

ไอออนโตโฟเรซิส: การเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังและการประยุกต์

Iontophoresis: Skin Permeation Enhancement and Applications

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

สุรวีย์ ดวงจิตต์ และ ธนะเศรษฐ์ จ้าวทัญญพัฒน์*

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร นครปฐม 73000

* ติดต่อผู้พิมพ์: tanasait@su.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ 2554;6(1):73-78

Surewan Duangjit and Tanasait Ngawhirunpat*

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhonpathom, Thailand 73000

* Corresponding author: tanasait@su.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2011;6(1):73-78

บทคัดย่อ

การนำส่งยาทางผิวหนังเป็นระบบนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพบางส่วนเหนือระบบนำส่งยาแบบดั้งเดิม เช่น การฉีดหรือการกิน เนื่องจากหลีกเลี่ยงการเกิดเมแทบอลิซึมที่ตับและเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการนำส่งยาทางผิวหนัง คือ สารหรือยาที่ซึมผ่านผิวหนังได้จะต้องมีสมบัติละลายในไขมัน สารหรือยาที่ละลายในน้ำและมีโมเลกุลขนาดใหญ่จะซึมผ่านได้ยาก เนื่องจากผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมมีสมบัติเป็นสิ่งกั้นผ่านที่สำคัญที่สุดในชั้นผิวหนัง ในปัจจุบัน มีการศึกษาการใช้กระแสไฟฟ้าช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาหรือสารเคมีผ่านผิวหนังมากขึ้น บทความนี้กล่าวถึงไอออนโตโฟเรซิส ซึ่งเป็นวิธีเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารหรือยาที่ละลายน้ำ มีโมเลกุลขนาดใหญ่ และมีประจุซึ่งซึมผ่านผิวหนังได้ยาก เช่น โปรตีน เพปไทด์ โอลิโกนิวคลีโอไทด์ โดยใช้กระแสไฟฟ้าผลักดันให้เข้าสู่ผิวหนังด้วยกลไก 3 อย่าง คือ อิเล็กโทรไมเกรชัน (electromigration) อิเล็กโทรออสโมซิส (electroosmosis) และการแพร่แบบธรรมดา (passive permeability) นอกจากนี้ได้กล่าวถึงปัจจัยที่มีผลต่อการนำส่งยาโดยใช้ไอออนโตโฟเรซิส เช่น ปริมาณกระแสไฟฟ้า คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของยา และคุณสมบัติทางกายภาพของผิวหนัง

คำสำคัญ: ไอออนโตโฟเรซิส, การเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง, ปัจจัยที่มีผลต่อการซึมผ่านผิวหนัง

ABSTRACT

Transdermal drug delivery (TDD) systems offer a number of potential advantages over conventional methods such as injectable and oral delivery as they avoid the first pass metabolism and increase the patient's compliance. However, a major limitation of TDDs is that the skin is highly impermeable to macromolecules and hydrophilic drugs. The main barrier of drugs across the skin is the skin outermost layer, the stratum corneum. Application of electricity via the skin is one of the methods extensively used for enhancing drugs or chemical substances through the skin. In this article, iontophoresis, a method for enhancing the skin permeation of hydrophilic drugs, macromolecules, and charged substances is reviewed. The article also elaborates on mechanisms that iontophoresis enhances skin absorption which include electromigration, electroosmosis and passive permeability. Factors affecting TDD systems using iontophoresis including electric current, physicochemical properties of drug and physical properties of the skin are also discussed.

Keywords: iontophoresis, skin permeation enhancement, factors affecting skin permeation

บทนำ

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกายและช่วยห่อหุ้มร่างกายประกอบด้วยชั้น 3 ชั้น คือ ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ชั้นหนังแท้ (dermis) และชั้นใต้ผิวหนัง (subcutis) ทำหน้าที่ปกป้องร่างกายจากเชื้อโรค สารเคมี รังสี ความร้อน เป็นต้น โดยมีผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมควบคุมการซึมผ่านเข้าออกของสาร เนื่องจากเป็นผิวหนังชั้นแรกที่สารหรือยาซึมผ่าน ซึ่งประกอบด้วยเซลล์ที่ไม่มีชีวิตที่มีไขมันเป็นองค์ประกอบหลัก เรียงตัวหลายชั้นมีความซับซ้อนทั้งโครงสร้างและการทำงาน ในการนำส่งยาทางผิวหนังมีข้อดีกว่าการให้ยาโดยการกินหรือการฉีด คือ ไม่ล่วงล้ำร่างกาย (non-invasive) หลีกเลี่ยงการเกิดเมแทบอลิซึมที่ตับ (first-pass metabolism) และความเป็นกรด-เบส (pH) ของทางเดินอาหารที่มีผลต่อเสถียรภาพของยา ระยะเวลาที่ทางเดินอาหารว่าง (gastric emptying time) หลีกเลี่ยงปัญหาของอาหารในการลดการดูดซึมยา หลีกเลี่ยงการระคายเคืองกระเพาะอาหาร เช่น ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NASIDs) ควบคุม

ระยะเวลาในการปลดปล่อยตัวยาได้ ลดอาการข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษแบบทั่วร่างกาย (systemic toxicity) เช่น ยาต้านมะเร็ง และยาปฏิชีวนะ การนำส่งยาได้ตรงเป้าหมาย เช่น ยารักษาโรคผิวหนัง ช่วยลดความถี่ของการให้ยา ทำให้แบบแผนการบริหารยาง่ายขึ้น จึงเพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วย และสามารถหยุดยาได้ง่ายและทันทีหากเกิดอาการข้างเคียงหรือพิษจากยาที่ได้รับ

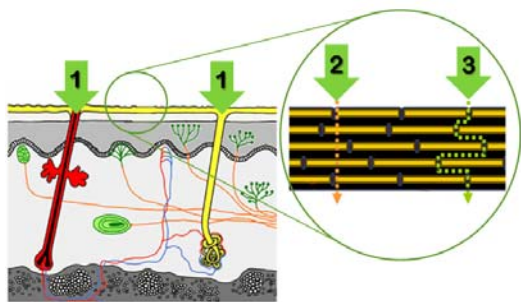
ในการนำส่งยาทางผิวหนัง จะมีช่องทางในการซึมผ่านผิวหนังที่แตกต่างกัน โดยช่องทางหลัก ในการซึมผ่านผิวหนังของสารหรือยานั้นมี 3 ช่องทาง คือ ช่องทางผ่านท่อและต่อม ผ่านเซลล์ และผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (รูปที่ 1) ตามรายละเอียดดังนี้

A) ช่องทางผ่านท่อและต่อม (Appendageal route) คือ การซึมผ่านของสารผ่านท่อและต่อม ซึ่งประกอบด้วย ต่อมเหงื่อ ต่อมไขมัน และทางท่อเปิดของรูขุมขน แม้ว่าช่องทางนี้ยาจะซึมผ่านได้สูง แต่พื้นที่ซึมผ่านคิดเป็นร้อยละ 0.1 ของผิวหนังทั้งหมดเท่านั้น

อย่างไรก็ตาม การซึมผ่านช่องทางนี้เป็นช่องทางที่สำคัญสำหรับ ไอออนและสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่

B) ช่องทางผ่านเซลล์ (Transcellular route) คือ การที่ยา ผ่านเข้าผิวหนังทางเซลล์คอร์นีโอไซตในชั้นสตราตัมคอร์เนียม แล้วถูกดูดซึมผ่านเซลล์ชั้นต่างๆ ต่อไปเรื่อยๆ ซึ่งต้องผ่านทั้งส่วน ที่ชอบน้ำและชอบไขมันสลับกันไป โดยยาที่ละลายในไขมันจะซึม ผ่านโปรตีนประเภทเคราติน ซึ่งอยู่ในเซลล์คอร์นีโอไซต ในขณะที่ ยาที่ละลายน้ำจะผ่านบริเวณที่มีน้ำรอบ ๆ โปรตีนเหล่านี้

C) ช่องทางผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (Intercellular route) คือ การซึมผ่านทางช่องว่างระหว่างเซลล์ในชั้นสตราตัมคอร์เนียม ซึ่งมีไขมันที่มีขั้วหลายชนิดเรียงซ้อนกันเป็นชั้น ๆ และมีน้ำกักเก็บ อยู่ภายในไขมันเหล่านี้ ยาที่ซึมผ่านจะต้องไม่ละลายดีเกินไป มิฉะนั้นยาจะถูกกักเก็บไว้ในชั้นนี้ ไม่กระจายไปยังผิวหนังชั้น ถัดไป ดังนั้น ยาที่ผ่านช่องทางนี้ได้ดีจะมีสมดุลระหว่างการละลาย ในน้ำและน้ำมัน โดยค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนระหว่างน้ำมันและ น้ำประมาณ 1



รูปที่ 1 ช่องทางการซึมผ่านผิวหนัง: 1) ช่องทางผ่านท่อและต่อม, 2) ช่องทางผ่านเซลล์ และ 3) ช่องทางผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

เนื่องจากสมบัติการเป็นสิ่งกีดขวางที่สำคัญที่สุดของผิวหนังชั้น สตราตัมคอร์เนียม จึงได้มีการพัฒนาระบบเพิ่มการนำส่งยาทาง ผิวหนังหลายวิธี โดยการใช้กระแสไฟฟ้า (electrically assisted methods) เช่น ไอออนโตโฟเรซิส (iontophoresis) และอิเล็กโตรพอเรชัน (electroporation) เป็นวิธีที่นิยมใช้เพิ่มการซึมผ่านของ ยาหรือสารเคมีผ่านผิวหนังวิธีหนึ่ง โดยในบทความนี้จะกล่าวถึง การเพิ่มการนำส่งยาโดยไอออนโตโฟเรซิสเป็นหลัก การเพิ่มการ ซึมผ่านผิวหนังของสารหรือยาด้วยวิธีไอออนโตโฟเรซิสมีช่องทาง หลักในการซึมผ่านผิวหนัง คือ ช่องทางผ่านท่อและต่อม แม้จะมี พื้นที่ซึมผ่านคิดเป็นร้อยละ 0.1 ของผิวหนังทั้งหมด แต่เป็น ช่องทางที่สำคัญสำหรับการนำส่งสารหรือยาที่ชอบน้ำ มีโมเลกุล ขนาดใหญ่ หรือมีประจุซึ่งซึมผ่านผิวหนังได้ยาก เช่น โปรตีน เพปไทด์ โอลิโกนิวคลีโอไทด์ เป็นต้น

ไอออนโตโฟเรซิส (Iontophoresis)

ไอออนโตโฟเรซิส คือ วิธีการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสาร หรือยาที่แตกตัวเป็นไอออน ซึ่งสารหรือยาจะถูกเคลื่อนย้ายด้วย

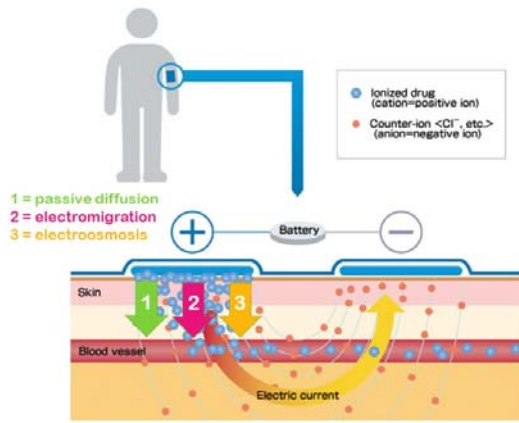
กระแสไฟฟ้าแล้วถูกผลักเข้าผิวหนัง โดยใช้กระแสไฟฟ้าขนาดต่ำ (0.5 mA/cm^2) อาศัยหลักการว่าประจุไฟฟ้าเหมือนกันจะผลักกัน ส่วนประจุไฟฟ้าต่างกันจะดึงดูดกัน สารหรือยาที่มีประจุบวกจะเข้า ผิวหนังจากด้านที่เป็นขั้วบวก (anode) ส่วนสารหรือยาที่มีประจุลบจะเข้าผิวหนังจากด้านที่เป็นขั้วลบ (cathode) เป็นเทคนิคที่มีการประยุกต์ทางการแพทย์มานานแล้ว มีการใช้เทคนิคนี้ในการ นำส่งสารที่มีสมบัติแตกตัวเป็นไอออน ชอบละลายน้ำ โมเลกุล ขนาดใหญ่ และซึมผ่านผิวหนังยาก โดยไอออนโตโฟเรซิสถูก จำแนกเป็นระบบนำส่งยาทางผิวหนัง ที่แตกต่างจากระบบนำส่งยา ทางผิวหนังชนิดอื่น เช่น การให้ยาในรูปแบบสารละลาย เจล หรือ แผ่นแปะ เนื่องจากการขนส่งยาแบบแอคทีฟทรานสปอร์ตที่ใช้ พลังงานจากกระแสไฟฟ้า โดยแรงหลักที่ใช้ในการเคลื่อนย้ายสาร หรือยาเข้าสู่ผิวหนังคือ อิเล็กโตรไมเกรชัน (electromigration) และอิเล็กโตรออสโมซิส (electroosmosis)

ข้อดี ข้อจำกัด และข้อควรระวังในการใช้ระบบนำส่งยา ผ่านผิวหนังโดยใช้ไอออนโตโฟเรซิส

การนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้ไอออนโตโฟเรซิสมีข้อดี คือ ไม่ล่วงล้ำร่างกาย เพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วย หลีกเลี่ยงการเมแทบอลิซึมที่ตับ หลีกเลี่ยงการรบกวนการดูดซึมที่ทางเดินอาหาร เหมาะกับยาที่มีครึ่งชีวิตสั้น มีประจุ และมีโมเลกุลขนาดใหญ่ ออกฤทธิ์เร็ว ควบคุมอัตราการนำส่งยาได้ และสามารถหยุดยาได้ทันที อย่างไรก็ตามระบบนี้มีข้อจำกัด คือ ทำให้ผิวหนังเกิดรอยแดง ช้ำควราหรือรอยไหม้ รู้สึกแสบหรือคัน อาจทำให้เกิดอาการแพ้ ทางผิวหนัง และราคาแพง และท้ายที่สุด ข้อควรระวังในการใช้ ไอออนโตโฟเรซิส คือ ต้องระวังในผู้ที่ไวต่อการกระตุ้นด้วยกระแส ไฟฟ้าหรือใช้กระแสไฟฟ้าไม่ได้ ผู้ที่ใช้เครื่องมือทางการแพทย์ที่ใช้ ไฟฟ้า เช่น เครื่องควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจ ผู้ที่แพ้ยา ผู้ที่ ได้รับบาดเจ็บหรือมีบาดแผลที่ผิวหนัง หลีกเลี่ยงการวางขั้วไฟฟ้า ในบริเวณที่จะทำให้มีกระแสไฟฟ้าผ่านสมองหรือหัวใจ

กลไกของไอออนโตโฟเรซิสในการนำส่งยาทางผิวหนัง

ไอออนโตโฟเรซิสเป็นการประยุกต์ใช้กระแสไฟฟ้าที่มีความ ต่างศักย์ โดยมีแหล่งกำเนิดพลังงานจากขั้วอิเล็กโตรด 2 ขั้ว คือ ขั้วบวกและขั้วลบ ซึ่งอิเล็กโตรดด้านหนึ่งสัมผัสกับผิวหนัง เรียกว่า อินดิฟเฟอเรนทออิเล็กโตรด (indifferent electrode) ส่วน อิเล็กโตรดอีกด้านหนึ่งสัมผัสกับสารหรือยาที่ถูกบรรจุอยู่ในช่องที่มี ประจุเดียวกัน เรียกว่า แอคทีฟอิเล็กโตรด (active electrode) ซึ่ง ในการขนส่งสารหรือยาผ่านทางผิวหนังนั้นเกิดได้จาก 3 กลไก ได้แก่ อิเล็กโตรไมเกรชัน อิเล็กโตรออสโมซิส และการแพร่แบบ ธรรมดา (รูปที่ 2) ดังรายละเอียดต่อไปนี้



รูปที่ 2 กลไกของไอออนโตโฟเรซิสในการนำส่งยาทางผิวหนัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

อิเล็กโทรไมเกรชัน (electromigration) คือกระบวนการขนส่งสารหรือยาที่มีประจุ เมื่อได้รับความต่างศักย์ไฟฟ้าประจุของสารหรือยาจะเคลื่อนย้ายไปยังอิเล็กโทรดขั้วตรงข้าม⁵

อิเล็กโทรออสโมซิส (electro-osmosis) เป็นการเคลื่อนที่ของน้ำเมื่อให้กระแสไฟฟ้า ซึ่งจะเคลื่อนที่จากขั้วบวกไปขั้วลบ ซึ่งสารที่มีประจุบวกหรือสารที่มีขั้วก็เคลื่อนที่ได้ดียิ่งขึ้น แม้ไม่มีประจุก็สามารถเคลื่อนที่ไปกับการไหลของน้ำได้ ดังนั้นการขนส่งสารหรือยาที่ไม่มีประจุและ/หรือมีขนาดใหญ่จะถูกขนส่งด้วยกลไกนี้⁵

การแพร่แบบธรรมดา (passive permeability) คือการเคลื่อนที่ของสารหรือยาจากด้านที่มีความเข้มข้นสูงไปด้านที่มีความเข้มข้นต่ำกว่า โดยการไหลของกระแสไฟฟ้าอาจจะเพิ่มการแพร่ของสารหรือยาเข้าสู่ผิวหนัง

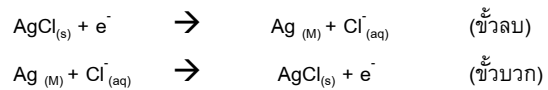
จากกลไกของไอออนโตโฟเรซิสในการนำส่งยาทางผิวหนังข้างต้น พบว่าการเคลื่อนย้ายโมเลกุลสารหรือยาเพื่อซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังนั้น ทั้ง 3 กลไกจะเกิดขึ้นร่วมกัน โดยมีอิเล็กโทรไมเกรชันและอิเล็กโทรออสโมซิสเป็นกลไกหลัก

ปัจจัยที่มีผลต่อการนำส่งยาโดยไอออนโตโฟเรซิส

มีปัจจัย 3 ประเภทที่มีผลต่อการนำส่งยาทางผิวหนังโดยไอออนโตโฟเรซิส ได้แก่ 1) ปัจจัยของเครื่องมือที่ใช้ เช่น ชนิดของขั้วอิเล็กโทรด ความต่างศักย์ ความหนาแน่น ความถี่ ระยะเวลา 2) ปัจจัยทางสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของสูตรตำรับ เช่น ความเข้มข้นของยา ความเป็นกรดเบส ไอออนร่วม น้ำหนักโมเลกุล ความชอบไขมันของยา และ 3) ปัจจัยทางกายภาพ เช่น ความหนาของชั้นผิวหนัง ความต้านทานของผิวหนัง การไหลเวียนของเลือด ความชุ่มชื้นของผิวหนัง จำนวนรูขุมขน โรคและสภาพผิวหนังของแต่ละบุคคล เป็นต้น ปัจจัยที่สำคัญได้แก่ ปัจจัยจากเครื่องมือที่ใช้ ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดดังต่อไปนี้

ผลของชนิดของอิเล็กโทรด (Effect of electrode choice)

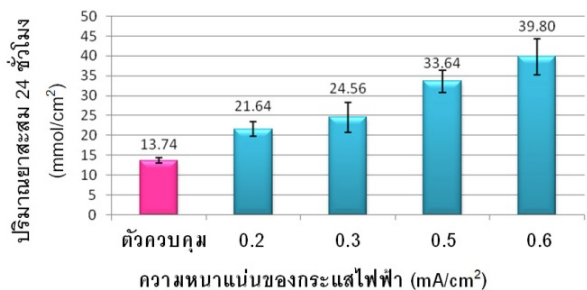
การทำไอออนโตโฟเรซิสส่วนมากมักจะเลือกใช้อิเล็กโทรดเฉื่อย (inert electrode) เช่น แพลททินัม แต่อิเล็กโทรดชนิดนี้มักทำให้เกิดอิเล็กโทรไลซิสของน้ำ คือทำให้เกิดไฮดรอกไซด์ไอออนที่ขั้วลบ (cathode) และโปรตอนที่ขั้วบวก (anode) ซึ่งไอออนที่ไม่พึงประสงค์นี้ทำให้เปลี่ยนแปลงความเป็นกรดต่าง (pH shift) ซึ่งอาจมีผลต่อประสิทธิภาพในการนำส่งยา มีผลต่อเสถียรภาพและการเปลี่ยนแปลงสภาวะไอออนไนเซชันของโมเลกุล นอกจากนี้โปรตอนที่เกิดขึ้นยังทำให้เกิดรอยไหม้ได้ (chemical burn) ดังนั้นจึงเป็นอิเล็กโทรดทางเลือก เพราะผันกลับที่ศักย์ไฟฟ้าต่ำได้ มีเสถียรภาพทางเคมี และป้องกันการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรดต่าง ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นที่แต่ละอิเล็กโทรดเป็นดังนี้⁶



ผลของกระแสไฟฟ้า (Effect of current)

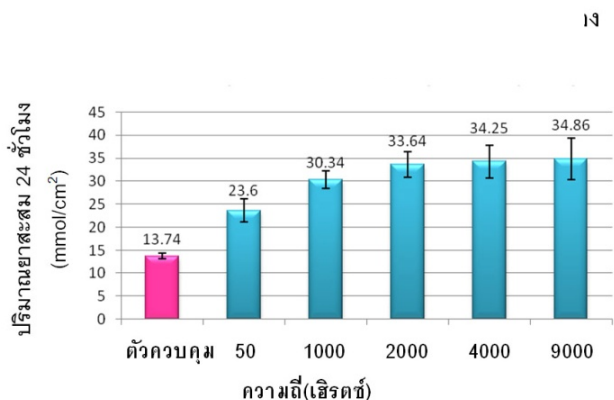
Bounoure และคณะ (2008)⁷ ได้ศึกษาผลของความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้าต่อการเพิ่มการซึมผ่านทางผิวหนังของยาเมโทไพมาซีน (metopimazine) โดยใช้ผิวหนังของหมู โดยเปรียบเทียบความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้าที่ 0.125, 0.25 และ 0.5 mA/cm² พบว่าเมื่อความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้าเพิ่มขึ้นประสิทธิภาพในการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังมากขึ้น

Liu และคณะ⁸ ได้ศึกษาผลของความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้าต่อการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของยาไตรแอมซิโนโลน อะเซตโตไนด์ อะซิเตต (triamcinolone acetonide acetate) (รูปที่ 3) โดยใช้ผิวหนังของหมู พบว่าเมื่อความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้าเพิ่มขึ้นจาก 0.2 เป็น 0.6 mA/cm² ประสิทธิภาพการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การให้กระแสไฟฟ้าความหนาแน่นสูงแก่ผิวหนังจะทำให้ผิวหนังถูกทำลายมากขึ้น ดังนั้นจึงต้องเลือกความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้าที่เหมาะสม เพื่อให้ประสิทธิภาพการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังได้ดีและไม่ทำลายผิวหนังมากเกินไป



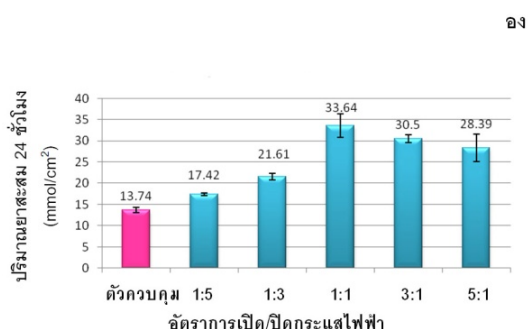
รูปที่ 3 ผลของความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้าต่อการซึมผ่านผิวหนังของยาไตรแอมซิโนโลน อะเซตโตไนด์ อะซิเตต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

และเมื่อศึกษาผลของความถี่ของกระแสไฟฟ้า พบว่าความถี่ของกระแสไฟฟ้ามีผลต่อการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง โดยเมื่อความถี่ของกระแสไฟฟ้าเพิ่มขึ้น ประสิทธิภาพในการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังมากขึ้น (รูปที่ 4) แต่ที่ความถี่ 2,000 เฮิร์ตซ์ พบว่าการซึมผ่านผิวหนังของยาเพิ่มขึ้นด้วยอัตราที่ลดลง และพบว่าที่ความถี่ 4,000 และ 9,000 เฮิร์ตซ์ การซึมผ่านผิวหนังของยาไม่แตกต่างกับที่ 2,000 เฮิร์ตซ์ แต่เกิดรอยแดงและรอยไหม้ของผิวหนังมากกว่า ดังนั้นการเลือกใช้ความถี่ 2,000 เฮิร์ตซ์ จึงเหมาะสมเพราะสามารถเลี่ยงความรุนแรงของอาการข้างเคียงได้



รูปที่ 4 ผลของความถี่ของกระแสไฟฟ้าต่อการซึมผ่านผิวหนังของยาไตรแอมซิโนโลน อะเซตโตไนด์ อะซิเตต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

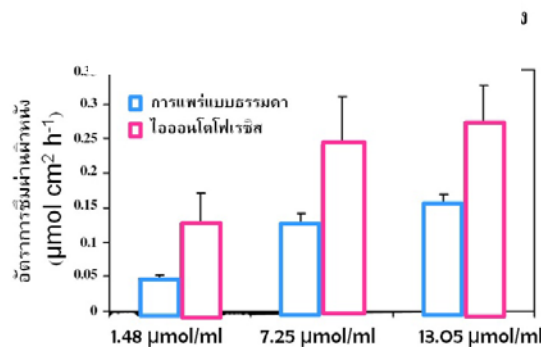
นอกจากนี้เมื่อศึกษาผลของการเปิด/ปิดกระแสไฟฟ้า พบว่าการเปิด/ปิดกระแสไฟฟ้ามีผลต่อการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง คืออัตราส่วนการเปิด/ปิดไฟฟ้าแบบ 1 ต่อ 1 มีประสิทธิภาพในการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังได้มากที่สุด (รูปที่ 5) เนื่องจากมีเวลามากพอให้สารเคลื่อนที่เข้าสู่ผิวหนัง และมีเวลาให้ผิวหนังได้พักเพื่อป้องกันการเกิดการต้านทานต่อกระแสไฟฟ้าของผิวหนัง (skin resistance)⁸



รูปที่ 5 ผลของการเปิด/ปิดกระแสไฟฟ้าต่อการซึมผ่านผิวหนังของยาไตรแอมซิโนโลน อะเซตโตไนด์ อะซิเตต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

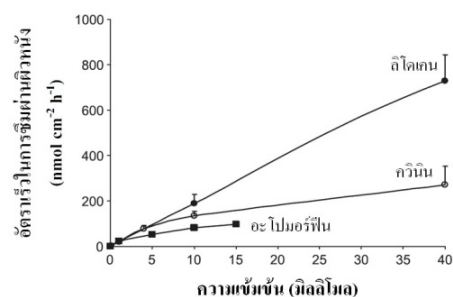
ผลของความเข้มข้นของยาในด้านที่ใส่ตัวยา (Effect of drug concentration in the donor)

Jain และคณะ (2008) ได้ศึกษาผลของความเข้มข้นของยาต่อการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของยาไกลิพิไซด์ (glipizide) โดยใช้ผิวหนังของหมู (รูปที่ 6) โดยเปรียบเทียบความเข้มข้น 1.48, 7.25 และ 13.05 ไมโครโมลต่อมิลลิเมตร พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นยาในด้านที่ใส่ตัวยา (donor) จะมีผลให้อัตราเร็วในการซึมผ่านของยาเข้าสู่ผิวหนัง (transdermal flux) มากขึ้น⁹



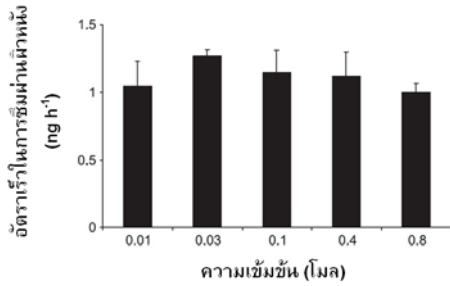
รูปที่ 6 ผลของความเข้มข้นของยาในด้านที่ใส่ตัวยา (donor) ต่อการซึมผ่านผิวหนังของยาไกลิพิไซด์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)

Kalia และคณะ (2004) ได้ทบทวนรายงานวิจัยเกี่ยวกับการนำส่งยาทางผิวหนังด้วยวิธีไอออนโตโฟเรซิส พบว่าเมื่อความเข้มข้นของอะโปมอร์ฟีน (apomorphine) ลิโดเคน (lidocain) และควินิน (quinine) เพิ่มขึ้นจะมีผลให้อัตราเร็วในการซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังมากขึ้น และอัตราเร็วในการซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังจะเริ่มคงที่เมื่อความเข้มข้นของยาในด้านที่ใส่ตัวยาส่งขึ้น¹⁰ (รูปที่ 7)



รูปที่ 7 ผลของความเข้มข้นของยาในด้านที่ใส่ตัวยาต่อการซึมผ่านผิวหนังของอะโปมอร์ฟีน ลิโดเคน และควินิน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

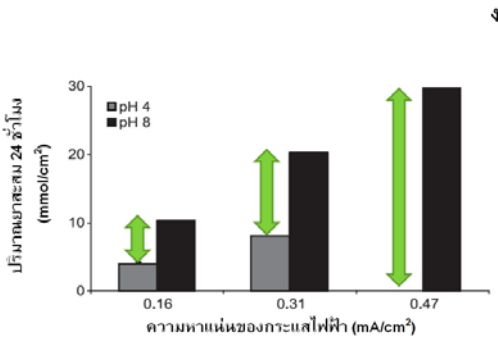
นอกจากนี้ คณะวิจัยพบว่าเมื่อความเข้มข้นของยาสูงขึ้น อัตราเร็วในการซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังจะเริ่มคงที่ จึงเสนอแนะว่าอัตราเร็วในการซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังจะถูกจำกัดที่ความเข้มข้นของยาค่าใดค่าหนึ่งเท่านั้น นั่นคือเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาในด้านที่ใส่ตัวยา (donor) การไหลของยาเข้าสู่ผิวหนังจะไม่เพิ่มขึ้น ดังผลการทดลองของไฮโดรโมร์ฟีน (hydromorphone) (รูปที่ 8) เนื่องจากเกิดการอิ่มตัวของช่องทางซึมผ่านผิวหนัง¹⁰



รูปที่ 8 ผลของความเข้มข้นของยาในต้นที่ใส่ตัวยา (donor) ต่อการซึมผ่านผิวหนังของไฮโดรคอร์ติซอล (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

ผลของความเป็นกรดต่าง (Effect of pH)

Kalia และคณะ (2004) รายงานวิจัยเกี่ยวกับการนำส่งยาทางผิวหนังด้วยวิธีไอออนโตโฟเรซิส พบว่าความเป็นกรดต่างมีผลต่อการซึมผ่านผิวหนังของไอออนโตโฟเรซิส คือ ความเป็นกรดต่างแตกต่างกันทำให้ประสิทธิภาพในการซึมผ่านผิวหนังของไทโรทรอปินรีลีสซิ่งฮอว์โมน (thyrotropin releasing hormone) ต่างกัน (รูปที่ 9) แม้ว่าจะควบคุมความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้าให้คงที่ เนื่องจากความเป็นกรดต่างมีผลต่อประจุของยา การเกิดไอออนในเซชัน และเสถียรภาพของยา¹⁰

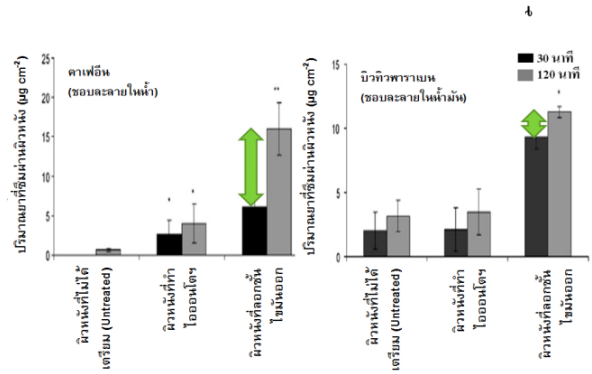


รูปที่ 9 ผลของความเป็นกรดต่างต่อการซึมผ่านผิวหนังของไทโรทรอปินรีลีสซิ่งฮอว์โมน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

ผลของสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของยา (Effect of physicochemical properties of drug)

Akomeah และคณะ (2009) ได้ศึกษาผลของสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของสารหรือยา 2 ชนิดที่มีขนาดโมเลกุลใกล้เคียงกัน คือ บิวทิลพาราเบน (butyl paraben) ที่ชอบละลายในไขมัน และคาเฟอีน (caffeine) ที่ชอบละลายในน้ำ โดยใช้ผิวหนังของมนุษย์ (รูปที่ 10) พบว่าไอออนโตโฟเรซิสเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารที่ชอบละลายน้ำได้มากกว่าสารที่ชอบละลายในน้ำมัน เนื่องจากสารที่ชอบละลายในน้ำมันจะซึมผ่านผิวหนังได้คืออยู่แล้ว ดังนั้นการทำ

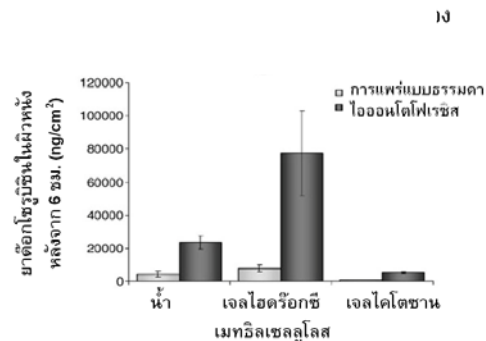
ไอออนโตโฟเรซิสจึงเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น¹¹



รูปที่ 10 ผลของสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ต่อการซึมผ่านผิวหนังของคาเฟอีน (ซ้าย) และบิวทิลพาราเบน (ขวา) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11)

ผลของไอออนร่วม (Effect of co-ion)

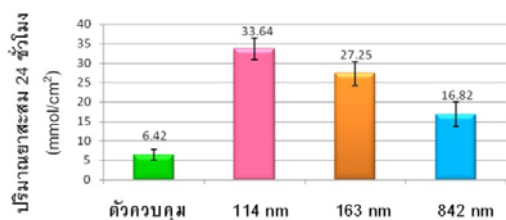
Taveira และคณะ (2009) ได้ศึกษาผลของไอออนร่วมของยา ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) ในเจลไฮโดรเจลเมทิลเซลลูโลสที่ไม่ มีประจุและเจลไคโตซานที่มีประจุบวกต่อการซึมผ่านทางผิวหนัง โดยใช้ผิวหนังหมู (รูปที่ 11) พบว่าเจลไคโตซานทำให้ประสิทธิภาพการซึมผ่านผิวหนังของยาด็อกโซรูบิซินลดลง เนื่องจากประจุบวกของเจลไคโตซานจะแข่งกับประจุบวกของยาด็อกโซรูบิซิน ในการทำปฏิกิริยากับประจุลบของเมมเบรน จึงทำให้ประสิทธิภาพในการซึมผ่านผิวหนังลดลง¹²



รูปที่ 11 ผลของไอออนร่วมต่อการซึมผ่านผิวหนังชั้นตราตัมคอร์เนียมของยาด็อกโซรูบิซิน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 12)

ผลของขนาดอนุภาค (Effect of particle size)

Liu และคณะ (2008) ได้ศึกษาผลของขนาดอนุภาคต่อการซึมผ่านผิวหนังของยาไตรแอมซิโนโลน อะเซตโตไนด์ อะซิเตต (รูปที่ 12) โดยใช้ผิวหนังหมู โดยเปรียบเทียบยาไตรแอมซิโนโลน อะเซตโตไนด์ อะซิเตตในรูปแบบโซลิดลิพิดนาโนพาร์ทิเคิล (TAA-SLN) ขนาด 114, 163 และ 842 นาโนเมตร พบว่า TAA-SLN อนุภาคขนาดเล็กจะมีประสิทธิภาพในการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังได้มากกว่าอนุภาคขนาดใหญ่⁸



รูปที่ 12 ผลของขนาดอนุภาคต่อการซึมผ่านผิวหนังของยาไตรแอมซิโนโลน อะเซตโตไนด์ อะซิเตต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

บทสรุป

ไอออนโตโฟเรซิสเป็นทางเลือกที่มีศักยภาพในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารที่มีสมบัติชอบละลายน้ำ มีโมเลกุลขนาดใหญ่ และมีประจุ เนื่องจากมีข้อดีว่าการให้ยาโดยวิธีรับประทานและการฉีด เช่น ไม่วางลำร่างกาย เพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วย หลีกเลี่ยงการเมแทบอลิซึมที่ตับ หลีกเลี่ยงการรบกวนการดูดซึมที่ทางเดินอาหาร เป็นต้น โดยไอออนโตโฟเรซิสมีกลไกในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง คือ อิเล็กโทรไมเกรชัน (electro-migration) อิเล็กโทรออสโมซิส (electroosmosis) และการแพร่แบบธรรมดา (passive permeability) จากงานวิจัยเท่าที่ผ่านมา พบว่ามีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการซึมผ่านผิวหนังที่สำคัญ ได้แก่ ปัจจัยของเครื่องมือที่ใช้ เช่น ชนิดขั้วอิเล็กโทรด ความหนาแน่น ความถี่ อัตราการเปิด/ปิดกระแสไฟฟ้า เป็นต้น และปัจจัยทางเคมีฟิสิกส์ของสูตรตำรับ เช่น ความเข้มข้นของยา ความเป็นกรดต่าง ไอออนร่วม น้ำหนักโมเลกุลของยา ความชอบละลายไขมัน เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

- Smith EW, Maibach HI (eds.) Percutaneous penetration enhancers. New York. CRC Press. Taylor & Francis, 2006.
- Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci* 2001;14:101-114.
- Rolf D. Strategies for skin penetration enhancement. (Accessed on July 15, 2009, at http://www.scf-online.com/english/37_e/skinpenetration37_e.htm)
- TCT™ Technical online. What is iontophoresis. (Accessed on July 20, 2009, at http://www.transcu.com/en/p02_1.html)
- นันทกาญจน์ สุวรรณปฏิภนกุล. Skin electroporation part I. (สืบค้นข้อมูลวันที่ 15 กรกฎาคม 2552, ที่ http://202.129.59.198/rdi/html/skin_electroporation1.html)
- Guy RH, Hadgraft J. Transdermal drug delivery. 2nd ed. New York. Macel Dekker, 2003.
- Bounoure F, Skiba ML, Besnard M, Arnaud P, Mallet E, Skib M. Effect of iontophoresis and penetration enhancers on transdermal absorption of metopimazine. *J Dermatol Sci* 2008;52:170-177.
- Liu W, Hu M, Liu W, Xue C, Xu H, Yang X. Investigation of the carbopol gel of solid lipid nanoparticles for the transdermal iontophoretic delivery of triamcinolone acetate. *Int J Pharm* 2008; 364:135-141.
- Jain A, Ghosh B, Rajgor N, Desai BG. Passive and iontophoretic permeation of glipizide. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69:958-963.
- Kalia YN, Naik A, Garrison J, Guy RH. Iontophoretic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:619-658.
- Akomeah FK, Martin GP, Brown MB. Short-term iontophoretic and post-iontophoretic transport of model penetrants across excised human epidermis. *Int J Pharm* 2009;367:162-168.
- Taveira SF, Nomizo A, Lopez RFV. Effect of the iontophoresis of a chitosan gel on doxorubicin skin penetration and cytotoxicity. *J Control Release* 2009;134:35-40.
- Dixit N, Bali V, Baboota S, Ahuja A, Ali J. Iontophoresis - an approach for controlled drug delivery: a review. *Curr Drug Delivery* 2007;4:1-10.

Editorial note

Manuscript received in original form on September 22, 2010;
accepted in final form on September 28, 2011