ไมโครอิมัลชันในการนำส่งยาที่ชอบไขมันผ่านทางผิวหนัง
(Microemulsion for Transdermal Delivery of Lipophilic Drugs)

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-002-03-2568
จำนวน 3 หน่วยกิต
วันที่รับรอง 21/03/2568
วันที่หมดอายุ 20/03/2569

โดย ปนัดดา วิทยานุกูลลักษณ์[1,*], วรนันท์ รังสิมาวงศ์[1], ปราณีต โอปณะโสภิต[2]
[1]กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
[2]สาขาวิชาเภสัชกรรมอุตสาหการ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
*ติดต่อผู้นิพนธ์ ปนัดดา วิทยานุกูลลักษณ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
85 ถ.สถลมาร์ค ต.เมืองศรีไค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 E-mail: panatda.p@ubu.ac.th

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบถึงความรู้พื้นฐาน และประโยชน์ในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง
2. เพื่อให้ทราบถึงความหมาย ความสำคัญ และประโยชน์ของไมโครอิมัลชัน
3. เพื่อให้ทราบถึงกลไก และประสิทธิภาพของไมโครอิมัลชันในการนำส่งยาที่ชอบไขมันผ่านทางผิวหนัง

บทคัดย่อ

การนำส่งยาทางผิวหนังนับเป็นเรื่องที่ท้าทายและน่าสนใจในการแก้ไขข้อจำกัดของการบริหารยาทางปากและการให้ยาโดยการฉีด และถือเป็นแนวทางที่พร้อมจะเป็นระบบนำส่งยาที่มีศักยภาพ เนื่องจากบริหารยาได้ง่าย เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ความเป็นพิษต่อร่างกายต่ำ ออกฤทธิ์นาน และหลีกเลี่ยงการเกิดเมแทบอลิซึมครั้งแรกที่ตับของยา อย่างไรก็ตาม การใช้งานระบบนำส่งยาทางผิวหนังมีข้อจำกัดโดยคุณสมบัติการเป็นตัวกั้นผ่านของชั้นผิวหนังและคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของตัวยาและตัวพา ยาที่มีความชอบน้ำมันสูงอาจไม่สามารถละลายอย่างสมบูรณ์ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำหรือซึมผ่านผิวหนังได้ต่ำ ดังนั้น จึงได้มีการศึกษาระบบตัวพาสำหรับนำส่งยาทางผิวหนังเพื่อเอาชนะอุปสรรคในการนำส่งยาและเพิ่มการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ไมโครอิมัลชันเป็นระบบตัวพาแบบคอลลอยด์สำหรับใช้นำส่งยาที่ได้รับความนิยมอย่างมากในปัจจุบัน การใช้ไมโครอิมัลชันในการนำส่งยาทางผิวหนังมีข้อดีหลายประการ เช่น เพิ่มขีดการละลายของยา เพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของยาทางผิวหนัง เตรียมง่าย ระคายเคืองผิวหนังต่ำ และเพิ่มความคงตัวของตำรับ เป็นต้น บทความนี้จึงมุ่งเน้นทบทวนเกี่ยวกับความรู้พื้นฐานของผิวหนัง ช่องทางการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ความหมายและองค์ประกอบของไมโครอิมัลชัน กลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของไมโครอิมัลชัน ตลอดจนการประยุกต์ใช้ไมโครอิมัลชันในการนำส่งยาที่ชอบไขมันทางผิวหนัง

คำสำคัญ : ไมโครอิมัลชัน การนำส่งยาทางผิวหนัง ยาที่ชอบไขมัน

Abstract

Transdermal drug delivery (TDDS) is a challenging and interesting field. It avoids the limitations of oral and parenteral administration and presents a promising approach for potential drug delivery system due to its ease of administration, improved patient compliance, low systemic toxicity, sustained release, and avoidance of hepatic first-pass metabolism. However, extensive applications of TDDS are limited by the skin's strong barrier ability and the drug's and carrier's physicochemical properties. Highly lipophilic drugs would be unable to solubilize completely in aqueous media or poorly permeable across the skin. Therefore, drug carrier for transdermal delivery systems have been investigated to overcome these obstacles and improve drug permeation through the skin. Microemulsions (ME) have received particular interest as colloidal drug carrier systems for drug delivery across the skin. The use of microemulsions in transdermal drug delivery offers several benefits, such as improved solubilization capacity, enhance drug permeability, ease of fabrication, lower skin irritation, and improved stability of drug formulation. This review focuses on the theoretical basis of the skin structure, skin penetration routes, definition and compositions of microemulsions, mechanisms of enhanced transdermal delivery by microemulsions. The examples of utilizing the microemulsions for transdermal delivery of lipophilic drugs are reviewed.

Keywords: Microemulsions, transdermal drug delivery, lipophilic drugs

บทนำ

ระบบนำส่งยาทางผิวหนังเป็นทางเลือกหนึ่งที่ได้รับความสนใจในปัจจุบัน เนื่องจากมีความง่ายในการบริหารยา ผู้ป่วยสามารถบริหารยาเองได้ ไม่ทำให้รู้สึกเจ็บเมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาด้วยวิธีการฉีดยา อีกทั้งยังสามารถหลีกเลี่ยงการทำลายยาจากกรด เอนไซม์ และน้ำย่อยในทางเดินอาหาร รวมถึงการหลีกเลี่ยงการเกิดเมแทบอลิซึมครั้งแรกที่ตับของยา (hepatic first-pass metabolism) ซึ่งเป็นข้อดีเหนือกว่าการนำส่งโดยวิธีการรับประทาน แม้ว่าการนำส่งยาทางผิวหนังมีข้อดีหลายประการ แต่สามารถใช้นำส่งยาได้เพียงไม่กี่ชนิด โดยคุณสมบัติของยาที่สามารถซึมผ่านผิวหนังจนถึงปริมาณที่มีฤทธิ์ในการรักษาได้ จำเป็นต้องมีโมเลกุลขนาดเล็ก มีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (partition coefficient between octanol and water: Log P) ที่เหมาะสม อยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว (unionize form) และมีขนาดยาที่ใช้ในการรักษาต่ำ (potent drugs) เนื่องจากระบบนำส่งยาทางผิวหนังบรรจุยาเพื่อนำส่งได้ในปริมาณที่ไม่สูงมาก (Yu et al., 2021)

ยาที่ชอบไขมัน (lipophilic drugs) มีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำหรือมีค่าการละลายน้ำต่ำ การเตรียมตำรับสำหรับบริหารยาทางปากของยาที่ชอบไขมันมักดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้น้อยและถูกรบกวนโดยปัจจัยต่างๆ ในระบบทางเดินอาหาร จึงส่งผลให้ค่าชีวประสิทธิผลของยาต่ำ นอกจากนี้ยาที่ชอบไขมันเมื่อเตรียมตำรับในรูปแบบยาฉีดจำเป็นต้องใช้ตัวทำละลายร่วม (co-solvents) และสารลดแรงตึงผิว (surfactants) ปริมาณมากเพื่อละลายตัวยา และบ่อยครั้งที่เกิดผลข้างเคียงจากการใช้สารเหล่านี้ (Bosselmann & Williams III, 2011) ดังนั้น การเตรียมตำรับยาที่ชอบไขมันเพื่อนำส่งไปยังบริเวณเป้าหมายจึงต้องคำนึงถึงความปลอดภัยและค่าชีวประสิทธิผลของยา ระบบนำส่งยาจึงเป็นเครื่องมือที่สำคัญอย่างยิ่งในการเพิ่มการละลาย (solubility) เพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา (bioavailability) และลดการเกิดพิษต่อร่างกาย (toxicity)

ไมโครอิมัลชัน (microemulsion) หรือบางครั้งเรียกว่าไมเซลล์อิมัลชัน (micellar emulsion) เป็นระบบนำส่งยาที่มีลักษณะเป็นของเหลวโปร่งใสหรือโปร่งแสงเนื้อเดียว มีองค์ประกอบหลักคือ น้ำมัน น้ำ และสารลดแรงตึงผิว หรือสารลดแรงตึงผิวผสมสารลดแรงตึงผิวร่วม มีความแตกต่างจากอิมัลชันคือมีขนาดหยดวัฏภาคภายในที่เล็กกว่า และมีความคงตัวทางอุณหพลศาสตร์ (thermodynamically stable) (Mitra, 2023) ไมโครอิมัลชันรู้จักครั้งแรกใน ค.ศ. 1928 โดย Rodewald เป็นผู้คิดค้นสูตรแว็กซ์หรือไขมันเหลว (liquid waxes) ต่อมาใน ค.ศ. 1942 Hoar และ Schulman ได้บัญญัติคำว่า “ไมโครอิมัลชัน” เป็นครั้งแรก โดยให้นิยามว่าไมโครอิมัลชันคือสารละลายใสที่ได้จากการไทเทรตอิมัลชันด้วย medium chain alcohols (Sharma et al., 2016)

ไมโครอิมัลชันได้รับการพัฒนาและวิจัยอย่างต่อเนื่องตลอดมาจนถึงปัจจุบัน และถูกนำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมอย่างแพร่หลาย เนื่องจากเป็นระบบนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพ เป็นตัวพาที่ดี และสามารถกักเก็บโมเลกุลยาได้หลายชนิด รวมถึงการนำมาใช้ประโยชน์ในการนำส่งยาที่ไม่ละลายน้ำหรือยาที่ชอบไขมันทางผิวหนัง เพื่อเพิ่มการซึมผ่านชั้นผิวหนัง เพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา เพิ่มค่าการละลายของยา และเพิ่มอัตราการละลายของยา (dissolution rate) (Katiyar et al., 2013)

1. ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง (Transdermal drug delivery systems)

ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง หมายถึง การให้ยาบริเวณผิวหนังเพื่อนำส่งตัวยาสำคัญให้แทรกซึมผ่านทางผิวหนัง และดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด เพื่อไปออกฤทธิ์ยังอวัยวะเป้าหมาย การนำส่งยาทางผิวหนังมีข้อดีหลายประการ เช่น หลีกเลี่ยงการเกิด first pass metabolism หรือการที่ยาถูกทำลายด้วยสภาวะต่างๆ ในทางเดินอาหาร (Sabbagh & Kim, 2022) รูปแบบยาใช้ง่ายและสะดวก ผู้ป่วยสามารถ

บริหารยาด้วยตนเองได้ สามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย มีพื้นที่ในการดูดซึมยามาก เหมาะกับยาที่ไม่คงตัวในสภาวะกรดในกระเพาะอาหารหรือยาที่ทำให้เกิดการระคายเคืองกระเพาะอาหาร หลีกเลี่ยงการเกิดความแปรปรวนของระดับยาในเลือด ผู้ป่วยสามารถยกเลิกหรือหยุดยาได้ง่าย และเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาในการรับประทานยาหรือกลืนยาไม่ได้ เป็นต้น (Alexander et al., 2012)

สำหรับข้อจำกัดของระบบนำส่งยาทางผิวหนัง ได้แก่ อาจก่อให้เกิดการระคายเคืองหรือแพ้ในบริเวณที่ใช้ยาในผู้ป่วยบางราย ยาบางชนิดซึมผ่านหรือดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ต่ำ ยาบางชนิดถูกทำลายด้วยเอนไซม์ที่ผิวหนัง ไม่เหมาะกับยาที่มีขนาดสูง (high dose) มากกว่า 10 มิลลิกรัม/วัน และไม่สามารถนำส่งยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เร็ว (rapid/pulsatile release) มีวิธีเตรียมที่ค่อนข้างยุ่งยาก และต้นทุนในการผลิตค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับรูปแบบยาทั่วไป (Sabbagh & Kim, 2022)

2. โครงสร้างของผิวหนัง (Structure of skin) (Walters, 2002)

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ห่อหุ้มร่างกายที่มีพื้นที่ขนาดใหญ่ที่สุด คิดเป็นร้อยละ 16 ของน้ำหนักตัวทั้งหมด หรือคิดเป็นพื้นที่ประมาณ 1 – 2 ตารางเมตร มีความหนา 0.5 – 4.0 มิลลิเมตร ในสภาวะปกติของผิวหนังมีค่า pH 4.0 – 5.6 โดยหน้าที่สำคัญของผิวหนัง ได้แก่

1. ปกป้องอวัยวะที่อยู่ภายในร่างกายจากแรงกระทำภายนอก และป้องกันร่างกายจากสภาวะแวดล้อมภายนอกไม่ให้เข้าสู่ร่างกาย เช่น สารเคมี สารพิษ เชื้อโรค สิ่งแปลกปลอม ความร้อน ความเย็น และรังสีต่างๆ เป็นต้น
2. การรักษาสมดุลของร่างกาย ได้แก่ รักษาสมดุลของอุณหภูมิภายในร่างกาย รักษาสมดุลของสารละลายและน้ำในร่างกาย ควบคุมการเมแทบอลิซึมและขับของเสียออกจากร่างกาย และควบคุมการดูดซึมยาหรือสารต่างๆ เข้าสู่ผิวหนัง
3. การรับความรู้สึก เช่น ความรู้สึกร้อน-เย็น และความเจ็บปวด นอกจากนี้ยังแสดงออกถึงอารมณ์ เช่น หน้าแดง เหงื่อตก เป็นต้น และแสดงลักษณะเฉพาะบุคคล เช่น สีผิว สีผม กลิ่นตัว เป็นต้น

ผิวหนังมีลักษณะแตกต่างกันตามแต่ละส่วนของร่างกายในด้านของโครงสร้าง ความหนา และสีผิว ผิวหนังประกอบด้วย 3 ชั้นหลัก ได้แก่ ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ชั้นหนังแท้ (dermis) และชั้นใต้ผิวหนังแท้ (subcutaneous หรือ hypodermis) ดังแสดงในรูปที่ 1

2.1 ชั้นหนังกำพร้า เป็นผิวหนังชั้นนอกสุด มีความหนาประมาณ 0.4 – 1.5 มิลลิเมตร ผิวหนังชั้นนี้ประกอบด้วยเซลล์ที่มีการเกิด เจริญเติบโต และหลุดลอกออกไปจากร่างกายตลอดเวลา แบ่งออกเป็น 5 ชั้น ดังนี้

2.1.1 สตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum) เป็นชั้นด้านบนสุดของผิวหนัง เซลล์ผิวหนังในชั้นนี้เป็นเซลล์ที่ตายแล้วและไม่มีนิวเคลียส มีการหลุดลอกออกไปตลอดเวลา กลายเป็นขี้ไคล พัฒนาขึ้นมาจากชั้นสตราตัมลูซิดัม (stratum lucidum) เรียกว่า “keratinized cells” เนื่องจากมีเคอราตินสะสมในเซลล์จำนวนมาก การเรียงตัวของเซลล์มีลักษณะแบนเรียงซ้อนกันแบบอัดแน่น 15 – 20 ชั้น แต่ละชั้นมีไขมันแทรกอยู่ระหว่างชั้น มีลักษณะคล้ายก้อนอิฐที่มีปูนอยู่รอบๆ เรียกว่า “brick and mortar model” ผิวหนังชั้นนี้มีหน้าที่เป็นตัวกำหนดอัตราการซึมผ่าน (rate-limiting barriers) ของสารต่างๆ ที่เข้าสู่ร่างกายทางผิวหนัง สำหรับยาที่ชอบไขมันจะสามารถผ่านเข้าสู่ชั้นนี้ได้ แต่หากยาที่ชอบไขมันมากเกินไปจะคงอยู่ในชั้นสตราตัมคอร์เนียม ไม่สามารถผ่านลงไปสู่ชั้นถัดไปได้ หรือยาที่มีความชอบน้ำหรือมีขั้วอาจไม่สามารถผ่านเข้าสู่ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมได้หรืออาจผ่านได้น้อยมาก ตัวยาจึงจำเป็นต้องมีสัมประสิทธิ์ในการแบ่งภาคที่เหมาะสม

2.1.2 สตราตัมลูซิดัม (stratum lucidum) เซลล์ในชั้นนี้มีลักษณะโปร่งใส รูปร่างแบนมาก เริ่มมองไม่เห็นนิวเคลียส เป็นชั้นบางๆ แทรกอยู่ระหว่างสตราตัมคอร์เนียมและสตราตัมแกรนูโลซัม (stratum granulosum) สตราตัมลูซิดัมจะปรากฏในผิวหนังบริเวณที่หนา เช่น ฝ่ามือและฝ่าเท้า เป็นต้น ทำหน้าที่ช่วยเป็นเกราะป้องกันของผิวหนัง ซึ่งเป็นอุปสรรคในการแพร่ผ่านของยา

2.1.3 สตราตัมแกรนูโลซัม (stratum granulosum) ประกอบด้วยเซลล์ที่พัฒนาขึ้นมาจากชั้นสตราตัมสไปโนซัม เซลล์มีรูปร่างแบนและบาง ทำหน้าที่สร้างโปรตีนและเชื่อมเส้นใยต่างๆ บริเวณผิวหนังให้เป็นเส้นใยเคอราตินที่มีความแข็งแรง ในชั้นนี้มีการหลั่งไขมันที่มีส่วนทำให้ชั้นสตราตัมคอร์เนียม มีโครงสร้างเป็น brick and mortar model จึงทำให้การนำส่งยาที่มีขั้วหรือชอบน้ำเป็นไปได้ยาก การนำส่งยาผ่านชั้นนี้อาจต้องใช้ระบบตัวพา (drug carriers) หรือสารเคมีหรือเครื่องมือเพิ่มการแทรกผ่าน (penetration enhancer) เพื่อช่วยในการนำส่ง นอกจากนี้ยังมีกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาด้วยเอนไซม์โปรตีเอสและเอสเทอเรสในผิวหนังชั้นนี้ ระบบนำส่งยาเพื่อผ่านชั้นนี้จึงจำเป็นต้องมีความคงทนต่อการเมแทบอลิซึมจากเอนไซม์ หรืออาจมีการออกแบบเป็นรูปแบบโพรดรัก (prodrugs)

2.1.4 สตราตัมสไปโนซัม (stratum spinosum) เซลล์ในชั้นนี้มีรูปร่างหลายเหลี่ยมคล้ายหนาม (spine) ที่ยื่นไปสัมผัสเซลล์ข้างเคียง นิวเคลียสรูปร่างกลม เรียกว่า “prickle cells หรือ prickly layer” เป็นเซลล์ที่พัฒนาจาก basal cells ในชั้นสตราตัมเบซาเล (stratum basale) ในชั้นนี้มีเซลล์แลงเกอร์ฮันส์ (Langerhans cells) ซึ่งมีบทบาทในการสร้างภูมิคุ้มกันของผิวหนัง กล่าวคือเมื่อมีสิ่งแปลกปลอมเข้ามาในชั้นนี้อาจมีการตอบสนองให้เกิดการระคายเคือง (irritation) หรือเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ได้ การนำส่งยาจึงจำเป็นต้องคำนึงถึงการใช้สารที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility) เป็นองค์ประกอบในตำรับ

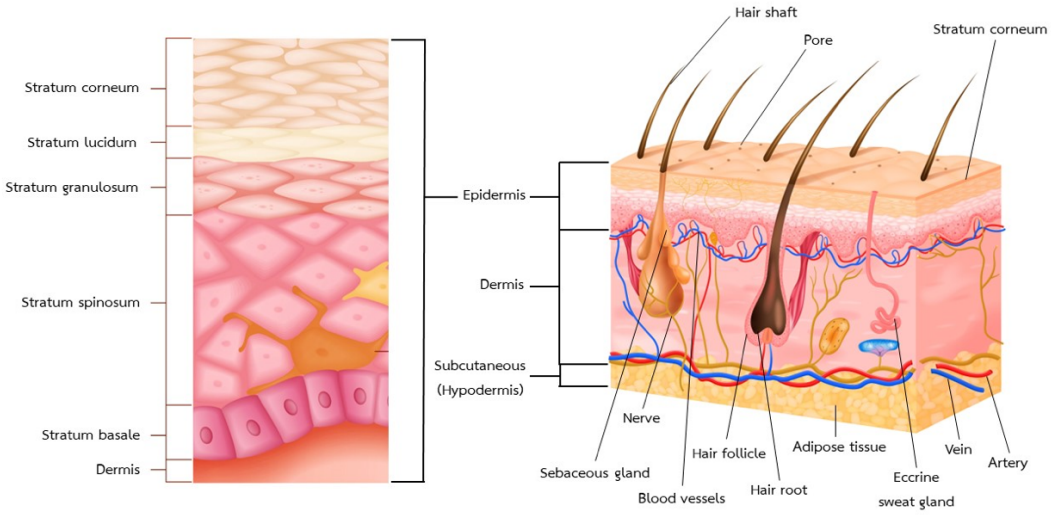
2.1.5 สตราตัมเบซาเล (stratum basale) เป็นชั้นผิวหนังที่อยู่ชั้นล่างสุด ประกอบด้วยเซลล์ที่มีรูปร่างทรงกระบอก มีนิวเคลียสภายในเซลล์ มีการเรียงตัวชั้นเดียว เรียกว่า “basal cells” ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีความสามารถในการแบ่งตัวสูงและมีการแบ่งตัวตลอดเวลาโดยวิธีไมโตซิส (mitosis) เพื่อทดแทนเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้ว และในชั้นนี้ยังมีเซลล์เม็ดสี (melanocyte) ทำหน้าที่สร้างเม็ดสีเมลานิน (melanin) และมี “Merkel cells” ทำหน้าที่เป็นเซลล์ประสาทสัมผัส รับความรู้สึกสัมผัสต่างๆ พบมากบริเวณริมฝีปากและปลายนิ้ว นอกจากนี้พบว่าผิวหนังในชั้นนี้มีเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมยาบางชนิด เช่น เอนไซม์ไซโตโครม P450 (Cytochrome P450) เป็นต้น ดังนั้น การออกแบบระบบนำส่งยาเพื่อผ่านชั้นนี้จึงควรพิจารณาถึงความคงทนต่อเอนไซม์และการเมแทบอลิซึมของตัวยาสำคัญ และอาจพิจารณารูปแบบการนำส่งแบบควบคุมการปลดปล่อยแบบออกฤทธิ์เนิ่น (sustained release formulation) เนื่องจากผิวหนังในชั้นนี้มีอัตราการผลัดเซลล์ที่สูง (high cellular turnover rate)

2.2 ชั้นหนังแท้ (dermis) มีความหนาประมาณ 3 – 5 มิลลิเมตร อยู่ถัดจากชั้นหนังกำพร้า เป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) โดยมีคอลลาเจน (collagen) ร้อยละ 75 ทำหน้าที่ค้ำจุนอวัยวะต่างๆ ภายในร่างกาย และอีลาสติน (elastin) ร้อยละ 4 ทำหน้าที่พยุงโครงสร้างของผิวหนังและเพิ่มความยืดหยุ่นให้แก่ผิวหนัง ในชั้นหนังแท้มีเลือดไหลเวียนมาหล่อเลี้ยงเซลล์ เพื่อนำสารอาหารและออกซิเจนให้แก่เซลล์ นำของเสียออกจากเซลล์ผ่านเส้นเลือดฝอย อีกทั้งยังมีเส้นประสาท ท่อน้ำเหลือง ต่อมเหงื่อ ต่อมไขมัน และขน แทรกอยู่ในชั้นนี้ ชั้นหนังแท้จึงเป็นชั้นผิวหนังที่มีบทบาทสำคัญในการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด อย่างไรก็ตามการออกแบบระบบนำส่งยาเพื่อดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดในชั้นหนังแท้ ยาจำเป็นต้องผ่านทางชั้นหนังกำพร้าได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งอาจจำเป็นต้องใช้เทคโนโลยีต่างๆ ที่มีศักยภาพสูงเข้ามาช่วยในการนำส่ง เช่น ตัวพาระดับนาโน (nanocarriers) ไมโครนีดเดิล (microneedles) เป็นต้น

2.3 ชั้นใต้ผิวหนังแท้ (subcutaneous หรือ hypodermis) เป็นชั้นที่อยู่ถัดลงมาจากชั้นหนังแท้ มีเนื้อเยื่อไขมันเป็นองค์ประกอบหลัก และเป็นที่สะสมของไขมันในร่างกาย มีหน้าที่หลักในการพยุงผิวหนังชั้นหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้ โดยไขมันในชั้นนี้ช่วยป้องกันแรงกระแทกหรือสั่นสะเทือนจากภายนอก และควบคุมอุณหภูมิภายในร่างกาย ในชั้นใต้ผิวหนังแท้มีมีเส้นประสาทมากมายสำหรับรับความรู้สึก และมีเส้นเลือดสำหรับขนส่งสารอาหาร ออกซิเจน และขับของเสียออกทางผิวหนัง เนื่องจากในชั้นนี้มีเส้นเลือดเป็นจำนวนมากการนำส่งยาที่นิยมมักเป็นการนำส่งยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์นาน เช่น อินซูลิน วัคซีน เป็นต้น การนำส่งยาทางผิวหนังในชั้นนี้จึงมักเป็นแบบการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง หรือ subcutaneous injection นอกจากนี้การใช้เทคโนโลยีในการนำส่งยาสมัยใหม่สามารถช่วยในการนำส่งยาสู่ชั้นใต้ผิวหนังแท้ได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น ไมโครนีดเดิล ตัวพาระดับนาโน ระบบไฮโดรเจล (hydrogel) หรือพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติควบคุมการปลดปล่อยยา เป็นต้น

ส่วนอวัยวะที่กำเนิดมาจากผิวหนัง (skin appendages) ได้แก่

1. รูขุมขน (hair follicles) พบบริเวณผิวหนังทั่วไป ยกเว้นบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า และริมฝีปาก มีจุดตั้งต้นของรูขุมขนอยู่ที่ชั้นใต้ผิวหนังแท้ และมีปลายขนหรือผมโผล่ออกมาบริเวณผิวหนังภายนอก
2. ต่อมไขมัน (sebaceous glands) ทำหน้าที่สร้างไขมัน (sebum) เพื่อเคลือบผิวหนังทำให้ผิวหนังชุ่มชื้น หล่อลื่นผิวหนัง และควบคุม pH ของผิวหนังให้อยู่ในช่วง 4.1 – 5.8 (Brooks et al., 2024)
3. ต่อมเหงื่อ (sweat glands) แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ eccrine sweat gland พบที่ชั้นหนังแท้ทำหน้าที่ขับเหงื่อเพื่อควบคุมอุณหภูมิภายในร่างกายเมื่ออุณหภูมิสูง และ apocrine sweat gland พบที่บริเวณรักแร้ อวัยวะสืบพันธุ์ และรอบๆ หัวนม ต่อมนี้จะสร้างสารคัดหลั่งที่เป็นไขมันหรือน้ำมันซึ่งเป็นอาหารของแบคทีเรียที่ผิวหนังทำให้เกิดกลิ่นตัวเฉพาะบุคคล
4. เล็บ (nails) เป็นเซลล์ที่ตายแล้ว (dead keratinized plate) จัดเป็น hard keratin โดยเล็บจะยาวและงอกใหม่ตลอดเวลา



รูปที่ 1 โครงสร้างผิวหนัง

3. เส้นทางการดูดซึมยาผ่านทางผิวหนัง

การให้ยาทางผิวหนัง ขั้นแรกตัวยาสำคัญต้องถูกปลดปล่อยออกจากยาพื้น (vehicle/base) โดยกระบวนการแพร่ (diffusion) สู่ผิวหนัง ต่อมาตัวยาสำคัญจะเกิดการซึมผ่าน (penetration) ชั้นผิวหนังและเกิดการแพร่ของตัวยาสำคัญเข้าสู่หลอดเลือดไปยังระบบไหลเวียนเลือดไปยังบริเวณเป้าหมายเพื่อ

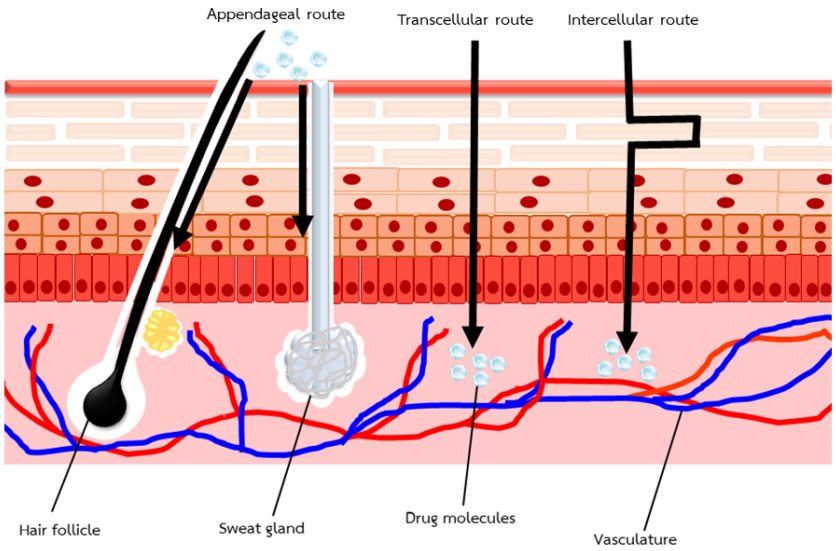
ออกฤทธิ์ เส้นทางหลักในการซึมผ่านของตัวยาเข้าสู่ผิวหนังมี 2 เส้นทางหลัก (Walters, 2002) (รูปที่ 2) ดังนี้

3.1 เส้นทางผ่านผิวหนัง (transepidermal route) คือเส้นทางผ่านเซลล์ผิวหนัง โดยมีผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเป็น rate-limiting barrier ในการซึมผ่านของตัวยา แบ่งได้เป็น 2 ช่องทาง ได้แก่

3.1.1 ช่องทางระหว่างเซลล์ (intercellular route หรือ paracellular route) ตัวยาจะแทรกผ่าน (permeation) ช่องว่างระหว่างเซลล์ ซึ่งมี fatty acids, cholesterol และ ceramide แทรกอยู่ ยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กและไม่มีขั้วสามารถใช้ช่องทางนี้ในการซึมผ่านได้ โดยควรมีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (log P) อยู่ในช่วง 1 – 3

3.1.2 ช่องทางผ่านเซลล์ (intracellular route หรือ transcellular route) คือการซึมผ่านของยาผ่านเซลล์ผิวหนังโดยตรง เป็นเส้นทางหลักในการดูดซึมยาผ่านทางผิวหนัง ซึ่งตัวยาที่ชอบไขมันจะแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนที่เป็นไขมันได้ดี นอกจากนี้โปรตีนที่แทรกตัวอยู่ในชั้นผิวหนังซึ่งทำให้เกิดรูเล็กๆ ยาที่มีขั้วสามารถซึมผ่านรูนี้ได้ โดยรูสามารถขยายใหญ่ขึ้นเมื่อผิวมีสภาวะชุ่มน้ำ

3.1.3 เส้นทางผ่านรยางค์ผิวหนัง (appendageal route หรือ shunt pathway) เป็นเส้นทางที่ผ่านต่อมหรือท่อต่างๆ บริเวณผิวหนัง เช่น ต่อมไขมัน ต่อมเหงื่อ และรูขุมขน เป็นเส้นทางซึมผ่านของยาที่มีโมเลกุลใหญ่และละลายน้ำได้ดี ช่องทางนี้สามารถทะลุผ่าน (bypass) ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเข้าสู่ชั้นหนังแท้ได้โดยตรง อย่างไรก็ตามช่องเปิดเหล่านี้มีพื้นที่เพียงร้อยละ 0.1 ของผิวหนังทั้งหมดเท่านั้น จึงอาจไม่มีนัยสำคัญในการซึมผ่านของยาทั่วไปทางผิวหนัง



รูปที่ 2 เส้นทางการดูดซึมยาผ่านทางผิวหนัง

4. ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมยาทางผิวหนัง

การดูดซึมหรือแพร่ผ่านของตัวยาเข้าสู่ผิวหนังอาจอาศัยเส้นทางในการซึมผ่านมากกว่า 1 เส้นทาง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับค่า log P ของตัวยาเป็นหลัก อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งผลต่อการดูดซึมยาผ่านผิวหนังด้วย ได้แก่

4.1 ผิวหนัง ลักษณะของผิวหนังและสภาวะของผิวหนังส่งผลต่ออัตราการดูดซึมยาผ่านผิวหนัง (Reddy et al., 2014)

4.1.1 อายุ โครงสร้างผิวหนังมีการเปลี่ยนแปลงตามอายุ ผู้ป่วยที่สูงอายุมักมีผิวที่แห้งและบางกว่า รวมถึงการไหลเวียนเลือดที่มาเลี้ยงผิวหนังน้อยลง ทำให้การดูดซึมยาทางผิวหนังในผู้ป่วยสูงอายุลดลง

4.1.2 สภาวะโรคผิวหนังหรือการบาดเจ็บของผิวหนัง อาจทำให้ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม บางลง การดูดซึมยาผ่านผิวหนังมากขึ้น

4.1.3 อุณหภูมิของผิวหนัง พบว่าผิวหนังที่มีอุณหภูมิสูงขึ้น เช่น การถูนวด หรือปิดกั้นการระเหยของน้ำในชั้นผิว ทำให้อุณหภูมิที่บริเวณผิวหนังสูงขึ้นได้ ส่งผลให้อัตราการดูดซึมยาทางผิวหนังสูงขึ้นและเร็วขึ้น เนื่องจากความร้อนช่วยเพิ่มการแพร่กระจายและการเคลื่อนที่ของโมเลกุล เพิ่มการละลายของตัวยา ลดความหนืดของตำรับ เพิ่มการไหลเวียนเลือด และเกิดความต่างระดับของความเข้มข้น

4.1.3 การชุ่มน้ำของผิวหนัง (skin hydration) การคลุมผิวด้วยแผ่นแปะ หรือสารจำพวกไขมันหรือน้ำมันในตำรับ ทำให้เกิด “occlusive effect” ซึ่งเป็นการปิดกั้นการระเหยของน้ำในชั้นผิวหนัง เป็นผลให้ปริมาณน้ำที่ผิวเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 5 – 15 เป็นร้อยละ 50 จนเกิดการขยายของรูที่เป็นช่องว่างของโปรตีนที่แทรกอยู่ระหว่างชั้นผิว ผิวหนังเกิดการพองตัว จึงทำให้การแพร่ผ่านของตัวยามีอัตราเร็วที่เพิ่มขึ้น

4.2 ตัวยาสำคัญ ควรมีคุณสมบัติ ได้แก่ มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 500 ดาลตัน มีอนุภาคขนาดเล็ก (ขนาดต่ำกว่า 500 กรัม/โมล) มีจุดหลอมเหลวน้อยกว่า 200 °C ไม่มีประจุ และมีค่า log P อยู่ในช่วง 1 – 3 (Kim et al., 2020)

4.3 สารเคมีหรือเครื่องมือเพิ่มการแทรกผ่าน (penetration enhancer) (Marwah et al., 2016)

4.3.1 การเพิ่มการแทรกผ่านทางกายภาพ (physical penetration enhancers) คือการใช้เครื่องมือหรือพลังงานในการนำพาตัวยาเข้าสู่ผิวหนัง เช่น โฟโนโฟเรซิสหรือโซโนโฟเรซิส (phonophoresis หรือ sonophoresis) ไอออนโตฟอรีซิส (iontophoresis) อิเล็กโทรพอเรชัน (electroporation) หรือ ไมโครนีดเดิล เป็นต้น

4.3.2 การเพิ่มการแทรกผ่านทางเคมี (chemical penetration enhancers) หมายถึงการใช้สารเคมีเพื่อเพิ่มการดูดซึมยาผ่านผิวหนัง โดยเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหรือลดคุณสมบัติการเป็นตัวปิดกั้นของผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมด้วยกลไกต่างๆ อาทิ การเพิ่มการละลายของยา การเพิ่มการแบ่งภาคของยา การสกัดลิพิด (lipid extraction) การแยกวัฏภาคเป็นถุงน้ำหรือถุงลิพิด (lipid vesicles) หรือการเปลี่ยนแปลงสภาพขั้ว โดยสารเคมีที่ใช้ต้องออกฤทธิ์เฉพาะบริเวณผิวหนังเท่านั้น ไม่ก่อให้เกิดพิษหรือไม่ก่อให้เกิดการทำลายผิวหนังแบบถาวร (reversible action) และไม่มีผลต่อร่างกาย

4.3.3 ตัวพาระดับนาโน (nanocarriers) เป็นการทำให้ตัวยาอยู่ในระบบนำส่งที่เป็นตัวพา (drug carriers) ขนาดเล็กระดับนาโนเมตรซึ่งช่วยพาตัวยาผ่านชั้นผิวหนังได้

5. การพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนัง

ระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่มีประสิทธิภาพจำเป็นต้องนำส่งยาผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมได้ดี ตัวยามีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่เหมาะสม รวมถึงสภาวะแวดล้อม เช่น ความเป็นกรด-ด่าง อุณหภูมิเหมาะสมต่อระบบนำส่งยา ดังนั้น ตัวพาหรือระบบนำส่งยาต้องมีประสิทธิภาพเพียงพอที่ทำให้ยาซึมผ่าน

ผิวหนังได้สูง ระบบนำส่งยาทางผิวหนังจึงถูกคิดค้นและพัฒนาเรื่อยมาตั้งแต่ ค.ศ. 1981 จนถึงปัจจุบัน ซึ่งสามารถจำแนกวิวัฒนาการของการพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังออกเป็น 4 รุ่น (Cheng et al., 2023)

1. ระบบนำส่งยาทางผิวหนังรุ่นแรก (first-generation transdermal drug delivery systems) มีลักษณะเป็นแผ่นแปะผิวหนังโดยอาศัยการแพร่ของยาเป็นหลัก ใน ค.ศ. 1979 องค์การอาหารและยา (FDA) ได้รับรองระบบนำส่งยาสโคโปลามีน (scopolamine) ทางผิวหนังเป็นครั้งแรกสำหรับรักษาอาการเมารถ/เมาเรือ ซึ่งมียาเพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้นที่สามารถนำส่งผ่านแผ่นแปะด้วยกลไกดังกล่าวได้ เนื่องจากยาจำเป็นต้องมีค่า log P อยู่ในช่วง 1 – 3 และน้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า 500 ดาลตัน ยาที่สามารถนำส่งด้วยระบบนี้ ได้แก่ สโคโปลามีน นิโคติน (nicotine) และไนโตรกลีเซอรีน (nitroglycerin)

2. ระบบนำส่งยาทางผิวหนังรุ่นที่สอง (second-generation transdermal drug delivery systems) อาศัยแรงผลักหรือการทำให้ตัวปิดกั้นของผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเกิดช่องว่างชั่วคราวและไม่เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อผิวหนังแล้วโมเลกุลของยาจะเคลื่อนตัวผ่านช่องว่างที่เกิดขึ้น ระบบนำส่งยาทางผิวหนังรุ่นที่สองสามารถนำส่งยาที่ชอบไขมันและมีขนาดโมเลกุลเล็กเท่านั้น ระบบนำส่งดังกล่าวมักใช้เทคนิคไอออนโตโฟเรซิส อัลตราซาวนด์ โพรดรัก และสารเคมีเหนี่ยวนำการซึมผ่าน

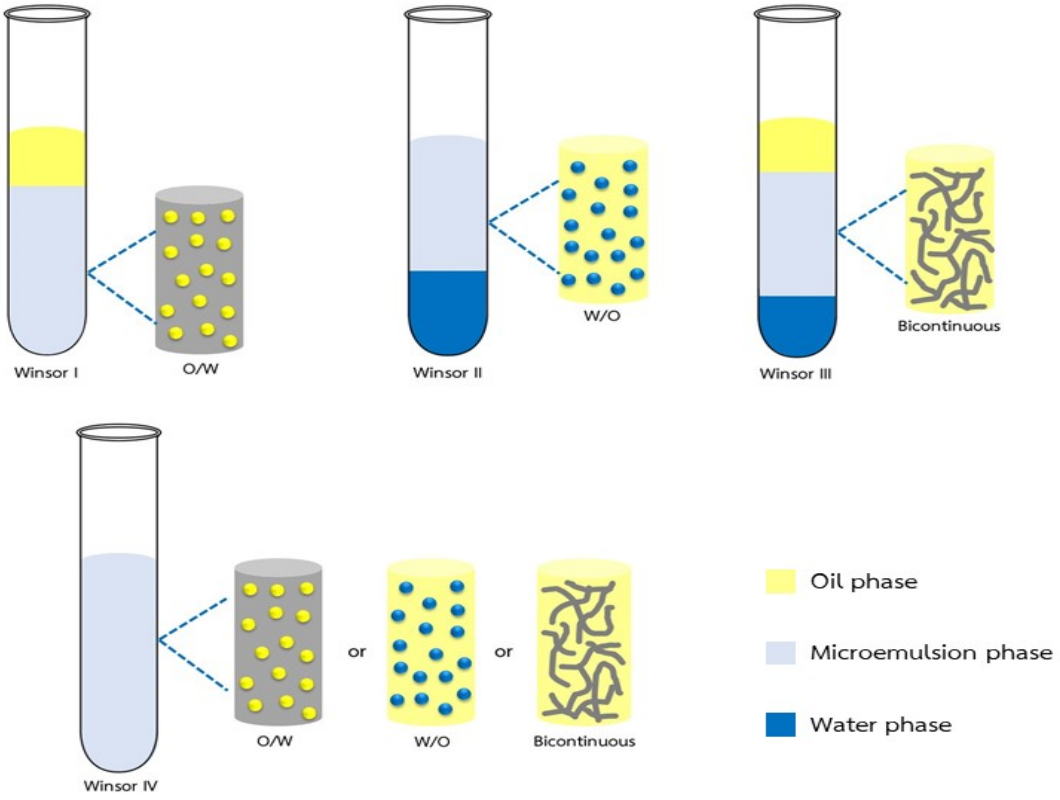
3. ระบบนำส่งยาทางผิวหนังรุ่นที่สาม (third-generation transdermal drug delivery systems) ได้แก่ การใช้เทคนิคอิเล็กโทรโพเรชัน หรือการใช้ไมโครนีดเดิลในการนำส่งยา โดยอาศัยการแทรกหรือการทำลายผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเล็กน้อย เพื่อให้เกิดการแพร่ของยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ รวมถึงวัคซีนผ่านชั้นผิวหนัง

4. ระบบนำส่งยาทางผิวหนังรุ่นที่สี่ (fourth-generation transdermal drug delivery systems) เป็นการใช้ตัวพาระดับนาโน หรือ “nanocarriers” เพื่อช่วยเพิ่มการดูดซึมยาผ่านผิวหนัง เพิ่มการละลายของยา นำส่งยาสู่เป้าหมายได้ดีขึ้น ส่งผลให้มีค่าชีวประสิทธิผลสูงขึ้นและผลข้างเคียงจากยาลดลง ระบบตัวพาระดับนาโน เช่น ลิโปโซม (liposome) ทรานสเฟอโซม (transfersome) นีโอโซม (niosome) เอทโทโซม (ethosome) คิวโบโซม (cubosome) อนุภาคนาโนไขมันชนิดแข็ง (solid-lipid nanocarrier) นาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์รี่เออร์ (nanostructured lipid carrier) พอลิเมอร์นาโนพาทิเคิล (polymeric nanoparticle) นาโนอิมัลชัน (nanoemulsion) และไมโครอิมัลชัน (microemulsion) เป็นต้น ในที่นี้จะขอลงรายละเอียดเกี่ยวกับไมโครอิมัลชันในการเป็นระบบนำส่งยาที่ชอบไขมันทางผิวหนัง ดังต่อไปนี้

6. ไมโครอิมัลชัน (microemulsions)

ไมโครอิมัลชัน เป็นอิมัลชันที่มีขนาดของหยดวัฏภาคภายในประมาณ 10 – 100 นาโนเมตร เป็นของเหลวที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียว มีลักษณะเฉพาะตัวแตกต่างจากอิมัลชันทั่วไปคือ ขนาดของหยดวัฏภาคภายในเล็กกว่า มีความโปร่งใส (transparent) หรือโปร่งแสง (translucent) ในขณะที่อิมัลชันมีลักษณะขุ่น มีความเสถียรทางอุณหพลศาสตร์ (thermodynamic stable) มีค่าแรงตึงผิวเป็นศูนย์หรือเข้าใกล้ศูนย์ สามารถก่อตัวเองได้โดยไม่ต้องอาศัยพลังงาน (spontaneous emulsification) (Bhonge, 2024) ไมโครอิมัลชันสามารถเตรียมได้เมื่อมีชนิดและอัตราส่วนของของเหลวแต่ละวัฏภาคและสารก่ออิมัลชันที่เหมาะสม

ใน ค.ศ. 1948 Winsor ได้จำแนกชนิดของไมโครอิมัลชันตามลักษณะวัฏภาค โดยแบ่งเป็น 4 ชนิด (Mitra, 2023) ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 ชนิดของไมโครอิมัลชัน

1. ชนิดที่ 1 หรือ Winsor I สองวัฏภาคที่มีวัฏภาคน้ำมันส่วนเกินอยู่ชั้นบนและมีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) อยู่ชั้นล่าง
2. ชนิดที่ 2 หรือ Winsor II สองวัฏภาคที่มีอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน (W/O) อยู่ชั้นบนและมีวัฏภาคน้ำส่วนเกินอยู่ชั้นล่าง
3. ชนิดที่ 3 หรือ Winsor III สามวัฏภาคที่มีน้ำมันส่วนเกินอยู่ชั้นบน ชั้นกลางคือไมโครอิมัลชันชนิดต่อเนื่องแบบสองทิศทาง (bicontinuous) และชั้นล่างเป็นน้ำส่วนเกิน
4. ชนิดที่ 4 หรือ Winsor IV ไมโครอิมัลชันชนิดหนึ่งวัฏภาคหรือวัฏภาคเดียวกัน (monophasic microemulsion)

องค์ประกอบของไมโครอิมัลชัน

ตำรับไมโครอิมัลชันประกอบไปด้วยตัวยาสำคัญ (active drug) วัฏภาคน้ำ (water phase) และวัฏภาคน้ำมัน (oil phase) ถูกทำให้เกิดเสถียรภาพโดยฟิล์มที่ผิวประจันโดยสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ซึ่งมักเติมสารลดแรงตึงผิวร่วม (co-surfactant) ร่วมด้วย เพื่อทำให้ระบบมีเสถียรภาพเพิ่มขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 องค์ประกอบของไมโครอิมัลชัน (Date & Patravale, 2007)

ส่วนประกอบ	ตัวอย่าง
Oil phase	Soybean oil, jojoba oil, capric acid, myristic acid, lauric acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, triacetin, mono- and di- glycerides of capric/caprylic acid, glyceryl monooleate, glyceryl monolinoleate, PG monocaprylate, PG monolaurate, PG dicarprylate/caprate, ethyl oleate, isopropyl myristate (IPM), isopropyl palmitate (IPP), vitamin E
Water phase	ในวัฏภาคน้ำอาจประกอบไปด้วย ยาที่ละลายน้ำ สารกันเสีย (preservatives) หรือ บัฟเฟอร์ เป็นต้น
Surfactants	Polysorbates, sorbitan esters, phospholipids, polyglycolyzed glycerides, polyether alcohols, alkyl polyglucosides, alkyl sulphates, sucrose esters, POE castor oil
Co-surfactants	Ethanol, benzyl alcohol, isopropanol, phenethyl alcohol, propylene glycol, glycerol, butylene glycol, polyethylene glycol 400 (PEG 400), diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol), tetrahydrofurfuryl PEG ether (Tetraglycol or glycofurol), N-methyl pyrrolidone (Pharmasolve), 2-Pyrrolidone (Suluphor P), sodium deoxycholate

การเตรียมไมโครอิมัลชัน

การเตรียมไมโครอิมัลชันไม่จำเป็นต้องใช้พลังงานจากภายนอก เนื่องจากเป็นระบบที่สามารถเกิดขึ้นเองได้ โดยวิธีการเตรียมไมโครอิมัลชันที่ได้รับความนิยม มี 2 วิธี (Mehta et al., 2015) คือ วิธีไทเทรชัน (titration method) และวิธีการผกผันวัฏภาค (phase inversion method)

1. วิธีไทเทรชัน (titration method) เป็นการเตรียมไมโครอิมัลชันโดยการหาอัตราส่วนที่เหมาะสมจากการผสมวัฏภาคน้ำมันกับสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วม จากนั้นค่อยๆ ทำการไทเทรตโดยหยดวัฏภาคน้ำจนได้ของเหลวใสเนื้อเดียวที่มีความหนืดต่ำ การหาสัดส่วนที่เหมาะสมขององค์ประกอบในระบบไมโครอิมัลชันทำได้โดยการสร้างแผนภาพวัฏภาคตติยภูมิเทียม (pseudo-ternary phase diagram)

2. วิธีการผกผันวัฏภาค (phase inversion method) วิธีนี้เหมาะสำหรับการเตรียมไมโครอิมัลชันที่ต้องการเปลี่ยนแปลงขนาดอนุภาคให้ได้ตามที่ต้องการ ซึ่งเป็นวิธีที่สามารถทำให้ได้ขนาดของอนุภาคที่เล็กมากและมีความเสถียรสูง โดยการเติมวัฏภาคภายในที่มีปริมาณมากเกินพอจนเกิดการ

กลับวัฏภาคหรืออาศัยกลไกการกลับวัฏภาคสัมพันธ์กับความโค้งของการเรียงตัวของสารลดแรงตึงผิวรอบหยด ยกตัวอย่างเช่น ไมโครอิมัลชันชนิด O/W เมื่อมีการเติมวัฏภาคน้ำลงในวัฏภาคน้ำมันที่ผสมสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วม ในช่วงแรกจะเกิดไมโครอิมัลชันชนิด W/O แต่เมื่อเพิ่มอัตราส่วนของวัฏภาคน้ำลงไปในระบบอีกจะทำให้สารลดแรงตึงผิวเกิดการไฮเดรชัน มีการจัดเรียงตัวรอบหยดบริเวณผิวประจันจากความโค้งสุทธิเป็นลบ (negative curvature) กลายเป็นศูนย์ (zero curvature) คือจุดที่ค่าความชอบน้ำและชอบน้ำมันเท่ากัน และเมื่อเติมวัฏภาคน้ำจนเกินพอความโค้งสุทธิจะเป็นบวก (positive curvature) การผกผันวัฏภาคของระบบไมโครอิมัลชันสามารถเกิดได้ 2 วิธี ได้แก่ วิธีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิของระบบ (phase inversion temperature or PIT method) และวิธีการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของระบบ (phase inversion composition or PIC method)

2.1 วิธีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิของระบบ (phase inversion temperature or PIT method)

วิธีการนี้อาศัยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิเพื่อเปลี่ยนแปลงวัฏภาคของไมโครอิมัลชัน เกิดได้กับระบบไมโครอิมัลชันที่ใช้สารลดแรงตึงผิวประเภทไม่มีประจุ (non-ionic surfactant) โดยอุณหภูมิที่ระบบเกิดการกลับวัฏภาคเรียกว่า phase inversion temperature (PIT) ซึ่งที่อุณหภูมิต่ำกว่า PIT โดยโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิวจะล้อมรอบวัฏภาคน้ำมันไว้ภายใน ทำให้เกิดเป็นไมโครอิมัลชันชนิด O/W และเมื่อเพิ่มอุณหภูมิจนถึง PIT ระบบจะเกิดจุดที่ส่วนที่ชอบน้ำและส่วนที่ชอบน้ำมันมีความสมดุลกัน ส่งผลให้ความโค้งสุทธิเท่ากับศูนย์และแรงตึงผิวระหว่างวัฏภาคน้ำและวัฏภาคน้ำมันต่ำที่สุด ทำให้อนุภาคมีขนาดเล็กลง และเมื่ออุณหภูมิของระบบสูงขึ้นกว่า PIT สารลดแรงตึงผิวจะมีความชอบน้ำมันมากขึ้น ทำให้สารลดแรงตึงผิวหันไปล้อมรอบวัฏภาคน้ำไว้ภายใน ส่งผลให้เกิดเป็นไมโครอิมัลชันชนิด W/O (Kumar et al., 2019)

2.2 วิธีการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของระบบ (phase inversion composition or PIC method)

วิธีการนี้อาศัยการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของระบบ เช่น อัตราส่วนของวัฏภาคน้ำและวัฏภาคน้ำมัน หรือความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวหรือสารลดแรงตึงผิวร่วม เพื่อทำให้เกิดการกลับวัฏภาค โดยจุดที่เกิดการกลับวัฏภาคจะเรียกว่า phase inversion point ยกตัวอย่างเช่น หากระบบเป็นไมโครอิมัลชัน ชนิด W/O เมื่อค่อยๆ เพิ่มปริมาณน้ำลงไปในระบบจนถึง phase inversion point ไมโครอิมัลชัน จะกลายเป็นชนิด O/W ในทางกลับกันหากค่อยๆ เพิ่มปริมาณของวัฏภาคน้ำมันในไมโครอิมัลชัน ชนิด O/W เมื่อถึง phase inversion point ไมโครอิมัลชันจะกลายเป็นชนิด W/O นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวหรือสารลดแรงตึงผิวร่วมสามารถช่วยเปลี่ยนวัฏภาคของระบบได้ขึ้นอยู่กับค่า hydrophilic–lipophilic balance หรือ HLB ของระบบ ซึ่งสารลดแรงตึงผิวที่ใช้ในการเตรียมไมโครอิมัลชันด้วยวิธีนี้สามารถใช้ได้ทั้งประเภทที่มีประจุ (ionic surfactant) และชนิดที่ไม่มีประจุ (Kumar et al., 2019)

ข้อดีและข้อจำกัดของไมโครอิมัลชัน (Callender et al., 2017), (Szumała & Macierzanka, 2022)

ไมโครอิมัลชันเป็นระบบที่ได้รับการศึกษามายาวนานและถูกนำมาใช้นำส่งยาหลายชนิด ปัจจุบันมีการศึกษาและพัฒนาไมโครอิมัลชันเพื่อนำส่งยาทางผิวหนังอย่างแพร่หลาย เนื่องจากข้อดีของไมโครอิมัลชันมีหลายประการ ดังนี้

1. ไมโครอิมัลชันเป็นระบบที่มีความคงตัวทางอุณหพลศาสตร์และสามารถก่อตัวเองได้
2. ไมโครอิมัลชันเป็นตัวทำละลายยาที่ชอบน้ำและยาที่ชอบไขมัน จึงประยุกต์ใช้ได้กับยาหลายชนิด
3. ไมโครอิมัลชันมีความหนืดน้อยกว่าอิมัลชันทั่วไปจึงสามารถบริหารยาในรูปแบบของเหลวได้
4. ไมโครอิมัลชันมีองค์ประกอบพื้นฐานไม่ซับซ้อนคือ น้ำมัน น้ำ และสารลดแรงตึงผิว ผสมกันในอัตราส่วนที่เหมาะสม จึงไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องมือหรือเทคนิคที่ซับซ้อนในการเตรียมระดับอุตสาหกรรม

แม้ว่าไมโครอิมัลชันจะมีข้อดีหลายประการ แต่มีข้อจำกัดที่ทำให้ไมโครอิมัลชันเหมาะสำหรับการนำส่งยาบางชนิดเท่านั้น ได้แก่

1. ไมโครอิมัลชันเป็นระบบที่ใช้สารก่ออิมัลชันในปริมาณค่อนข้างสูง จึงอาจทำให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังหรือเยื่อเมือกในร่างกาย และสารก่ออิมัลชันบางชนิดอาจทำให้เกิดพิษได้เมื่อใช้ในปริมาณสูง
2. ระบบไมโครอิมัลชันไม่เหมาะสำหรับตัวยาที่มีประจุ เนื่องจากระบบไมโครอิมัลชันจะกลายเป็นสารแขวนตะกอน (suspension)
3. ปริมาณของยาหรือสารสำคัญที่ต้องการกักเก็บในระบบไมโครอิมัลชันขึ้นอยู่กับปริมาณของวัฏภาคที่ยาหรือสารนั้นๆ ละลายได้
4. ไมโครอิมัลชันมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิและความเข้มข้นของเกลือในระบบ ซึ่งเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงปัจจัยดังกล่าวจากสภาวะปกติ อาจทำให้ไมโครอิมัลชันเกิดการแยกชั้นได้

7. กลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของไมโครอิมัลชัน

แม้ว่าจะมีรายงานวิจัยหลายงานที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของไมโครอิมัลชันในการนำส่งยาทางผิวหนัง แต่มีรายงานการศึกษาจำนวนไม่มากที่มุ่งเน้นศึกษาถึงกลไกในการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของไมโครอิมัลชัน กลไกในการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังจึงยังไม่สามารถอธิบายได้แน่ชัด จึงเป็นเพียงสมมติฐานที่มีความเป็นไปได้เท่านั้น โดยกลไกที่เป็นไปได้มีดังนี้ (Date & Patravale, 2007), (Santos et al., 2008)

1. ไมโครอิมัลชันมีความสามารถในการบรรจุยาได้สูง (high drug loading capacity) จึงทำให้ความลาดลงของความเข้มข้น (concentration gradient) สูงขึ้นและเพิ่มแรงขับเคลื่อนให้ยาเข้าสู่ชั้นผิวหนัง
2. องค์ประกอบของไมโครอิมัลชัน คือ น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วม มักมีคุณสมบัติเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง (penetration enhancer) เช่น โพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol) เอทานอล (ethanol) กรดโอเลอิก (oleic acid) น้ำมันยูคาลิปตัส (eucalyptus oil) เป็นต้น

3. ไมโครอิมัลชันเพิ่มการละลายให้ตัวยาสำคัญในผิวหนังจึงทำให้เพิ่มการกระจายตัวของยาในชั้นผิว ทำให้ความเข้มข้นของยาในผิวชั้นบนสูงขึ้นส่งผลให้เกิดแรงขับเคลื่อนยาลงสู่ชั้นผิวชั้นล่าง

4. ไมโครอิมัลชันมีขนาดหยดที่เล็กมากจึงทำให้มีพื้นที่ผิวในการนำส่งยาสู่ผิวหนังมาก

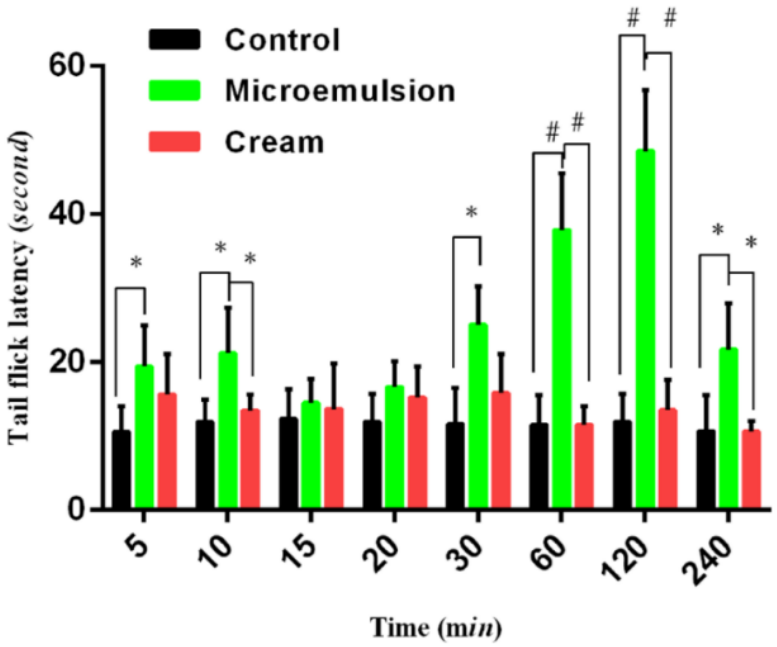
5. การที่ไมโครอิมัลชันมีแรงตึงระหว่างผิว (interfacial tension) ที่ต่ำมากๆ ส่งผลให้เกิดการกระจายตัวและการสัมผัสระหว่างไมโครอิมัลชันและผิวหนังที่สูงมาก สารนำส่งยา (vehicle) สามารถแทรกเข้าไปตามริ้วรอยและช่องว่างบริเวณผิวหนังส่งผลให้เกิดการนำส่งยาสู่ผิวได้ง่ายขึ้น

6. มีความเป็นไปได้ในการเกิดกระบวนการ “in situ supersaturation” ซึ่งมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอุณหพลศาสตร์ (thermodynamic activity) และเกิดแรงขับเคลื่อนที่ช่วยนำส่งยาสู่ผิวหนัง กล่าวคือการเกิดจุดอิ่มตัวยิ่งยวด (supersaturation) เกิดจากการเติมสารที่ไม่เป็นตัวทำละลาย (non-solvent) ลงในสารละลายยาอย่างรวดเร็ว หรือการเติมส่วนผสมที่มีคุณสมบัติระเหยได้อย่างรวดเร็วลงในตำรับ เมื่อระบบไมโครอิมัลชันเกิดสภาวะดังกล่าวจะเกิดการดึงน้ำจากผิวหนังและเกิดการแพร่ของยา

8. ตัวอย่างการประยุกต์ใช้ไมโครอิมัลชันในการนำส่งยาที่ชอบไขมันทางผิวหนัง

8.1 ไมโครอิมัลชันสำหรับนำส่งยาลิโดเคน (lidocaine)

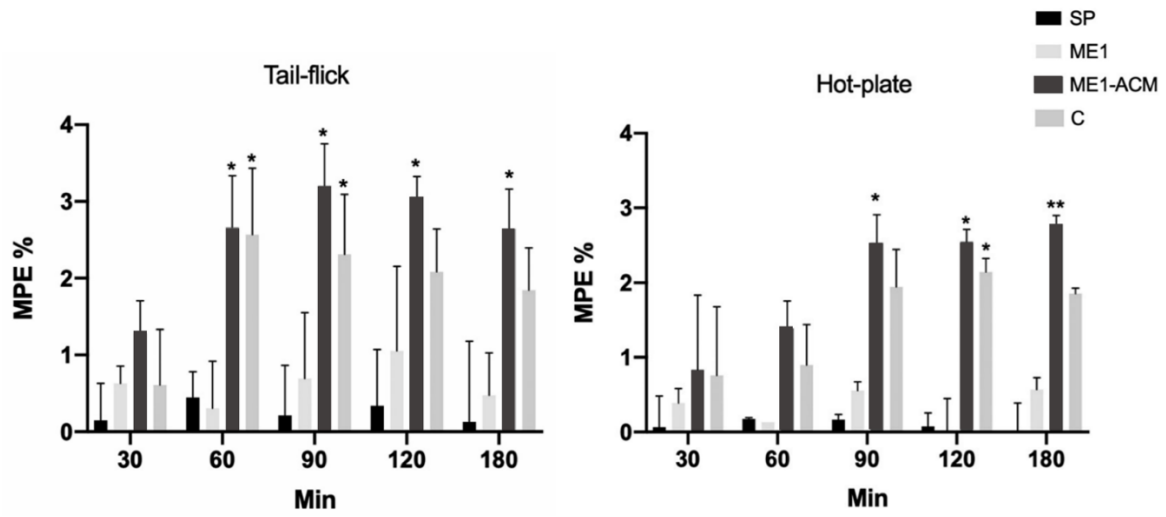
การใช้ระบบไมโครอิมัลชันนำส่งยาชาเฉพาะที่มีการทำการศึกษาอย่างกว้างขวางจนถึงปัจจุบัน โดยมีรายงานถึงประสิทธิภาพการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังทั้งในการศึกษาในหลอดทดลอง ในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ ลิโดเคนจัดเป็นยาที่ละลายน้ำได้ต่ำ ละลายในไขมันได้ดี จัดอยู่ใน Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class II (Daryab et al., 2022) แต่ข้อจำกัดของผลิตภัณฑ์ยาลิโดเคนที่วางจำหน่ายในท้องตลาดคือออกฤทธิ์ช้า (late onset) และฤทธิ์ระงับความรู้สึกเฉพาะที่ไม่มากเพียงพอ ใน ค.ศ. 2019 Wang และคณะ (Wang et al., 2019) ได้ทำการศึกษาตำรับไมโครอิมัลชันในการนำส่งยาลิโดเคนทางผิวหนัง โดยใช้เทคนิคยูเทคติกในการละลายยาลิโดเคนเพื่อใช้เตรียมตำรับไมโครอิมัลชัน เมื่อศึกษาการซึมผ่านผิวหนังโดยใช้ผิวหนังส่วนหน้าท้องของหนูทดลองทำการศึกษาผ่านเครื่อง vertical Franz diffusion cell พบว่ายาลิโดเคนในตำรับไมโครอิมัลชันสามารถซึมผ่านผิวหนังได้มากที่สุด (flux เท่ากับ 500.40 ± 23.34 mcg/cm^2/h) เมื่อเปรียบเทียบกับยาลิโดเคนในตำรับเจล (flux เท่ากับ 354.11 ± 73.58 mcg/cm^2/h) และตำรับครีม (flux เท่ากับ 271.05 ± 19.03 mcg/cm^2/h) และเมื่อทำการศึกษาการออกฤทธิ์ระงับความรู้สึกเฉพาะที่ของยาลิโดเคนโดยทำการทดลอง tail-flick test ในหนูทดลอง พบว่ายาลิโดเคนในตำรับไมโครอิมัลชันสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยาลิโดเคนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับยาลิโดเคนในตำรับครีม ดังแสดงในรูปที่ 4 นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ตำรับไมโครอิมัลชันที่มีและไม่มีตัวยาลิโดเคนไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อผิวหนังของหนู อีกทั้งไม่พบการอักเสบ หรือมีเนื้อเยื่อที่เจริญผิดปกติ เนื้อเยื่อที่ถูกทำลาย เนื้อเยื่อที่เกิดการบวม จึงยืนยันได้ว่าการใช้ตำรับไมโครอิมัลชันดังกล่าวมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ และปลอดภัยในการใช้กับผิวหนัง



รูปที่ 4 การศึกษาฤทธิ์ระงับความรู้สึกเฉพาะที่โดยการทำ tail-flick test ในหนูทดลองหลังจากให้ยาลิโดเคนจากตำรับไมโครอิมัลชัน ครีม และสารละลายลิโดเคน (ควบคุม) (Wang et al., 2019)

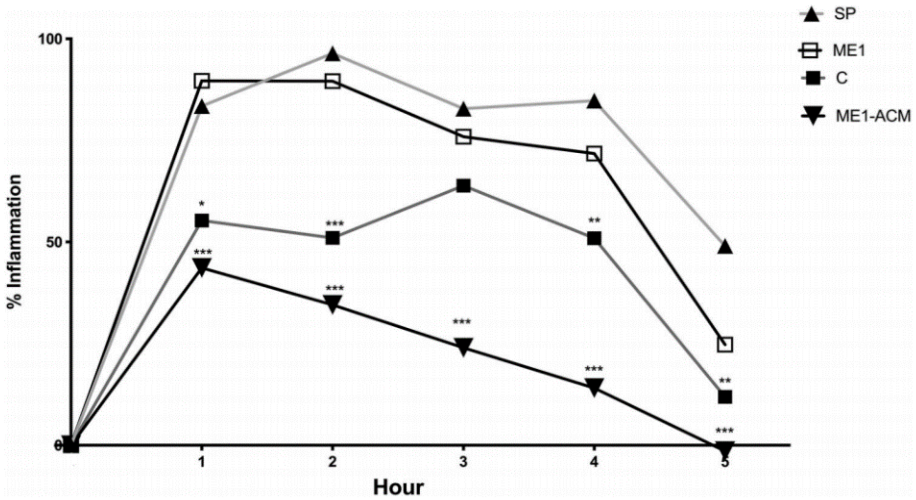
8.2 ไมโครอิมัลชันสำหรับนำส่งยาอะซีเมทาซิน (acemetacin)

อะซีเมทาซินเป็นกลุ่มยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-Inflammatory drugs: NSAIDs) มีผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารที่ค่อนข้างรุนแรง และเป็นยาที่ละลายน้ำได้ต่ำ ชอบละลายในน้ำมัน Çağlar และคณะ (Çağlar et al., 2024) ได้ทำการศึกษาการนำส่งยาอะซีเมทาซินทางผิวหนังในรูปแบบไมโครอิมัลชัน เมื่อทำการศึกษาถึงประสิทธิผลการออกฤทธิ์ระงับปวด (analgesic activity) ของยาอะซีเมทาซินในรูปแบบไมโครอิมัลชันเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาระงับปวดรูปแบบอิมัลเจลในท้องตลาด และกลุ่มควบคุม ได้แก่ ไมโครอิมัลชันที่ไม่มียา และ serum physiologic การศึกษา tail-flick test พบว่ายาอะซีเมทาซินในรูปแบบไมโครอิมัลชันสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ระงับปวดที่เวลา 1 ชั่วโมงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) ใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์ยาระงับปวดรูปแบบอิมัลเจล อย่างไรก็ตาม เมื่อเวลาผ่านไปยาอะซีเมทาซินในรูปแบบไมโครอิมัลชันยังคงมีฤทธิ์ระงับปวดที่เวลา 3 ชั่วโมง ในขณะที่ผลิตภัณฑ์ยาระงับปวดรูปแบบอิมัลเจลมีฤทธิ์ระงับปวดลดลงหลังจาก 1 ชั่วโมง นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาฤทธิ์ระงับปวดโดยใช้ hot-plate test พบว่าอะซีเมทาซินในรูปแบบไมโครอิมัลชัน สามารถออกฤทธิ์ระงับปวดได้สูงสุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) ที่ 1.5 ชั่วโมงและคงฤทธิ์ระงับปวดได้นานกว่า 3 ชั่วโมง ในขณะที่ผลิตภัณฑ์ยาระงับปวดรูปแบบอิมัลเจลมีฤทธิ์ระงับปวดสูงสุดที่ 2 ชั่วโมง จากนั้นฤทธิ์ในการระงับปวดมีแนวโน้มลดลงเมื่อเวลาผ่านไป (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 การศึกษาฤทธิ์ระงับปวดด้วยวิธี tail-flick test และ hot-plate test เปรียบเทียบระหว่างยาอะซีเมทาซินไมโครอิมัลชัน (ME1-ACM) และกลุ่มควบคุม ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ระงับปวดรูปแบบอิมัลเจล (commercial product: C) ไมโครอิมัลชันที่ไม่มียา (ME1) และ serum physiologic (SP) โดย MEP คือ maximum possible antinociceptive effect (Çağlar et al., 2024)

Çağlar และคณะ ยังได้ทำการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory activity) โดยใช้วิธี carrageenan-induced edema test เป็นการกระตุ้นการบวมของอุ้งเท้าหลังข้างซ้ายของหนูด้วยสาร carrageenan ผลการศึกษาพบว่าการบวมของอุ้งเท้าเวลา 1 ชั่วโมง จนถึง 5 ชั่วโมง มีการลดลงหลังจากได้รับยาอะซีเมทาซินไมโครอิมัลชันทางผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบว่าไม่สามารถลดการบวมของอุ้งเท้าหรือลดการอักเสบได้ (p>0.05) ดังแสดงในรูปที่ 6



รูปที่ 6 การศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของยาอะซีเมทาซินไมโครอิมัลชัน (ME1-ACM) และกลุ่มควบคุม ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ระงับปวดรูปแบบอิมัลเจล (commercial product: C) ไมโครอิมัลชันที่ไม่มียา (ME1) และ serum physiologic (SP) ที่ 1, 2, 3, 4 และ 5 ชั่วโมง โดย *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (Çağlar et al., 2024)

จากการศึกษาดังกล่าวจะเห็นว่ายาอะซีเมทาซินที่เป็นยาที่ชอบไขมัน เมื่อนำมาเตรียมในรูปแบบไมโครอิมัลชันเพื่อนำส่งยาทางผิวหนัง พบว่ายามีการซึมผ่านผิวหนังได้สูงขึ้น เนื่องจากมีอนุภาคขนาดเล็กส่งผลให้เพิ่มฤทธิ์การรักษา และลดผลข้างเคียงของยา ดังนั้นไมโครอิมัลชันจึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีศักยภาพในการนำส่งยาที่ชอบไขมันทางผิวหนัง โดยเฉพาะกลุ่มยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์หรือ NSAIDs

8.3 ไมโครอิมัลชันสำหรับนำส่งกรดอะซีลาอิก (azelaic acid)

กรดอะซีลาอิกเป็นกรดไดคาร์บอกซิลิกต่อกันเป็นเส้นตรง (straight-chained dicarboxylic acid) มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และมีสรรพคุณในการรักษาสิวและโรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย (rosacea) (Kumar et al., 2020) เนื่องด้วยกรดอะซีลาอิกมีค่าการละลายน้ำที่ต่ำ (0.24 g/100 mL ที่ 25 °C) ทำให้แพร่ผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมได้จำกัด จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาเพื่อนำส่งกรดอะซีลาอิก เช่น ไมโครอิมัลชัน ลิโปโซม เจล เอทโทโซม ลิควิดคริสตัล และโฟม เป็นต้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มการละลายของยา เพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง และลดปริมาณยาที่ใช้ในตำรับลง ใน ค.ศ. 2021 Hung และคณะ (Hung et al., 2021) ทำการศึกษาเกี่ยวกับการเตรียมตำรับกรดอะซีลาอิกในรูปแบบไมโครอิมัลชันสำหรับใช้เฉพาะที่ มีการศึกษาการซึมผ่านผิวหนังโดยใช้ผิวหนังหน้าท้องของหนูแรทสายพันธุ์ Sprague Dawley เป็นเยื่อกั้นเพื่อดูการซึมผ่านของยา ผลการทดลองพบว่าตำรับไมโครอิมัลชันสามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของกรดอะซีลาอิกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (สารละลายกรดอะซีลาอิกเข้มข้น 5% ในเอทานอลเข้มข้น 30%) และเมื่อทำการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของกรดอะซีลาอิกโดยวัดจากการบวมของหูหนูทดลองคิดเป็นร้อยละ (% ear swelling) พบว่าหนูกลุ่มที่ได้รับกรดอะซีลาอิกความเข้มข้น 5% ในรูปแบบไมโครอิมัลชันมีการบวมของหูลดลงเทียบเท่ากับการใช้ผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดรูปแบบครีมที่มีกรดอะซีลาอิกเข้มข้น 20% อย่างไรก็ตาม ในด้านความปลอดภัยพบว่าการใช้กรดอะซีลาอิกความเข้มข้น 5% ในรูปแบบไมโครอิมัลชัน ไม่ทำให้เนื้อเยื่อผิวหนังของหนูเกิดการบวมแดงหรือเสียหาย ในขณะที่ผิวหนังของหนูที่ใช้ผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดรูปแบบครีมที่มีกรดอะซีลาอิกเข้มข้น 20% พบการบวมและหลุดลอกบางส่วน จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่าไมโครอิมัลชันสามารถช่วยเพิ่มการละลายของยา ลดขนาดของยา และเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาได้ จึงนับเป็นระบบนำส่งที่มีศักยภาพและมีความปลอดภัย

9. แนวโน้มการประยุกต์ใช้ไมโครอิมัลชันเพื่อนำส่งยาในอนาคต (Chivate et al., 2024)

ในอนาคตคาดการณ์ว่าแนวโน้มทิศทางของเทคโนโลยีไมโครอิมัลชันจะมีความก้าวหน้าและท้าทายมากยิ่งขึ้น ทั้งในด้านการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีไมโครอิมัลชันในงานที่แปลกใหม่ และการพัฒนาสูตรตำรับที่มีความหลากหลาย เนื่องมาจากการวิจัยและศึกษาระบบไมโครอิมัลชันที่มีมาอย่างต่อเนื่อง โดยแนวโน้มความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้ไมโครอิมัลชันเพื่อนำส่งยาในอนาคต มีดังนี้

1. ไมโครอิมัลชันขั้นสูง (advanced microemulsions formulation)

การผสมผสานระบบไมโครอิมัลชันร่วมกับระบบตัวพาหรือวัสดุนาโน (nanomaterials) ใหม่ๆ ในอนาคต อาจช่วยเพิ่มศักยภาพในการนำส่งยา เพิ่มความคงตัวของระบบ และควบคุมการปลดปล่อยยาได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น เรียกระบบนี้ว่า ระบบไฮบริด (hybrid systems) นอกจากนี้อาจมีการนำวัสดุที่มีคุณสมบัติตอบสนองต่อปัจจัยภายนอกต่างๆ เช่น อุณหภูมิ ค่า pH หรือสิ่งกระตุ้นเฉพาะ เป็นต้น มาช่วยในการควบคุมการนำส่งยาแบบกำหนดเป้าหมาย (targeted drug delivery) ซึ่งเรียกว่าไมโครอิมัลชัน อัจฉริยะและตอบสนองต่อสิ่งเร้า (smart and stimuli-responsive microemulsions)

2. ไมโครอิมัลชันและเทคนิคการช่วยซึมผ่านผิวหนัง (microemulsions and enhanced skin penetration techniques)

ไมโครนีดเดิลมีลักษณะโครงสร้างคล้ายเข็มขนาดเล็กระดับไมครอนช่วยเพิ่มการซึมผ่านของตัวยาโดยแทงผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมทำให้เกิดรูหรือช่องว่างขนาดเล็กซึ่งเป็นช่องทางให้ตัวยาค่อยๆ ซึมผ่านเข้าสู่ชั้นผิวหนัง การพัฒนาแผ่นแปะไมโครนีดเดิลที่ผสมไมโครอิมัลชันสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ หรือยาที่มีข้อจำกัดในการนำส่งผ่านผิวหนัง ส่งผลให้ค่าชีวประสิทธิผลของยาสูงขึ้น นอกจากนี้การเพิ่มการซึมผ่านชั้นผิวหนังของไมโครอิมัลชันที่ผสมตัวยาสำคัญยังอาจใช้วิธีการทางกายภาพอื่นๆ เช่น โซโนโฟเรซิส ไอออนโตฟอรีซิส หรืออิเล็กโทรพอเรชัน เป็นต้น

3. ไมโครอิมัลชันรักษ์โลก (eco-friendly microemulsions)

สารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวร่วม และน้ำมัน เป็นองค์ประกอบหลักของไมโครอิมัลชัน ซึ่งการพัฒนาตำรับไมโครอิมัลชันในอนาคตมีทิศทางการเลือกใช้สารที่มีคุณสมบัติที่มาจากธรรมชาติหรือเป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม และสามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพมากขึ้น เพื่อช่วยในการลดปัญหาด้านสิ่งแวดล้อมและนับว่าเป็นสร้างผลิตภัณฑ์สีเขียว (green products) ออกสู่ท้องตลาดอีกด้วย

4. ไมโครอิมัลชันเพื่อการนำส่งยาแบบกำหนดเป้าหมาย (microemulsions for target drug delivery)

ความก้าวหน้าของนาโนเทคโนโลยีมีความเป็นไปได้ที่จะมีการพัฒนาระบบนำส่งยาด้วยไมโครอิมัลชัน ที่มีความซับซ้อนมากยิ่งขึ้น นำไปสู่ความสามารถในการนำส่งยาสู่เซลล์หรือเนื้อเยื่อเป้าหมายได้อย่างเฉพาะเจาะจง อีกทั้งยังเป็นไปได้ว่าในอนาคตอาจมีการพัฒนาสูตรไมโครอิมัลชันสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายจากข้อมูลทางด้านพันธุกรรมและสรีรวิทยา ส่งผลให้เกิดการรักษาที่มีความแม่นยำสูงและลดผลข้างเคียงต่างๆ จากยาได้

ดังนั้น ไมโครอิมัลชันถือเป็นเทคโนโลยีที่มีความเป็นไปได้ที่จะถูกพัฒนาอย่างต่อเนื่องจนมีความก้าวล้ำในอนาคต ซึ่งนอกเหนือจากการประยุกต์ใช้ระบบไมโครอิมัลชันที่มีในปัจจุบันมีแนวโน้มการขยายขอบเขตการใช้ประโยชน์จากไมโครอิมัลชันที่หลากหลายในด้านต่างๆ มากขึ้นทั้งในสาขาวิทยาศาสตร์และระดับอุตสาหกรรม นับว่าไมโครอิมัลชันเป็นนวัตกรรมที่สามารถพัฒนาและจะก้าวหน้าต่อไปเรื่อยๆ ในอนาคต

บทสรุป

ไมโครอิมัลชันเป็นตัวพาสำหรับการนำส่งยาทางผิวหนังที่มีศักยภาพและเป็นทางเลือกในการนำส่งยาหลายชนิดที่มีข้อจำกัดเหนือกว่าระบบนำส่งยาทั่วไป เนื่องด้วยไมโครอิมัลชันมีหยดขนาดเล็ก มีความสามารถซึมผ่านผิวหนังได้สูง ช่วยเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาที่ไม่ละลายน้ำ เพิ่มชีวประสิทธิผลของยา เตรียมได้ง่าย มีความคงตัวสูง และสามารถนำส่งยาที่ชอบไขมันได้อย่างมีประสิทธิภาพ ระบบไมโครอิมัลชัน จึงถูกนำมาพัฒนาเพื่อใช้ในการนำส่งยาที่ชอบไขมันหลายชนิด เช่น ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาชาเฉพาะที่ ยาสำหรับโรคผิวหนัง ยาทางจิตเวช ยากันชัก ยารักษามะเร็ง ฮอร์โมน ตลอดจนการนำส่งสารสำคัญทางเครื่องสำอาง เป็นต้น แม้ว่าในปัจจุบันผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในรูปแบบไมโครอิมัลชันยังมีจำนวนไม่มากนัก แต่การพัฒนาการนำส่งยาทางผิวหนังโดยใช้ไมโครอิมัลชันยังคงเป็นไปอย่างต่อเนื่อง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ ลดผลข้างเคียงและความเป็นพิษ และเพิ่มความเข้ากันได้ทางชีวภาพให้มากที่สุด ดังนั้น ไมโครอิมัลชันจึงได้รับความสนใจในการศึกษาวิจัยทั้ง

ในทางเภสัชกรรมและทางเครื่องสำอาง โดยคาดว่าในอนาคตไมโครอิมัลชันจะเป็นระบบตัวพาที่ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาหรือสารสำคัญทางผิวหนังที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่ง

เอกสารอ้างอิง

Alexander, A., Dwivedi, S., Giri, T. K., Saraf, S., Saraf, S., & Tripathi, D. K. (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of controlled release*, *164*(1), 26-40.

Bhonge, A. (2024). Microemulsion-Based Drug Delivery Systems: Harnessing Nanostructures for Enhanced Therapeutic Efficacy. *Journal of Drug Delivery and Biotherapeutics*, *1*(01), 31-39.

Bosselmann, S., & Williams III, R. O. (2011). Route-specific challenges in the delivery of poorly water-soluble drugs. *Formulating poorly water soluble drugs*, 1-26.

Brooks, S. G., Mahmoud, R. H., Lin, R. R., Fluhr, J. W., & Yosipovitch, G. (2024). The skin acid mantle: an update on skin pH. *Journal of Investigative Dermatology*.

Çağlar, E. Ş., Okur, M. E., Aksu, B., & Üstündağ Okur, N. (2024). Transdermal delivery of acemetacin loaded microemulsions: preparation, characterization, *in vitro–ex vivo* evaluation and *in vivo* analgesic and anti-inflammatory efficacy. *Journal of Dispersion Science and Technology*, *45*(4), 662-672.

Callender, S. P., Mathews, J. A., Kobernyk, K., & Wettig, S. D. (2017). Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, *526*(1-2), 425-442.

Cheng, T., Tai, Z., Shen, M., Li, Y., Yu, J., Wang, J., Zhu, Q., & Chen, Z. (2023). Advance and challenges in the treatment of skin diseases with the transdermal drug delivery system. *Pharmaceutics*, *15*(8), 2165.

Chivate, N. D., Chivate, A. N., Yadav, A. R., & Patil, S. J. (2024). Cutting-Edge Developments in Microemulsion Technology: Diverse Applications, Formulation Innovations, and Future Horizons. *Technology*, *14*(2), 1209-1216.

Daryab, M., Faizi, M., Mahboubi, A., & Aboofazeli, R. (2022). Preparation and characterization of lidocaine-loaded, microemulsion-based topical gels. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, *21*(1).

Date, A. A., & Patravale, V. B. (2007). Microemulsions: applications in transdermal and dermal delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, *24*(6).

Hung, W.-H., Chen, P.-K., Fang, C.-W., Lin, Y.-C., & Wu, P.-C. (2021). Preparation and evaluation of azelaic acid topical microemulsion formulation: *in vitro* and *in vivo* study. *Pharmaceutics*, *13*(3), 410.

Katiyar, B. S., Katiyar, S. S., Mishra, P. S., & Sailaja, D. L. (2013). Microemulsions: A novel drug carrier system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, *20*(2), 138-148.

Kim, B., Cho, H.-E., Moon, S. H., Ahn, H.-J., Bae, S., Cho, H.-D., & An, S. (2020). Transdermal delivery systems in cosmetics. *Biomedical Dermatology*, *4*, 1-12.

Kumar, A., Rao, R., & Yadav, P. (2020). Azelaic acid: a promising agent for dermatological applications. *Current Drug Therapy*, *15*(3), 181-193.

Kumar, M., Bishnoi, R. S., Shukla, A. K., & Jain, C. P. (2019). Techniques for formulation of nanoemulsion drug delivery system: a review. *Preventive nutrition and food science*, *24*(3), 225.

Marwah, H., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2016). Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug delivery*, *23*(2), 564-578.

Mehta, D. P., Rathod, H., & Shah, D. (2015). Microemulsions: A potential novel drug delivery system. *International journal of pharmaceutical sciences*, *1*, 48.

Mitra, D. (2023). Microemulsion and its application: An inside story. *Materials Today: Proceedings*, *83*, 75-82.

Reddy, Y. K., Reddy, D. M., & Kumar, M. A. (2014). Transdermal drug delivery system: a review. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, *2*(2), 1094.

Sabbagh, F., & Kim, B. S. (2022). Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems. *Journal of controlled release*, *341*, 132-146.

Santos, P., Watkinson, A., Hadgraft, J., & Lane, M. (2008). Application of microemulsions in dermal and transdermal drug delivery. *Skin Pharmacology and Physiology*, *21*(5), 246-259.

Sharma, A. K., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2016). Role of microemuslsions in advanced drug delivery. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, *44*(4), 1177-1185.

Szumała, P., & Macierzanka, A. (2022). Topical delivery of pharmaceutical and cosmetic macromolecules using microemulsion systems. *International Journal of Pharmaceutics*, *615*, 121488.

Walters, K.A. (2002) Dermatological and Transdermical Formulations. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. CRC Press, Boca Raton, Vol. 119, 861-877.

Wang, Y., Wang, X., Wang, X., Song, Y., Wang, X., & Hao, J. (2019). Design and development of lidocaine microemulsions for transdermal delivery. *AAPS PharmSciTech*, *20*, 1-9.

Yu, Y.-Q., Yang, X., Wu, X.-F., & Fan, Y.-B. (2021). Enhancing permeation of drug molecules across the skin via delivery in nanocarriers: novel strategies for effective transdermal applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *9*, 646554.