



วารสาร ไทยไกลขียนฉบับ

ปีที่ 3 ฉบับเดือนตุลาคม พ.ศ. 2549 (หน้า 1-11)

บทความเป็นวิทยาทาน สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



โซโนโฟเรซิส: ระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้คลื่นเหนือเสียง (Sonophoresis: ultrasound assisted transdermal drug delivery system)

ภญ.อ.ดร.พนิดา อัครพิชยนต์

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0610-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 ตุลาคม พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายความหมายของระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้คลื่นเหนือเสียง รวมถึงหลักการและส่วนประกอบหลักของระบบ
2. อธิบายปัจจัยที่มีผลต่อการนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยวิธีดังกล่าว
3. อธิบายประโยชน์และข้อจำกัดของระบบนำส่งยารูปแบบนี้ รวมทั้งเสนอตัวอย่างการประยุกต์ใช้

บทคัดย่อ

ในการพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังจำเป็นต้องผ่านข้อจำกัดประการสำคัญคือการที่สารหรือยาไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้เองโดยเฉพาะผิวหนังชั้นนอกสุดของร่างกาย โซโนโฟเรซิสเป็นระบบที่ใช้คลื่นเหนือเสียงช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนัง บทความนี้กล่าวถึงคุณสมบัติทางฟิสิกส์ ผลทางชีววิทยารวมถึงผลต่อผิวหนังของคลื่นเหนือเสียง การประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาผ่านผิวหนังและติดตามระดับสารในเลือด ซึ่งได้ผลเป็นที่น่าพอใจ โดยเฉพาะกับสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ มีการเสริมฤทธิ์กันระหว่างคลื่นเหนือเสียงกับวิธีช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังอื่นๆ เช่น สารเคมี ไอออนโทโฟเรซิส และอิเล็กโทรโฟเรซิส อย่างไรก็ตาม

กลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของคลื่นเหนือเสียงยังไม่เป็นที่แน่ชัด และยังต้องการข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยเพิ่ม

คำสำคัญ: โซโนโฟเรซิส ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง คลื่นเหนือเสียง

บทนำ

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกายมนุษย์ มีหน้าที่ปกป้องอวัยวะภายในจากสิ่งแวดล้อมภายนอกและรักษาสมดุลภายในร่างกาย ผิวหนังแบ่งออกเป็น 2 ชั้นใหญ่ ๆ ได้แก่ หนังกำพร้า (epidermis) และหนังแท้ (dermis) ได้หนังแท้มีชั้นไขมันและชั้นกล้ามเนื้อ หนังกำพร้ายังแบ่งย่อยได้เป็น 5 ชั้น ชั้นล่างสุดที่ติดกับหนังแท้เป็นชั้นที่มีชีวิต ประกอบด้วยเซลล์ที่มีการแบ่งตัวแล้วเจริญขึ้นทดแทนเซลล์ในชั้นนอกๆ ขณะที่เซลล์หนังกำพร้าเจริญเติบโตจะมีการเปลี่ยนรูปร่างและสร้างสารต่าง ๆ ออกมา เพื่อทำหน้าที่ปกป้องอวัยวะที่อยู่ต่ำลงไป เช่น สร้างสารที่เป็นไขมันมาแทรกอยู่ตามช่องระหว่างเซลล์ เมื่อมาถึงชั้นนอกสุดที่เรียกว่าชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum, SC) เซลล์จะหมดอายุลง ไม่มีกระบวนการสร้างและสลายสารอีกต่อไป เซลล์มีลักษณะแบนอัดกันแน่น โดยมีเคราติน (keratin) เป็นส่วนประกอบหลัก ทำให้สารเคมีต่าง ๆ ซึมผ่านชั้นนี้ได้ยากยิ่ง ส่วนเยื่อหุ้มเซลล์ที่สลายตัวก่อให้เกิดช่องว่างระหว่างเซลล์ที่มีลักษณะเป็นชั้นของไขมันสลับกับชั้นน้ำ (lamellar structure) ส่วนของไขมันเหล่านี้แทรกซึมปิดกั้นการระเหยของน้ำจากผิว การแทรกซึมของสารต่างๆ ผ่านไขมันที่อยู่ระหว่างเซลล์และมีลักษณะคดเคี้ยวไปมาเป็นไปได้ยาก ดังนั้นชั้น SC ของผิวหนังจึงเป็นปราการสำคัญที่สุดต่อการซึมของสารผ่านผิวหนัง

เนื่องจากสารบางชนิดสามารถซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสโลหิตได้ วิธีการนำส่งยาผ่านทางผิวหนังจึงสามารถทำได้สะดวก ผู้ป่วยมักให้ความร่วมมือดี สามารถนำส่งยาได้อย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ อีกทั้งการนำส่งไม่ต้องผ่านระบบทางเดินอาหาร ยาจึงไม่ถูกทำลายด้วยเอนไซม์และสภาวะต่างๆ ในทางเดินอาหาร และไม่มี first-pass metabolism ที่ตับ ทำให้ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง เป็นที่น่าสนใจและมีการพัฒนาระบบนำส่งยาทางนี้อยู่มาก แต่มีข้อจำกัดอยู่หลายประการ เช่น สารและยาส่วนใหญ่จะไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้เอง หลังจากให้ยาแล้วใช้เวลานานกว่าจะเริ่มพบระดับยาในเลือด (มี lag time นาน) และอาจเกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังหรือทำให้แพ้ได้ มีสารน้อยชนิดที่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้เองในปริมาณที่สามารถให้ผลการรักษาได้ ซึ่งสารเหล่านั้นมักจะมีโมเลกุลเล็ก (ขนาดต่ำกว่า 500 ดาลตัน) และให้ผลการรักษาโดยใช้ขนาดยา (dose) ต่ำ

ในการพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังจำเป็นต้องหาข้อจำกัดที่สำคัญ คือ การที่สารหรือยาไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้เอง โดยเฉพาะผิวหนังชั้นนอกสุด (SC) จึงมีการคิดวิธีการต่าง ๆ เพื่อช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (penetration enhancer) เช่น การใช้สารเคมีช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (chemical enhancer) การใช้สนามแม่เหล็กนำส่งยา (magnetophoresis)

การใช้กระแสไฟฟ้าช่วยนำส่งยา การใช้คลื่นเหนือเสียงช่วยนำส่งยา หรือการหลีกเลียงชั้น SC เช่น การลอกชั้น SC ออกก่อนให้ยา (tape stripping) การฉีดสารเข้าใต้ผิวหนังด้วย jet injector การใช้แผงเข็มเล็ก ๆ (microneedle array) ช่วยนำส่งยา เป็นต้น

โซโนโฟเรซิส (Sonophoresis)⁽¹⁻⁵⁾

ชื่อพ้องคือ โฟโนโฟเรซิส (phonophoresis) อัลตราโซโนโฟเรซิส (ultrasonophoresis) และอัลตราโฟโนโฟเรซิส (ultraphonophoresis) เป็นการนำส่งโมเลกุลของสารผ่านผิวหนังภายใต้อิทธิพลของคลื่นเหนือเสียง (ultrasound)

การใช้คลื่นเหนือเสียงในการรักษาโรคเริ่มต้นเมื่อปี ค.ศ. 1954 โดย Fellingner และ Schmid รายงานว่าสามารถใช้คลื่นเหนือเสียงร่วมกับยาซีฟี่น hydrocortisone ในการรักษาโรค digital polyarthritis จากนั้นมีการใช้คลื่นเหนือเสียงอีกในการรักษาการบาดเจ็บของเนื้อเยื่ออ่อน เช่น เอ็นอักเสบ (tendonitis) โรคข้อกระดูกอักเสบ (osteoarthritis) เป็นต้น นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษาการบาดเจ็บทางกีฬา ต่อมาได้พัฒนามาใช้ในการนำส่งยาผ่านผิวหนังเข้าสู่ชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังและติดตามระดับสารในเลือด ปัจจุบันวิธีการนี้ได้รับความสนใจ มีการศึกษาและพัฒนาเทคนิคเพื่อประยุกต์ใช้ประโยชน์มากยิ่งขึ้น

คุณสมบัติทางฟิสิกส์ของคลื่นเหนือเสียง

คลื่นเหนือเสียงเป็นคลื่นเสียงที่มีความถี่สูงกว่า 20 kHz เครื่องมือที่ใช้สร้างคลื่นเหนือเสียงเรียกว่า sonicator ซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วนคือ 1) แหล่งกำเนิดกระแสไฟฟ้า และ 2) piezoelectric crystal transducer ส่วนประกอบของผลึกที่ใช้อาจเป็นควอตซ์หรือสารพวก polycrystalline ชนิดอื่น เช่น lead-zirconate-titanium หรือ barium titanate เป็นต้น

transducer ทำหน้าที่เปลี่ยนพลังงานไฟฟ้าเป็นพลังงานกลในรูปแบบการสั่นแบบ oscillation ซึ่งก่อให้เกิดคลื่นเสียงขึ้น คลื่นเสียงแพร่จากจุดหนึ่งไปยังอีกจุดหนึ่งโดยการสั่นของอนุภาคที่อยู่ใกล้เคียง ทิศทางของการแพร่ขนานกับทิศทางการสั่น ดังนั้น เสียงจึงเป็นคลื่นทางยาว (longitudinal wave) ซึ่งก่อให้เกิดการบีบตัวและขยายตัวของตัวกลางที่ระยะครึ่งหนึ่งของความยาวคลื่น และนำไปสู่ความดันที่แตกต่างในตัวกลาง คลื่นเสียงส่วนหนึ่งจะถูกสะท้อนจากตัวกลาง อีกส่วนหนึ่งแพร่เข้าไปในตัวกลาง ซึ่งจะมีส่วนหนึ่งกระเจิงเปลี่ยนทิศทาง และบางส่วนถูกดูดกลืนโดยตัวกลาง ทำให้สูญเสียพลังงานลง และพลังงานนั้นถูกเปลี่ยนเป็นความร้อน

คุณสมบัติของคลื่นเหนือเสียง

1. ความถี่ของคลื่น (frequency) ขึ้นกับขนาดของผลึก ความถี่ที่ใช้แบ่งเป็น 3 ช่วง
 - 1.1 ความถี่สูง หรือ diagnostic ultrasound (3-10 MHz) ใช้กับงาน clinical imaging

1.2 ความถี่ปานกลาง หรือ therapeutic ultrasound (0.7-3 MHz) ใช้ในงานกายภาพบำบัด

1.3 ความถี่ต่ำ หรือ power ultrasound (20-100 kHz) เป็นช่วงที่นิยมใช้มากทางการแพทย์ เช่น การดูดไขมัน การรักษาเมะเร็ง การขูดพิน เป็นต้น สำหรับการนำส่งยาผ่านทางผิวหนังและการตรวจระดับสารในร่างกาย ก็นิยมใช้ความถี่ช่วงนี้เช่นกัน

2. ความสูงของคลื่นเสียง (amplitude) แสดงในรูปของ peak-wave pressure ซึ่งมีหน่วยเป็น Pascal หรืออยู่ในรูปของความเข้ม (intensity) ซึ่งมีหน่วยเป็น W/cm^2 ความเข้มของคลื่นเหนือเสียงขึ้นกับพลังงานของคลื่นเสียงที่ส่งมาและความเร็วของเสียงในตัวกลาง ความสูงของคลื่นเสียงช่วงที่นิยมใช้ในการนำส่งยา คือ $0.1-3 W/cm^2$ เนื่องจากหากใช้ความสูงของคลื่นเสียงมากเกินไปจะเกิดความร้อนขึ้นมาก

3. ลักษณะของการเปล่งคลื่น ว่าเป็นแบบต่อเนื่องหรือเป็นพัลส์ (pulse) ถ้าเป็นแบบพัลส์จะต้องทราบถึงรอบเวลา (duty cycle) ซึ่งหมายถึงสัดส่วนเวลาที่คลื่นเหนือเสียงเปิดใช้อยู่เทียบกับเวลาทั้งหมด ถ้าเป็นแบบต่อเนื่อง อุณหภูมิของระบบจะสูงขึ้นมากกว่าแบบพัลส์ซึ่งอาจเป็นผลเสียได้ จึงนิยมใช้แบบพัลส์

ในการส่งผ่านพลังงานจากคลื่นเหนือเสียงเข้าสู่ร่างกาย จำเป็นต้องมีตัวกลางเชื่อมระหว่างแหล่งกำเนิดคลื่นเสียงกับร่างกาย เนื่องจากหากคลื่นเสียงเดินทางผ่านอากาศจะสูญเสียพลังงานไปมาก ตัวกลางที่ใช้สำหรับส่งผ่านคลื่นเหนือเสียงเรียกว่า coupling medium หรือ contact medium อาจเป็นประเภทน้ำมัน อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน เจลชนิดที่ตัวกลางเป็นน้ำ (aqueous gel) และยาขี้ผึ้ง (ointment) การเลือกใช้ coupling medium ต้องคำนึงถึงคุณสมบัติ 2 ข้อ ได้แก่

1. ค่า acoustic impedance (Z) ซึ่งเป็นผลคูณของความหนาแน่นของตัวกลางกับความเร็วในการแพร่ของคลื่นเหนือเสียง ค่า Z นี้แสดงถึงความต้านทานของตัวกลางต่อการแพร่ของคลื่นเหนือเสียง ค่า Z ของผิวหนัง น้ำและอากาศแสดงอยู่ในตารางที่ 1 ควรใช้ coupling medium ที่มีค่า Z ใกล้เคียงกับของผิวหนัง ดังนั้นจึงใช้น้ำเป็น coupling medium ได้ หากคลื่นเสียงต้องผ่านตัวกลาง 2 ชนิดที่มีค่า Z ต่างกัน จะเกิดการสะท้อนกลับ ตัวอย่างเช่น ที่รอยต่อระหว่างอากาศกับน้ำจะเกิดการสะท้อนกลับของคลื่นเสียงถึง 99.99% หากคลื่นเสียงที่มากระทบทำมุมตรงกับตัวกลาง ดังนั้นจึงต้องระวังไม่ให้มีฟองอากาศอยู่ในตัวกลาง

2. ค่าสัมประสิทธิ์การดูดกลืน (absorption coefficient, α) แสดงถึง ความสามารถของตัวกลางในการดูดกลืนคลื่นเหนือเสียง ตัวอย่างเช่น จากตารางที่ 1 น้ำมีค่า α $0.0006 cm^{-1}$ ที่ความถี่ 1 MHz หมายความว่า แท่งน้ำหนา 1 cm ดูดกลืนคลื่นเหนือเสียงความถี่ 1 MHz ได้ 0.0006 หรือต่ำกว่า 0.1% ของความเข้มของคลื่นเหนือเสียง แสดงว่าน้ำเป็น coupling medium ที่ดีพอสมควร

ตารางที่ 1 ค่า acoustic impedance และค่า absorption coefficient ของสารต่าง ๆ⁽³⁾

Material	Acoustic Impedance, Z (kg/m ² /s)	Absorption Coefficient (α) at 1 MHz (cm ⁻¹)
Water	1.5×10^6	0.0006
Blood	1.6×10^6	0.028
Bone	6.3×10^6	3.22
Skin	1.6×10^6	0.62
Fatty tissue	1.54×10^6	0.14
Muscle	1.6×10^6	0.76
Air	0.0004×10^6	2.76

ที่มา: Hoogland, R., Ultrasound Therapy, B.V., Ernaf Nonius, Delft, Holland, 1986.

ผลทางชีววิทยาของคลื่นเหนือเสียง^(2, 3)

1. ทำให้เกิดความร้อน (thermal effects) เมื่อตัวกลางดูดกลืนคลื่นเหนือเสียงไว้ อุณหภูมิของตัวกลางจะเพิ่มขึ้น อุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นแปรผันตามค่าสัมประสิทธิ์การดูดกลืน (α) เช่นกระดูกจะร้อนขึ้นมากกว่ากล้ามเนื้อ เนื่องจากกระดูกมีค่า α สูงกว่ากล้ามเนื้อ ค่า α ของตัวกลางแปรผันตามค่าความถี่ของคลื่นเหนือเสียง อุณหภูมิที่สูงขึ้นของตัวกลางแปรผันตามความเข้มของคลื่นเหนือเสียงและระยะเวลาที่ได้รับคลื่นเหนือเสียง

2. ทำให้เกิดโพรงอากาศในตัวกลาง (cavitation) มีสาเหตุมาจากคลื่นเสียงเหนี่ยวนำให้เกิดความแปรปรวนของความดันในตัวกลาง โพรงอากาศนี้เกิดขึ้นเป็นจำนวนมากและมีการพองตัวและหดตัวอย่างรวดเร็ว (inertial cavitation) หรือเกิดการสั่นแบบ oscillatory ของฟองอากาศในบริเวณที่ให้คลื่นเหนือเสียง (stable cavitation) การแฟบตัวของโพรงอากาศเหล่านี้จะปลดปล่อยคลื่น shock wave ซึ่งสามารถทำให้โครงสร้างของเนื้อเยื่อรอบๆเปลี่ยนแปลงได้ cavitation แปรผันตามความเข้มของคลื่นเหนือเสียง แต่แปรกลับกับความถี่ cavitation อาจมีความสำคัญในกรณีที่ใช้คลื่นเหนือเสียงในช่วงความถี่ต่ำ หรือใช้คลื่นเหนือเสียงกับของเหลวที่มีฟองอากาศอยู่มาก

3. ทำให้เกิด acoustic streaming หรือ microstreaming หรือ convective flow ซึ่งเป็นการเคลื่อนที่ของของเหลวในตัวกลางด้วยความเร็วสูงในทิศทางหนึ่งเมื่อได้รับคลื่นเหนือเสียง เนื่องจากการสะท้อนกลับของคลื่นเสียงและการบิดเบี้ยวที่เกิดขึ้นระหว่างการแพร่ของคลื่นเสียง หรืออาจเกิดจากการสั่นของฟองอากาศแบบ cavitation แรงเฉือน (shear stress) ที่เกิดขึ้นจากความเร็วของ streaming อาจมีผลต่อโครงสร้างของเนื้อเยื่อรอบๆได้ acoustic

streaming อาจมีความสำคัญกรณีที่ตัวกลางมีค่า Z ต่างจากสิ่งที่อยู่รอบๆ หรือถ้าตัวกลางค่อนข้างเหลวและไหลได้ หรือเมื่อมีการใช้คลื่นเหนือเสียงในลักษณะต่อเนื่อง

ผลของคลื่นเหนือเสียงต่อผิวหนัง^(2, 5-9)

มีการศึกษาทางมิวชีววิทยา (histology) ของผิวหนังสัตว์ที่ได้รับคลื่นเหนือเสียงภายใต้สภาวะต่างๆ เช่น ความถี่สูง ความถี่ต่ำ และความเข้มต่างๆ ตัวอย่างการศึกษา⁽⁵⁻⁹⁾ เช่น การทดสอบกับผิวหนังของ hairless rat ที่ 1 MHz, 2 W/cm² การทดสอบกับผิวหนังของกระต่ายที่ 105 kHz, 5000 Pascal รวมทั้งการทดสอบกับผิวหนัง hairless mice และผิวหนังมนุษย์ที่ 20 kHz, 12.5-22.5 mW/cm² ไม่พบความเสียหายต่อผิวหนัง ยกเว้นการทดลองของ Yamashita และคณะ⁽⁸⁾ ซึ่งใช้คลื่นเหนือเสียง ที่ 48 kHz, 0.5 W/cm² พบว่าผิวหนังชั้นนอกสุดของ SC หลุดไปและเกิดขึ้นในผิวหนังของ hairless mice ขณะที่เซลล์ keratinocytes รอบรูขุมขนของผิวหนังมนุษย์หลุดไปบ้าง ทั้งนี้คิดว่าเป็นผลมาจาก cavitation เป็นส่วนใหญ่ ส่วนการทดลองอื่นที่ใช้ผิวหนัง hairless mice และมนุษย์เช่นกัน แต่ใช้คลื่นเสียงความถี่ต่ำและความเข้มต่ำ (20 kHz, < 2.5 W/cm²) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงเมื่อศึกษาทางมิวชีววิทยา และ transmission electron microscopy จึงสรุปว่าผลของคลื่นเหนือเสียงต่อผิวหนังเกิดจากปัจจัยเกี่ยวกับคลื่นเสียงที่ใช้ทดลอง ได้แก่ ระยะเวลาที่ใช้ ความถี่ และความเข้ม

การประยุกต์ใช้คลื่นเหนือเสียงในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง^(2, 10-12)

จากเดิมที่มีการใช้คลื่นเหนือเสียงในการวินิจฉัยโรค การรักษาการบาดเจ็บของเนื้อเยื่ออ่อนและการบาดเจ็บทางกีฬา มีการประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษาโดยใช้คลื่นเหนือเสียงความถี่ในช่วง 20 kHz – 16 MHz โดยในระยะแรกนิยมใช้ therapeutic ultrasound ในช่วงความถี่ 0.75-3 MHz และช่วงความเข้ม 0-2.4 W/cm² ทั้งนี้เพื่อป้องกันปัญหาความไม่ปลอดภัยต่อเนื้อเยื่อ พบว่า โดยทั่วไปสามารถเพิ่มการนำส่งยาได้ประมาณ 10 เท่า⁽¹²⁾ ซึ่งน่าจะเพียงพอต่อการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง (ผลการรักษาเฉพาะที่) ของยาบางชนิด เช่น hydrocortisone แต่ไม่เพียงพอสำหรับการนำส่งยาเข้าสู่กระแสโลหิตของยาส่วนใหญ่ มีผู้ทดลองใช้คลื่นเหนือเสียงช่วงความถี่สูงนำส่ง salicylic acid และ lanthanum tracers ผ่านผิวหนัง hairless rat ในร่างกาย (in vivo) พบว่าเพิ่มการนำส่งยาได้แต่ให้ผลไม่แตกต่างกับการเพิ่มการนำส่งยาด้วยคลื่นเหนือเสียงในช่วงความถี่ปานกลางอย่างมีนัยสำคัญ^(10, 11)

สำหรับคลื่นเหนือเสียงช่วงความถี่ต่ำ (ต่ำกว่า 100 kHz) พบว่า ได้ผลเพิ่มการนำส่งยาผ่านผิวหนังมากที่สุด Tachibana และคณะ^(13, 14) รายงานการเพิ่มการนำส่งของอินซูลินผ่านผิวหนังหนูที่เป็นเบาหวานด้วยคลื่นเหนือเสียงความถี่ 48 kHz ส่วน Merino และคณะ⁽¹⁵⁾ รายงานว่าคลื่นเหนือเสียงช่วงความถี่ต่ำ (20 kHz) เพิ่มการซึมผ่านของกลูโคสได้อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ช่วงความถี่สูง (10 MHz) ไม่สามารถเพิ่มการซึมผ่านได้อย่างมีนัยสำคัญ

ยาที่ใช้ศึกษาการเพิ่มการนำส่งผ่านผิวหนังมีทั้งชนิดที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก เช่น salicylic acid, hydrocortisone และโปรตีนขนาดโมเลกุลใหญ่ เช่น อินซูลิน, gamma-interferon และ erythropoietin เป็นต้น การศึกษาของ Mitragotri และคณะ⁽⁶⁾ พบว่าเมื่อใช้คลื่นเหนือเสียงในช่วงความถี่ต่ำ (20 kHz, 225 mW/cm², 100 ms pulse ทุกวินาที) ช่วยนำส่งอินซูลินใน hairless rat ที่เป็นเบาหวานสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดลงจาก 400 เป็น 200 mg/dL ใน 30 นาที และการศึกษาของ Lee และคณะ⁽¹⁶⁾ แสดงว่าสามารถนำส่งอินซูลินในระดับที่ให้ผลการรักษาได้ แม้จะลดระยะเวลาที่สัมผัสกับคลื่นเหนือเสียง

ในการศึกษาระยะแรกๆ จะให้คลื่นเหนือเสียงไปพร้อมกับยาเพื่อเพิ่มการนำส่งยาโดยผลของ convective flow แต่การศึกษาในระยะหลัง พบว่าสามารถให้คลื่นเหนือเสียงเป็นช่วงเวลาสั้นๆ เช่น 2 นาทีเพียงครั้งเดียวก็สามารถเพิ่มการนำส่งสาร mannitol (ขนาดโมเลกุล 180) และ inulin (ขนาดโมเลกุล 5000) ผ่านผิวหนังได้⁽¹⁷⁾ ซึ่งผู้วิจัยได้คำนวณและทำนายว่าจะสามารถใช้วิธีนี้นำส่งอินซูลินซึ่งมีขนาดโมเลกุลใกล้เคียงกับ inulin ให้ได้ประมาณ 1 U/h ในรูปแบบแผ่นแปะพื้นที่ 10 cm² ที่มีสารละลายอินซูลินเข้มข้น 500 U/mL และยังสามารถเพิ่มขนาดยาได้โดยให้คลื่นเหนือเสียงที่ความเข้มต่ำเพิ่มเข้าไปในระหว่างนำส่งยาเพื่อปรับอัตราการนำส่งยา

อีกตัวอย่างหนึ่งของการใช้คลื่นเหนือเสียงช่วงความถี่ต่ำก่อนให้ยาแล้วช่วยให้ยาออกฤทธิ์เร็วขึ้น (ลด lag time ของยา) คือ การทดลองของ Katz และคณะ⁽¹⁸⁾ ซึ่งทดลองกับยาชาเฉพาะที่รูปแบบครีมชื่อ EMLA[®] ในอาสาสมัครสุขภาพดี 42 คน ดำรับนี้ประกอบด้วยยาชาเฉพาะที่ 2 ชนิด คือ lignocaine และ prilocaine ผสมกัน ปกติต้องใช้ทาผิวหนังล่วงหน้า 60 นาทีก่อนจึงจะเริ่มชา ทำการทดสอบความปวดหลังการให้ยานาน 60 นาทีเปรียบเทียบกับ การใช้คลื่นเหนือเสียงร่วมกับการให้ยา โดยให้คลื่นเหนือเสียงความถี่ 55 kHz, 12 W ก่อนเริ่มทายา 4-14 วินาที และหลังจากทายาแล้ว 5 10 และ 15 นาที แล้วทดสอบความปวด พบว่า ได้คะแนนความปวดและความพอใจของผู้เข้าร่วมการทดลองดีกว่าการใช้ผลิตภัณฑ์เดี่ยวๆ

การประยุกต์ใช้คลื่นเหนือเสียงในการติดตามระดับสารในเลือด^(2, 19-21)

มีการพยายามใช้วิธีการที่สะดวก ไม่เจ็บปวด และมีการล้วงล้ำเข้าร่างกายน้อยที่สุด เพื่อวัดระดับสารในเลือดโดยเฉพาะกลูโคส หลักการคือใช้คลื่นเหนือเสียงเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง ทำให้เก็บกลูโคสจากผิวหนังในปริมาณมากพอที่จะนำไปวิเคราะห์ได้ มีการทดสอบกับอาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 พบว่าหลังจากการให้คลื่นเหนือเสียงเพียงหนึ่งครั้ง เป็นเวลาน้อยกว่า 2 นาที ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของกลูโคสเพิ่มขึ้น และคงอยู่นานประมาณ 15 ชั่วโมง จากนั้นจึงลดลงกลับสู่ระดับปกติภายใน 24 ชั่วโมง ผลการวิเคราะห์ปริมาณกลูโคสที่ได้พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับกลูโคสในเลือด แต่เนื่องจากมีความแปรปรวนเมื่อทดสอบที่ต่างบริเวณของร่างกายและต่างคนใช้ (site-to-site and patient-to-

patient variation) จึงต้องมีการทำ calibration เทียบ transdermal flux กับตัวอย่างเลือดหนึ่งตัวอย่างก่อน แล้วจึงใช้วิธีนี้ทำนายค่าระดับกลูโคสในเลือดในตัวอย่างต่อไปได้ ในแง่ความปลอดภัยนั้น ไม่พบความระคายเคืองหรือความเสียหายต่อผิวหนังเมื่อสำรวจด้วยตาเปล่า อย่างไรก็ตาม ยังต้องการข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยเพิ่มเติม ระหว่างนี้ผู้ทดลองกำลังปรับปรุงในหลายด้านเพื่อเพิ่มความไวและความถูกต้อง พร้อมทั้งลดความแปรปรวนของวิธีการ

กลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของคลื่นเหนือเสียง^(2, 3)

แม้ว่าจะมีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของคลื่นเหนือเสียงเป็นจำนวนมากและได้ศึกษามาเป็นเวลานานกว่า 20 ปีแล้ว ก็ยังไม่สามารถระบุหรือเข้าใจกลไกที่แท้จริงได้ สมมติฐานที่มีการนำเสนอได้แก่ cavitation, convective flow, ผลของความร้อนและผลเชิงกล โดยที่ cavitation ก่อให้เกิดการเสียดสีของการจัดเรียงตัวของไขมันในชั้น SC ส่งผลให้น้ำที่นำส่งจำนวนมากซึมผ่านบริเวณที่ไขมันเสียดสีเรียบได้ และอาจก่อให้เกิดช่องว่างนี้ภายในไขมันที่อยู่ระหว่างเซลล์ไขมันที่อยู่ในชั้น SC และสารที่นำส่งซึมผ่านช่องทางนี้ได้ กลไกที่เป็นไปได้ที่มีผลจากหลายการทดลองสนับสนุน คือ คลื่นเหนือเสียงอาจทำปฏิกิริยากับไขมันโครงสร้างที่อยู่ในช่องว่างระหว่างเซลล์ชั้น SC ซึ่งกลไกนี้คล้ายกับสมมติฐานของกลไกการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังโดยใช้สารเคมีในแง่การทำให้โครงสร้างไขมันเสียดสีเรียบ นอกจากนี้กลไกอื่นๆอาจเกิดจากการสั่นสะเทือนของคลื่นเสียง ทำให้เพิ่มการซึมผ่านทางรูขุมขน (transfollicular) และผ่านทางเซลล์ผิวหนังกำพร้า (transepidermal) การทดลองระยะหลังๆ ชี้ให้เห็นว่า cavitation มีส่วนสำคัญและมีการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์มาอธิบายและทำนายอัตราการเพิ่มการนำส่งยาหลายชนิด ในหลายสภาวะ

ผลการเสริมฤทธิ์กัน (synergistic effect) ของคลื่นเหนือเสียงกับวิธีอื่น ๆ

คลื่นเหนือเสียงอาจเพิ่มการนำส่งสารผ่านผิวหนัง โดยเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง และการขนส่งโดยใช้พลังงาน (active transport) ในผิวหนัง มีรายงานเกี่ยวกับการเสริมฤทธิ์ของคลื่นเหนือเสียงกับวิธีการอื่นที่เพิ่มการนำส่งสารผ่านผิวหนัง เช่น การใช้สารเคมีไอออนโทโฟเรซิส และอิเล็กโทรโฟรีซิส ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Mitragotri และคณะ⁽²²⁾ พบว่า คลื่นเหนือเสียงช่วงความถี่ต่ำเสริมฤทธิ์กับสารลดแรงตึงผิว sodium lauryl sulfate โดยพบว่า เมื่อใช้สารละลาย 1 % sodium lauryl sulfate เพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของ mannitol ได้ 3 เท่า คลื่นเหนือเสียงเพิ่มได้ 8 เท่า ถ้าใช้ร่วมกัน เพิ่มได้ถึง 200 เท่า การศึกษาของ Kost และคณะ⁽²³⁾ พบว่าคลื่นเหนือเสียงสามารถลด threshold voltage ของการทำอิเล็กโทรโฟรีซิสที่ความต่างศักย์หนึ่ง ๆ และเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง การใช้ทั้ง 2 วิธีร่วมกันสามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้มากกว่าผลรวมของการใช้แต่ละวิธีเดี่ยวๆ การศึกษาของ Le และคณะ⁽²⁴⁾ แสดงว่า ผลการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังเมื่อใช้คลื่นเหนือเสียงร่วมกับไอออนโทโฟเรซิส เกิดมากกว่า

การใช้แต่ละวิธีเดี่ยวๆภายใต้สภาวะเดียวกัน การที่คลื่นเหนือเสียงลดความต้านทานของผิวหนัง ทำให้ใช้ศักย์ไฟฟ้าต่ำลงในการนำส่งด้วยวิธีไฮออนโทโฟเรซิส และอาจสามารถลดการระคายเคืองต่อผิวหนังได้

การประยุกต์ใช้โซโนโฟเรซิสในอนาคต^(2, 9)

1. การช่วยนำส่งวัคซีนทางผิวหนัง ในระยะหลังนี้แนวคิดการให้วัคซีนผ่านทางผิวหนัง (transcutaneous vaccination) กำลังได้รับความสนใจ คลื่นเหนือเสียงอาจช่วยการนำส่งวัคซีนและสารที่ช่วยเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (adjuvant) ได้

2. ยีนบำบัด (gene therapy) ทางผิวหนัง มีการระบุยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคทางผิวหนังได้มากกว่า 100 โรค ทำให้เกิดแนวทางการใช้ยีนบำบัดทางผิวหนัง การใช้คลื่นเหนือเสียงเป็นวิธีการหนึ่งในการเพิ่มการนำส่ง vector-gene complex ไปยังเซลล์เป้าหมายในผิวหนัง โรคที่เป็นที่สนใจในขณะนี้ ได้แก่ โรคเรื้อนกวาง epidermolysis bullosa และ ichthyosis นอกจากนี้อาจใช้ยีนบำบัดช่วยในการสมานแผลจากการไหม้อย่างรุนแรง และแผลจากโรคเบาหวาน เป็นต้น

3. ความปลอดภัย เนื่องจากคลื่นเหนือเสียงเปลี่ยนโครงสร้างของผิวหนังชั่วคราว แต่ในบางกรณีจำเป็นต้องใช้คลื่นเหนือเสียงซ้ำๆที่ผิวหนังบริเวณเดิมจึงไม่แน่ใจในผลระยะยาว ดังนั้นจึงต้องมีการศึกษาถึงผลของคลื่นเหนือเสียงต่อโครงสร้างของผิวหนังว่าจะสามารถฟื้นกลับได้หรือไม่ และอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นระหว่าง cavitation มีบทบาทใดต่อผิวหนัง เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อนำไปสู่การใช้คลื่นเหนือเสียงในการช่วยนำส่งยาได้อย่างปลอดภัย

4. การพัฒนาอุปกรณ์สร้างคลื่นเหนือเสียงในช่วงความถี่ต่ำที่มีราคาถูก ขณะนี้ยังไม่มีอุปกรณ์สร้างคลื่นเหนือเสียงในช่วงความถี่ต่ำจำหน่ายทางการค้า ปัญหาใหญ่อยู่ที่การลดขนาดของอุปกรณ์ลงโดยยังให้ผลที่ต้องการ

บทสรุป

โซโนโฟเรซิสเป็นเทคนิคการใช้คลื่นเหนือเสียงช่วยนำส่งโมเลกุลของสารผ่านผิวหนัง คลื่นเหนือเสียงที่ใช้มีความถี่ในช่วง 20 kHz-3 MHz แต่ที่ได้ผลดีและกำลังพัฒนาต่ออยู่ในช่วงความถี่ต่ำ (20-100 kHz) สามารถประยุกต์ใช้ในการนำส่งสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็กจนถึงขนาดใหญ่ ช่วยให้อาอกฤทธิ์เร็วขึ้น และใช้ช่วยติดตามระดับสารในเลือด แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แท้จริงของการเพิ่มการนำส่ง พบว่ามีการเสริมฤทธิ์กันระหว่างคลื่นเหนือเสียงกับวิธีช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังอื่นๆ เช่น สารเคมี ไฮออนโทโฟเรซิส และอิเล็กโตรโฟรีซิส แนวโน้มการประยุกต์ใช้โซโนโฟเรซิสในอนาคตมุ่งไปที่พัฒนาเทคนิคการนำส่งสารโดยเฉพาะสารโมเลกุลใหญ่ผ่านผิวหนัง ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการนำส่ง และข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยหากต้องมีการใช้ในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. Higaki K, Amnuait C, Kimura T. Strategies for Overcoming the Stratum Corneum: Chemical and Physical Approaches. Am J Drug Deliv 2003;1(3):187-214.
2. Lavon I, Kost J. Ultrasound and transdermal drug delivery. Drug Discov Today 2004;9(15):670-6.
3. Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Sonophoresis: Enhanced Transdermal Drug Delivery by Application of Ultrasound. USA: Marcel Dekker, Inc.; 1996.
4. Merino G, Kalia YN, Guy RH. Ultrasound-enhanced transdermal transport. J Pharm Sci 2003;92(6):1125-37.
5. Levy D, Kost J, Meshulam Y, Langer R. Effect of ultrasound on transdermal drug delivery to rats and guinea pigs. J Clin Invest 1989;83(6):2074-8.
6. Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. Science 1995;269(5225):850-3.
7. Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis. Pharm Res 1996;13(3):411-20.
8. Yamashita N, Tachibana K, Ogawa K, Tsujita N, Tomita A. Scanning electron microscopic evaluation of the skin surface after ultrasound exposure. Anat Rec 1997;247(4):455-61.
9. Boucaud A. Trends in the use of ultrasound-mediated transdermal drug delivery. Drug Discov Today 2004;9(19):827-8.
10. Bommannan D, Okuyama H, Stauffer P, Guy RH. Sonophoresis. I. The use of high-frequency ultrasound to enhance transdermal drug delivery. Pharm Res 1992;9(4):559-64.
11. Bommannan D, Menon GK, Okuyama H, Elias PM, Guy RH. Sonophoresis. II. Examination of the mechanism(s) of ultrasound-enhanced transdermal drug delivery. Pharm Res 1992;9(8):1043-7.
12. Cagnie B, Vinck E, Rimbaut S, Vanderstraeten G. Phonophoresis versus topical application of ketoprofen: comparison between tissue and plasma levels. Phys Ther 2003;83(8):707-12.
13. Tachibana K, Tachibana S. Transdermal delivery of insulin by ultrasonic vibration. J Pharm Pharmacol 1991;43(4):270-1.
14. Tachibana K. Transdermal delivery of insulin to alloxan-diabetic rabbits by ultrasound exposure. Pharm Res 1992;9(7):952-4.

15. Merino G, Kalia YN, Delgado-Charro MB, Potts RO, Guy RH. Frequency and thermal effects on the enhancement of transdermal transport by sonophoresis. *J Control Release* 2003;88(1):85-94.
16. Lee S, Newnham RE, Smith NB. Short ultrasound exposure times for noninvasive insulin delivery in rats using the lightweight cymbal array. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51(2):176-80.
17. Mitragotri S, Kost J. Low-frequency sonophoresis: a noninvasive method of drug delivery and diagnostics. *Biotechnol Prog* 2000;16(3):488-92.
18. Katz NP, Shapiro DE, Herrmann TE, Kost J, Custer LM. Rapid onset of cutaneous anesthesia with EMLA cream after pretreatment with a new ultrasound-emitting device. *Anesth Analg* 2004;98(2):371-6, table of contents.
19. Kost J, Mitragotri S, Gabbay RA, Pishko M, Langer R. Transdermal monitoring of glucose and other analytes using ultrasound. *Nat Med* 2000;6(3):347-50.
20. Mitragotri S, Coleman M, Kost J, Langer R. Transdermal extraction of analytes using low-frequency ultrasound. *Pharm Res* 2000;17(4):466-70.
21. Chuang H, Taylor E, Davison TW. Clinical evaluation of a continuous minimally invasive glucose flux sensor placed over ultrasonically permeated skin. *Diabetes Technol Ther* 2004;6(1):21-30.
22. Mitragotri S, Ray D, Farrell J, et al. Synergistic effect of low-frequency ultrasound and sodium lauryl sulfate on transdermal transport. *J Pharm Sci* 2000;89(7):892-900.
23. Kost J, Pliquett U, Mitragotri S, Yamamoto A, Langer R, Weaver J. Synergistic effect of electric field and ultrasound on transdermal transport. *Pharm Res* 1996;13(4):633-8.
24. Le L, Kost J, Mitragotri S. Combined effect of low-frequency ultrasound and iontophoresis: applications for transdermal heparin delivery. *Pharm Res* 2000;17(9):1151-4.