hydro/alcoholic/glycolic phospholipid ซึ่งมีความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ค่อนข้างสูง โดยปกติแล้ว ethosomes อาจมี phospholipids ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีหลายชนิด เช่น phosphatidylcholine (PC), hydrogenated PC, phosphatidic acid (PA), phosphatidylserine (PS), phosphatidylethanolamine (PE), phosphatidylglycerol (PPG), phosphatidylinositol (PI), hydrogenated PC, แอลกอฮอล์ (ethanol หรือ isopropyl alcohol), น้ำ และ propylene glycol ส่วนประกอบดังกล่าวช่วยให้ส่งผ่านยาหรือสารที่มีความเข้มข้นสูงผ่านผิวหนัง

สำหรับสัดส่วนของส่วนประกอบต่าง ๆ เช่น phospholipon 90 (PL-90) ซึ่งมักจะใช้ในช่วง 0.5-10% w/w คลอเรสเตอรอลจะใช้ในช่วงความเข้มข้นระหว่าง 0.1-1% ส่วนแอลกอฮอล์ที่สามารถใช้ได้ ได้แก่ ethanol และ isopropyl alcohol ส่วนสารลดแรงตึงผิวสามารถใช้สารลดแรงตึงผิวที่ไม่ใช่ไอออนิก (PEG-alkyl ethers) ได้ นอกจากนี้ยังสามารถใช้ cationic lipids เช่น cocoamide, POE alkyl amines, dodecylamine และ cetrimide ได้เช่นกัน

โดยสรุปแล้วความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ในผลิตภัณฑ์อาจอยู่ในช่วง 20% ถึง 50% และความเข้มข้นของ non-aqueous phase อาจอยู่ในช่วงระหว่าง 22% ถึง 70%

หลักการเตรียม Ethosomes¹

1. The classical cold method

เป็นวิธีที่นิยมใช้เตรียม ethosomes แบ่งการเตรียมเป็น 2 phases ได้แก่ organic phase และ aqueous phase โดย organic phase นั้นจะประกอบไปด้วยการละลาย phospholipids ใน ethanol หรือตัวทำละลายอินทรีย์อื่น (เช่น PG) และตัวยาที่ละลายได้ใน organic phase ส่วน aqueous phase จะประกอบไปด้วยน้ำ, buffer solution, normal saline solution และตัวยาที่ละลายได้ใน aqueous phase

เมื่อเตรียมทั้ง 2 phases เรียบร้อยแล้ว ให้เติม aqueous phase ลงใน organic phase อย่างช้า ๆ พร้อมกับคนตลอดเวลาด้วยอัตราเร็วคงที่ 700-2,000 rpm ประมาณ 5-30 นาที จนได้เป็น ethosomal suspension

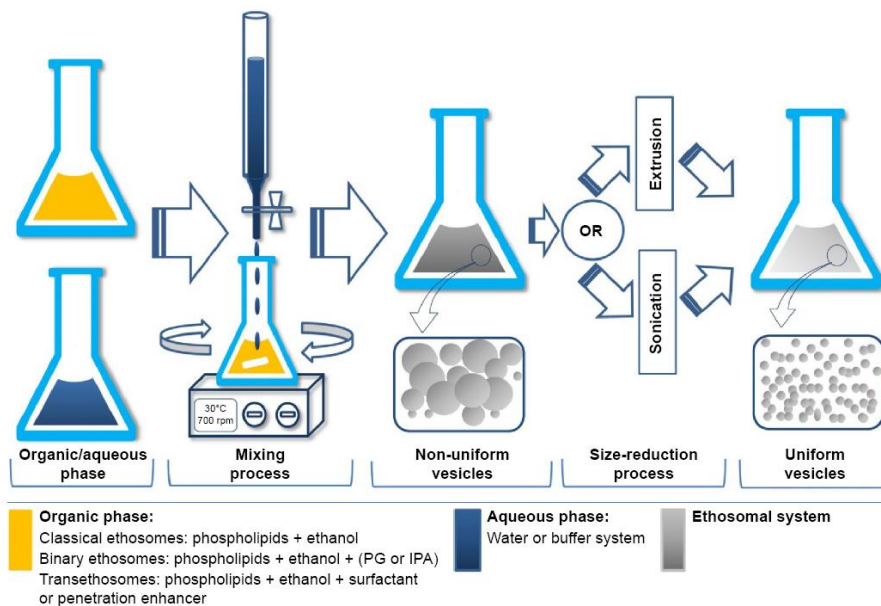
2. The ethanol injection-sonication method

วิธีนี้จะเตรียมแยก phase เช่นเดียวกับวิธีแรก แต่จะฉีด organic phase ลงใน aqueous phase ด้วยอัตราเร็ว 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ แล้วใช้ ultrasonic probe ผสมให้เข้ากัน

3. The hot method

วิธีนี้จะเตรียมแยก phase ใน vessel โดย vessel 1 ประกอบด้วย phospholipids ที่ถูกกระจายในน้ำใน water bath ที่อุณหภูมิ 40°C จนได้เป็น colloidal suspension ส่วน vessel 2 จะประกอบไปด้วย ethanol ที่ถูกให้ความร้อนจนมีอุณหภูมิ 40°C จากนั้นค่อย ๆ เติม ethanol จาก vessel 2 ลงใน organic

phase พร้อมกับคนตลอดเวลา จนได้เป็น ethosomes ส่วนตัวยานั้นละลายได้ทั้งใน organic phase และ aqueous phase ขึ้นกับคุณสมบัติของตัวยานั้น



รูปที่ 2 The classical cold method

ที่มา: https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s105000/105016/img/IJN-105016-F03.jpg

4. The thin-film hydration method

วิธีนี้จะละลาย phospholipids ใน chloroform หรือ chloroform-methanol mixture (สัดส่วน 3:1, 2:1) ใน round-bottom flask จากนั้นระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ด้วย rotary vacuum evaporator ที่อุณหภูมิสูงกว่า lipid-phase transition temperature แล้ววางภายใต้ vacuum ทิ้งไว้ 1 คืน จากนั้นนำ lipid film ไปกำจัดน้ำด้วยการให้ความร้อนอย่างทั่วถึงที่อุณหภูมิที่เหมาะสมกับ phospholipids ที่ใช้

5. The reverse-phase evaporation method

เป็นวิธีที่จำเพาะต่อ ethosomes ที่มีขนาดใหญ่ โดยละลาย phospholipids ใน diethyl ether แล้วผสมใน aqueous phase ด้วยสัดส่วน 3:1 v/v ใน ultrasonic bath อุณหภูมิ 0°C นาน 5 นาทีจนได้ water-in-oil emulsion จากนั้นลดความดันลงจนเกิดการก่อเจลซึ่งขั้นตอนนี้จะทำให้ตัวทำละลายอินทรีย์ถูกกำจัดไป และสารจะอยู่ในสภาวะ colloidal dispersion

6. Transmembrane pH-gradient method

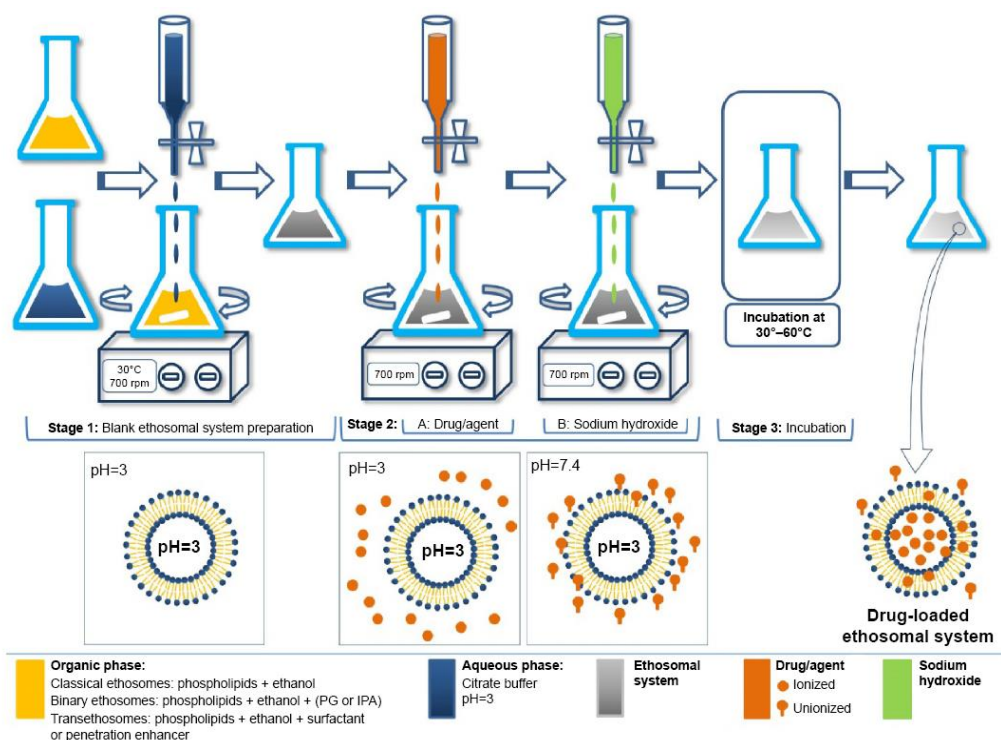
เป็นวิธีที่แตกต่างจากวิธีที่กล่าวมาทั้งสิ้น โดย 5 วิธีก่อนหน้าเป็นการนำตัวยาใส่ในระบบ ethosomal แบบ passive ส่วน Transmembrane pH-gradient method จะเป็นการนำตัวยาใส่ในระบบ ethosomal แบบ active โดยอาศัยความแตกต่างระหว่างความเป็นกรดของ internal phase กับความเป็นต่างของ

external phase ซึ่งวิธีนี้ใช้ได้กับตัวยามีคุณสมบัติละลายได้ในน้ำและมีหมู่ amine ที่สามารถให้โปรตอนได้เท่านั้น กระบวนการเตรียมแบ่งเป็น 3 stages ได้แก่

Stage 1 เตรียม ethosomes ด้วยวิธีใดก็ได้จาก 5 วิธีข้างต้น โดยใช้ acidic buffer (นิยมใช้ citrate buffer, pH 3) ในขั้นตอนที่ใช้น้ำ หรือใน aqueous phase

Stage 2 นำยาเข้าสู่ ethosomes suspension และเติมสารละลาย 0.5 M sodium hydroxide เพื่อให้ external phase มีความเป็นด่าง (pH 7.4)

Stage 3 นำระบบ ethosomal เข้า incubate ที่อุณหภูมิ 30°C - 60°C ระยะเวลาที่เหมาะสมกับตัวยาและระบบ ethosomal ขั้นตอนนี้จะทำให้ยาสามารถเข้าแทรก bilayer และจับกับถุง ethosomes ได้



รูปที่ 3 Transmembrane pH-gradient method

ที่มา: https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s105000/105016/img/IJN-105016-F04.jpg

กลไกการซึมผ่านผิวหนังของระบบ ethosomal^{1, 14, 15}

มีรายงานการใช้ ethanol และ phospholipids เพื่อเสริมประสิทธิภาพการซึมผ่านผิวหนังของยาในรูปแบบ ethosomes โดย Ethanol fluidizes ที่เป็นชั้น lipid bilayers ของ ethosomal vesicles สามารถเปลี่ยนการจัดเรียงและลดความหนาแน่นของไขมันในผิวหนัง ดังนั้น vesicles ที่อ่อนนุ่มของระบบ ethosomal จะสามารถทะลุผ่านโครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงของชั้น stratum corneum ของผิวหนังและสร้างทางผ่านผิวหนังเข้าไปได้ ซึ่งหมายถึงการปลดปล่อยตัวยารักษานั้นอาจเกิดขึ้นจากการพิวชันของถุงเหล่านี้เข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์ในชั้นที่ลึกกว่าของผิวหนัง

เนื่องจากกลไกการดูดซึมยาจาก ethosomes ยังไม่ชัดเจน การดูดซึมยาอาจเกิดขึ้นด้วยกลไกต่อไปนี้

1. Ethanol effect : Ethanol เป็นสารที่สามารถซึมผ่าน intercellular lipids และเพิ่ม fluidity หรือความอ่อนตัวของเนื้อเยื่อที่เป็นไขมัน และลดความหนาแน่น (density) ของ lipid multilayer ของ cell membrane

2. Ethosomes effect : การเพิ่มความยืดหยุ่น ของ cell membrane ของ ethanol ที่เป็นองค์ประกอบใน ethosomes เป็นสาเหตุให้เพิ่มความสามารถในการผ่านของตัวยาได้ง่ายขึ้น ทำให้ยาผ่านชั้นผิวหนังลงไปได้ดีมากยิ่งขึ้น

รูปแบบของ Ethosomal¹

การนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal) มีข้อดีคือการนำส่งยาในรูปแบบนี้มีความสามารถในการป้องกันการระเหยของ ethanol ที่เป็นองค์ประกอบหลักของระบบการนำส่งยานี้ได้ และเมื่อมีการสัมผัสกับผิวหนังนานขึ้นจะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้มากขึ้น เพิ่มความคงสภาพและอายุของยา ดังนั้นระบบ ethosomal จึงถูกพัฒนาเพื่อผลิตยารูปแบบใหม่ด้วยการนำส่งยาผ่านผิวหนัง เช่น เจล ethosomal, แผ่นแปะ ethosomal และรูปแบบครีม ethosomal

1. เจล Ethosomal¹²

เจล ethosomal นั้นมีค่า pH, ค่าความหนืด, ค่าความสามารถในการแพร่กระจาย และความสามารถในการขึ้นรูปที่เป็นลักษณะเฉพาะตัว สารก่อกเจลที่สามารถนำมาใช้และเข้ากันได้กับระบบ ethosomal คือ carbopol และ hydroxypropyl methylcellulose ซึ่งให้ความหนืดและคุณสมบัติทางชีวภาพตามที่ต้องการ มีรายงานการศึกษา *in vitro* เกี่ยวกับคุณสมบัติการแพร่ผ่านผิวหนังของ ethosomal gel เมื่อเปรียบเทียบกับ เจลหรือครีมทั่วไปของ 5-fluorouracil ในรูปแบบเจล ethosomal กับครีมทั่วไปโดยใช้ Franz diffusion cell และผิวหนังของหนู albino พบว่า 5-fluorouracil จาก ethosomal gel สามารถแพร่ผ่านผิวหนังของหนู albino ได้สูงกว่าครีมทั่วไป 4.9 เท่า นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาที่พบว่าอัตราการนำส่งยาผ่านผิวหนังของยา aceclofenac รูปแบบ ethosomal เท่ากับ 226.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{ชั่วโมง}$ ซึ่งมีค่าสูงกว่าเจล Zynac ที่มีขายทั่วไป ที่มีอัตราการนำส่งยาผ่านผิวหนังเท่ากับ 131.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{ชั่วโมง}$

2. แผ่นแปะ Ethosomal (Ethosomal patches)

แผ่นแปะ ethosomal ถูกนำไปใช้ในยาหลายชนิด เช่น testosterone, valsartan, tizanidine hydrochloride, ligustrazine, artesunate, febrifugine และ insulin ซึ่งเตรียมได้จาก Polymer หลายชนิด รวมทั้ง polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate, acrylic resin และ hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) นอกจากนี้มีรายงานการศึกษา *in vitro* และ *in vivo* เปรียบเทียบคุณสมบัติการนำส่งยาผ่านทางผิวหนังของแผ่นแปะ ethosomal และแผ่นแปะ nonethosomal ของ testosterone ที่วางขายในชื่อ Testoderm โดยแผ่นแปะทั้งสองมีขนาดและปริมาณยาเท่ากัน การศึกษาทำในหลอดทดลองทำโดยใช้ Franz diffusion cells และผิวหนังส่วนหูของกระต่าย Pinna ผลการศึกษาหลังจาก 24 ชั่วโมง พบว่าแผ่นแปะ

ethosomal มีปริมาณ testosterone ที่สามารถแพร่ผ่านผิวหนังได้เท่ากับ $848.16 \pm 158.38 \mu\text{g}$ ซึ่งสูงกว่าแผ่นทดสอบ Testoderm ที่แพร่ผ่านผิวหนังได้ $27.79 \pm 16.23 \mu\text{g}$ ถึง 30 เท่า และแผ่นแปะ ethosomal มีปริมาณการสะสมยาในผิวหนังสูงกว่า Testoderm patch 7 เท่า

สำหรับการศึกษาการแพร่ผ่านผิวหนังของแผ่นแปะ testosterone ethosomal ในสัตว์ทดลองโดยใช้กระต่าย Pinna แบ่งเป็น 2 ชั้น ชั้นตอนแรกจะทำการวัดปริมาณความเข้มข้นของยาในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากใช้แผ่นแปะทั้งคู่ในบริเวณกลางของหูชั้นในของกระต่าย ในชั้นตอนที่สองจะตรวจความเข้มข้นของยาหลังจากใช้งานแผ่นแปะทั้งสองเป็นระยะเวลา 5 วัน (ทำการเปลี่ยนแผ่นแปะใหม่ทุก 24 ชั่วโมง) ผลของชั้นตอนแรกแสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านความเข้มข้นของยาจากแผ่นแปะทั้งสอง แต่ในชั้นที่สองเมื่อวัดค่า AUC ของกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะ ethosomal พบว่ามีความเข้มข้นของยาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ Testoderm ถึง 125%

3. ครีม Ethosomal

จากการศึกษาสูตรตำรับครีม ethosomal ที่บรรจุสารสกัดจาก *Curcuma longa* ซึ่งเป็นสารสกัดที่มีคุณสมบัติที่สามารถป้องกันอันตรายจากแสงแดด และมีคุณสมบัติในการลดเรื้อนริ้วรอยไปใช้กับอาสาสมัครมนุษย์ พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันอันตรายจากแสงแดดและลดเรื้อนริ้วรอยได้จริง

ข้อดีของ Ethosomes⁴

1. เพิ่มการนำส่งยาผ่านผิวหนัง
2. สามารถนำส่งยาที่มีขนาดใหญ่ เช่น peptides และ protein
3. มีความปลอดภัยในการนำมาใช้ในทางยาและเครื่องสำอาง ลดการใช้สารลดแรงตึงผิวที่เป็นอันตราย
4. เนื่องจากเป็นรูปแบบใช้ภายนอก ใช้ง่ายและสะดวก ช่วยให้เกิดความร่วมมือในการรักษาจากผู้ไข้
5. ผลิตได้ง่าย เทคนิคการผลิตไม่ซับซ้อน
6. ไม่สร้างความเจ็บปวดหรือบาดเจ็บต่อร่างกาย และลดความเป็นพิษที่เกิดจากการสัมผัสสารโดยตรง

ข้อเสียของ Ethosomes^{4, 7}

1. ระบบ ethosomal เหมาะกับยาที่ต้องใช้ในขนาดต่อวันไม่เกิน 10 mg
2. ระบบ ethosomal ถูกออกแบบมาเพื่อให้การส่งยาแบบค่อยเป็นค่อยไปและต่อเนื่อง ไม่เหมาะกับการนำส่งยาแบบรวดเร็ว
3. ตัวยาต้องสามารถละลายได้ดีทั้งในไขมันและน้ำ เพื่อประสิทธิภาพการแพร่ผ่านผิวหนังและเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต
4. ขนาดโมเลกุลของยาต้องมีขนาดที่เหมาะสมจึงจะสามารถซึมผ่านผิวหนังได้
5. อาจเกิดการระคายเคืองที่ผิวหนังหรือผิวหนังอักเสบ เนื่องจากสารเพิ่มปริมาณของระบบนำส่งยา

เอกสารอ้างอิง

1. Abdulbaqi I, Darwis Y, Abdul Karim Khan N, Abou Assi R, Khan A. Ethosomal nanocarriers: the impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, in vivo studies, and clinical trials. *International Journal of Nanomedicine*. 2016;11:2279-2304.
2. Ahad A, Aqil M, Kohli K, Sultana Y, Mujeeb M. Enhanced transdermal delivery of an anti-hypertensive agent via nanoethosomes: statistical optimization, characterization and pharmacokinetic assessment. *Int J Pharm*. 2013;443(1-2):26-38.
3. Dave V, Kumar D, Lewis S, Paliwal S. Ethosome for enhanced transdermal drug delivery of aceclofenac. *Int J Drug Deliv*. 2010;2(1):81-92
4. ETHOSOMES- A TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM. *Pharma extremes*[Internet]. 2012[cited 2019 Oct 8]. Available from: <http://pharmaextremes.blogspot.com/2012/06/ethosomes-transdermal-drug-delivery.html>
5. Godin B, Touitou E. Ethosomes: new prospects in transdermal delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2003;20(1):63-102.
6. Gunjan J, Swarnlata S. Topical delivery of Curcuma longa extract loaded nanosized ethosomes to combat facial wrinkles. *J Pharm Drug Deliv Res* 3. 2014;3(1):1000118.
7. *International Journal of Current Pharmaceutical Research* ISSN-0975-1491 Vol-2, issue 4, 2010- Ethosomes- A Non-invasive approach for Transdermal Drug Delivery- D. Akiladevi, Sachinandan Basak.
8. Kaur CD, Saraf S. Topical vesicular formulations of Curcuma longa extract on recuperating the ultraviolet radiation-damaged skin. *J Cosmet Dermatol*. 2011;10(4):260-265.
9. Liu X, Liu H, Liu J, et al. Preparation of a ligustrazine ethosome patch and its evaluation in vitro and in vivo. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:241-247.
10. Liu X, Liu H, Zeng Z, Zhou W, Liu J, He Z. Pharmacokinetics of ligustrazine ethosome patch in rats and anti-myocardial ischemia and anti-ischemic reperfusion injury effect. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:1391-1398.
11. Nagadevi B, Kumar KS, Venkanna P, Prabhakar D. Formulation and characterisation of tizanidine hydrochloride loaded ethosomes patch. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6(4): 199-205.
12. Puri R, Jain S. Ethogel topical formulation for increasing the local bioavailability of 5-fluorouracil: a mechanistic study. *Anticancer Drugs*. 2012;23(9):923-934

13. Shen S, Liu SZ, Zhang YS, et al. Compound antimalarial ethosomal cataplasm: preparation, evaluation, and mechanism of penetration enhancement. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10:4239–4253.
14. Touitou E, Dayan N, Bergelson L, Godin B, Eliaz M. Ethosomes — novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. *J Control Release*. 2000;65(3):403–418.
15. Touitou E, Godin B, Weiss C. Enhanced delivery of drugs into and across the skin by ethosomal carriers. *Drug Dev Res*. 2000;50(3–4):406–415.