

ผลของกระแสไฟฟ้าที่ใช้ในการรักษาทางกายภาพบำบัด ต่อการซึมผ่านของยาโซเดียมไดโคลฟีแนค

Effects of Physical Therapy Electrotherapeutic Modalities on Sodium Diclofenac Permeation

นิพนธ์ฉบับ

Original Article

จิตติมา มานะกิจ¹, ชนาکانต์ สุวรรณเพชรกุล², โชษิตา ฮันไพศาล²,
วิสนีย์ บุญมา², สุรียาพร แดงนวล², นพพร จงกมลวิวัฒน์² และ วรินทร์
กฤตยาเกียรติ^{2*}

¹ สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์

จ.นครนายก 26120

² สาขาวิชากายภาพบำบัด คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์

จ.นครนายก 26120

* ติดต่อผู้พิมพ์: warink@g.swu.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2557;9(4):145-150

Chittima Managit¹, Chanakan Suwanpetchakul², Chosita Hunpaisarn²,
Vissanee Boonma², Suriyaporn Dangnual², Nopporn Jongkamonwiwat²
and Warin Krityakiarana^{2*}

¹ Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot
University, Nakhon-nayok, Thailand 26120

² Division of Physical Therapy, Faculty of Health Science, Srinakharinwirot
University, Nakhon-nayok, Thailand 26120

* Corresponding author: warink@g.swu.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2014;9(4):145-150

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบรูปแบบกระแสไฟฟ้าที่ใช้รักษาทางกายภาพบำบัด ได้แก่ ไฟฟ้ากระแสตรง (GC) และไฟฟ้ากระแสตรงตักยสูง (HVPC) ต่อการผลัดกันยา sodium diclofenac ผ่านคราบงู **วิธีการศึกษา:** ทำการศึกษาโดยใช้ Franz diffusion cell เพื่อศึกษาการผลัดกันยาด้วยกระแสไฟฟ้าในรูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ 1) การไม่ใช้กระแสไฟฟ้า (passive diffusion) 2) การใช้ไฟฟ้ากระแสตรงที่ความเข้ม 1 mA, 3) การใช้ไฟฟ้ากระแสตรงตักยสูงที่ความเข้ม 150 โวลต์ และ 4) การใช้ไฟฟ้ากระแสตรงตักยสูงที่ความเข้ม 500 โวลต์ โดยศึกษาที่เวลา 5 และ 10 นาทีในทุกรูปแบบการศึกษา จากนั้นนำสารที่ซึมผ่านไปวัดค่าดูดกลืนแสงเพื่อเทียบเป็นค่าความเข้มข้นของยา ยาที่ใช้ศึกษาคือสารละลาย sodium diclofenac ความเข้มข้น 1 mg/ml **ผลการศึกษา:** ไฟฟ้ากระแสตรงตักยสูงที่ค่าความต่างศักย์ 500 โวลต์ ทำให้ยาซึมผ่านมากที่สุดคือ 10.41 และ 22.19 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ที่เวลา 5 และ 10 นาที ตามลำดับ รูปแบบไฟฟ้ากระแสตรงตักยสูงที่ความเข้มกระแส 150 โวลต์ ให้ผลผลัดกันยาที่ใกล้เคียงกับการใช้ไฟฟ้ากระแสตรง เมื่อพิจารณาความสามารถในการผลัดกันยาโดยใช้ไฟฟ้ากระแสตรง, ไฟฟ้ากระแสตรงตักยสูง 150 โวลต์, ไฟฟ้ากระแสตรงตักยสูง 500 โวลต์ มีค่า 3, 4, 12 เท่าที่เวลา 10 นาทีและ 2, 3, 8 เท่าที่เวลา 5 นาทีตามลำดับ ของการไม่ใช้กระแสไฟฟ้า **สรุป:** ไฟฟ้ากระแสตรงตักยสูงสามารถเร่งการผลัดกันยาผ่านคราบงู ซึ่งเป็นแบบจำลองผิวหนังชั้น stratum corneum ดีกว่าการใช้ไฟฟ้ากระแสตรง แต่ยังคงต้องศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการประยุกต์ใช้กระแสไฟฟ้านี้ทางคลินิกต่อไป

คำสำคัญ: อิเล็กโทรโพรเซส, ไอออนโตโพรสิส, Sodium Diclofenac, HVPC, Franz diffusion cell

Abstract

Objective: The aim of this study was to compare the effect of using electrotherapeutic modalities, galvanic current (GC) and high voltage pulsed current (HVPC) on sodium diclofenac permeation through shed snake skin. **Methods:** Franz diffusion cell was used as a model of permeation study in four different conditions: 1) passive diffusion, 2) GC at 1 mA, 3) HVPC at 150 volts and 4) HVPC at 500 volts. All conditions were investigated at two different time points, 5 and 10 minutes. Spectrophotometry was used to determine the concentration of drugs. The 1 mg/ml sodium diclofenac was used. **Results:** The results of this study revealed that using HVPC at 500 volts exhibited highest enhancement of sodium diclofenac permeation, 10.41 and 22.19 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ at 5 and 10 minutes, respectively. High voltage pulsed current at 150 volts was shown comparable result to GC condition. In addition, fold increment of the permeation GC, HVPC at 150 volts and HVPC at 500 volts when compare with passive diffusion was 3, 4, 12 at 10 minutes and 2, 3, 8 at 5 minute, respectively. **Conclusion:** High voltage pulsed current exhibited better permeation of sodium diclofenac than GC. Further studies are required to evaluate the compliance of this electrical stimulation to obtain thoroughly information prior transfer to clinical application.

Keywords: electroporation, iontophoresis, high voltage pulsed current, Franz diffusion cell, electrical stimulation

บทนำ

การเพิ่มอัตราและปริมาณการซึมผ่านของยาด้วยกระบวนการและวิธีต่าง ๆ มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อวิถีในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal route) เนื่องจากการนำส่งยาโดยวิธีนี้มีประโยชน์ในการใช้รักษาเฉพาะที่ส่งผลให้เกิดการซึมผ่านของยาไปยังอวัยวะเป้าหมายโดยตรง รวมทั้งวัตถุประสงค์ในการนำส่งยาอย่างต่อเนื่องและเพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงที่เกิดจากการนำส่งยาด้วยการฉีด ลดการเมตาบอลิซึมของยา การระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหารเมื่อใช้ยาในระยะเวลานาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มของเด็กและผู้สูงอายุ¹⁻³ การนำส่งยาด้วยวิธีการนี้เป็นวิธีการที่สะดวก ทำให้ผู้ป่วยยินยอมเข้ารับการรักษา เห็นผลการรักษาได้

รวดเร็วและสามารถหยุดการรักษาได้ตามต้องการ ทั้งยังลดโอกาสการใช้ยาในปริมาณสูงหรือต่ำเกินไป เนื่องจากสามารถกำหนดปริมาณยาได้แน่นอน⁴ กระบวนการไอออนโตโพรสิส (Iontophoresis) เป็นหนึ่งในรูปแบบของการใช้กระแสไฟฟ้าที่ใช้ทางกายภาพบำบัดเพื่อเพิ่มการผลัดกันยาผ่านผิวหนัง เป็นวิธีการรักษาที่ใช้อย่างแพร่หลายและหลากหลายกลุ่มอาการ มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษา⁵⁻⁸ รูปแบบของกระแสไฟฟ้าที่ใช้ในการทำไอออนโตโพรสิสคือไฟฟ้ากระแสตรง (galvanic current) และใช้หลักการของการผลัดกันยาที่มีประจุด้วยกระแสไฟฟ้าจากขั้วกระตุ้นที่มีประจุชนิดเดียวกับยาชนิด

นั้น ๆ ข้อจำกัดของการใช้กระแสไฟฟ้าในรูปแบบนั้นนอกเหนือจากการที่สามารถผลักดันยาหรือสารที่มีประจุเท่านั้นแล้ว ยังมีผลข้างเคียงที่เกิดจากการที่กระแสไฟฟ้ามีการไหลของประจุไฟฟ้าอย่างต่อเนื่องไม่มีช่วงพัก ส่งผลให้เกิดการสะสมของปฏิกิริยาเคมีได้ชั่วคราวและทำให้ค่าความเป็นกรด-ด่างของผิวหนังบริเวณใต้ขั้วมีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งอาจก่อให้เกิดการระคายเคืองใต้ผิวหนังเมื่อใช้ในการรักษาเป็นเวลานาน ในปัจจุบันยังมีทฤษฎีการใช้กระแสไฟฟ้าผลักดันหรือนำส่งยาผ่านผิวหนังอีกรูปแบบหนึ่งคือ อิเล็กโทรโพรเซส (Electroporation) เป็นการนำส่งยาโดยใช้ไฟฟ้ากระแสตรงสักระยะ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและคุณสมบัติของผิวเยื่อหุ้มเซลล์ที่มีองค์ประกอบของเยื่อไขมันสองชั้น (lipid bilayers) ส่งผลให้เกิดทางผ่านของสารน้ำ (aqueous pathways) ขึ้น และยอมให้สารทั้งที่มีประจุและไม่มีประจุผ่านเข้าสู่เซลล์ในช่วงหนึ่ง⁹⁻¹² เนื่องจากคุณลักษณะจำเพาะของวิธีอิเล็กโทรโพรเซสที่มีรูปแบบของกระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูง (> 100 โวลต์) เป็นกระแสที่มีช่วงพักและมีช่วงกระตุ้นสั้น ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากปฏิกิริยาเคมีได้ชั่วคราวและสามารถใช้ในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น ต่างจากกระแสที่ใช้ทำไอออนโตโพรสิส นอกจากนี้วิธีการนี้ยังสามารถผลักดันหรือนำส่งยาที่มีขนาดใหญ่กว่าวิธีไอออนโตโพรสิส¹³ การใช้อิเล็กโทรโพรเซสในช่วงแรกเป็นการใช้เพื่อส่ง DNA เข้าสู่เซลล์ (DNA transfection) ซึ่งประยุกต์ใช้ในการวิจัยโดยใช้ยีนบำบัด (gene therapy) ต่อมาได้ทดลองรักษาโรคมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma โดยผลักดันยาที่ใช้ทำลายเซลล์มะเร็ง (cytotoxic drug) โดยใช้อิเล็กโทรโพรเซสควบคู่กับเคมีบำบัด (electrochemotherapy) ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษามากกว่าเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว¹⁴ นอกจากนี้ ยังมีงานวิจัยที่ใช้อิเล็กโทรโพรเซสร่วมกับให้ยา bleomycin ลงในเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกันนี้ และพบว่ามีผลในการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่ใช้ยาเพียงอย่างเดียว^{15,16} อย่างไรก็ตาม วิธีนำส่งยาแบบอิเล็กโทรโพรเซสนี้ยังไม่มีการนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาทางกายภาพบำบัด รวมทั้งการศึกษาถึงการใช้รูปแบบของกระแสไฟฟ้าที่ใช้ในการรักษาทางกายภาพบำบัดเพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการผลักดันยาและการเพิ่มการซึมผ่านของยาโดยใช้วิธีไอออนโตโพรสิส และอิเล็กโทรโพรเซส จึงจำเป็นต้องศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการผลักดันหรือนำส่งยาต่อการใช้รูปแบบของกระแสไฟฟ้าที่ใช้รักษาทางกายภาพบำบัดในทั้งสองรูปแบบ ทั้งนี้เพื่อเป็นข้อมูลในการศึกษาและพัฒนาารูปแบบของการใช้กระแสไฟฟ้าเพื่อการผลักดันยาและการนำส่งของยา รวมทั้งเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการศึกษาวิจัยเพื่อนำไปใช้ทางคลินิกต่อไป

วิธีการศึกษา

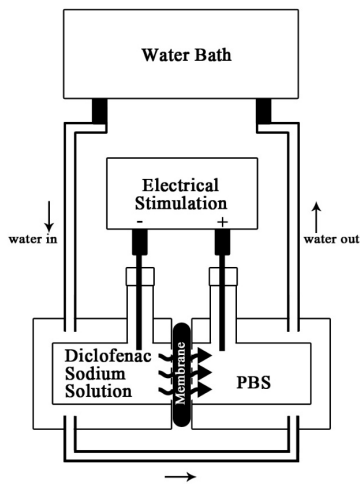
งานวิจัยชิ้นนี้ศึกษาความสามารถในการผลักดันยาจากรูปแบบของกระแสไฟฟ้าที่ใช้ในการรักษาทางกายภาพบำบัด 3 รูปแบบ คือ ไฟฟ้ากระแสตรงมีการไหลของกระแสต่อเนื่อง (continuous

galvanic current), ไฟฟ้ากระแสตรงสักระยะแบบมีช่วงพัก (high voltage pulsed current; HVPC) ที่ค่าความเข้มของกระแส 150 โวลต์, ไฟฟ้ากระแสตรงสักระยะแบบมีช่วงพักที่ค่าความเข้มของกระแส 500 โวลต์ รวมทั้งการทดลองควบคุมที่ไม่เปิดกระแสไฟฟ้าในการผลักดันยา (passive diffusion) เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ได้แก่ เครื่อง Endomed 482 (ENRAF-NONIUS, Rotterdam, Netherlands) เป็นเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าที่ใช้ในการรักษาทางกายภาพบำบัดและสามารถให้กำเนิดกระแสได้ทั้งชนิดของ Galvanic Current และ HVPC โดยกำหนดค่าความถี่ของการกระตุ้นในระดับสูงสุด (200 Hz) เพื่อศึกษาผลจากการกระตุ้นที่ความเข้มของกระแสในระดับที่แตกต่างกัน ส่วนการกระตุ้นโดยใช้รูปแบบกระแสตรงแบบ galvanic current นั้นจะใช้ค่าความเข้มของกระแสที่เทียบเท่ากับค่าความต่างศักย์เฉลี่ย (mean average voltage) ที่ได้จากการทำ HVPC ที่ค่าความต่างศักย์ 500 V เพื่อควบคุมปริมาณกระแสให้อยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกันและเป็นการเปรียบเทียบถึงความแตกต่างของรูปแบบของกระแสโดยตรง โดยความเข้มของกระแสที่เทียบเคียงกับ HVPC 500 V คือ 1.0 mA มีรายละเอียดการตั้งค่าพารามิเตอร์ในการศึกษาวิจัยดังนี้

- 1) Galvanic current, 1 mA (Galvanic)
- 2) High Voltage Pulsed Current, 150 V, 200 Hz (HVPC150)
- 3) High Voltage Pulsed Current, 500 V, 200 Hz (HVPC500)
- 4) Passive diffusion control (Passive)

ทำการศึกษาที่ช่วงระยะเวลา 5 และ 10 นาที โดยการศึกษาการผลักดันและการซึมผ่านของยานั้นใช้ Franz diffusion cell (PermeGear, Inc., Hellertown, PA) พื้นที่หน้าตัดของส่วนเมมเบรนที่ 1.77 ตารางเซนติเมตร โดยมีส่วนประกอบของระบบ Franz diffusion cell ดังแสดงในรูปที่ 1 เมมเบรนที่ใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้คือคราบงูทางมะพร้าว (*Elaphe Radiata*) ซึ่งมีคุณสมบัติใกล้เคียงกับชั้นผิวหนังส่วน stratum corneum ของมนุษย์ทั้งในส่วนของความหนาและองค์ประกอบของไขมัน^{17,18} สามารถใช้เป็นแบบจำลองของผิวหนังมนุษย์ในส่วนของ stratum corneum โดยสะดวกต่อการใช้เป็นแบบจำลอง และเป็นแบบจำลองที่ดีต่อการนำมาศึกษาวิจัยด้านการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง¹⁹ โดยเฉพาะอย่างยิ่งชั้นผิวหนังส่วน stratum corneum นี้ถือได้ว่าเป็นชั้นของผิวหนังที่เป็นอุปสรรคสำคัญต่อการซึมผ่านของยา²⁰ ในส่วนของ donor chamber เป็นส่วนที่มีการบรรจุยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้คือ sodium diclofenac (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) เป็นกลุ่มยา NSAID ที่มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบและมีการศึกษาถึงการใช้ร่วมกับการทำไอออนโตโพรสิสอย่างแพร่หลาย²¹⁻²⁵ sodium diclofenac มีสูตรโมเลกุล $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ มวลโมเลกุล 318.136²⁶ ความเข้มข้นของ sodium diclofenac ที่ใช้ในการวิจัยในครั้งนี้คือ 1 mg/ml ละลายใน phosphate buffered saline (PBS) (Oxoid Ltd., Hampshire, UK) ที่ค่า pH 7.3-7.4 ในส่วนของ receptor chamber นั้นบรรจุเฉพาะ PBS และนำสารจากส่วนนี้ไปวิเคราะห์ปริมาณยาที่ซึมผ่าน

ส่วนของเมมเบรน นอกจากนี้ระบบ Franz diffusion cell มีการควบคุมอุณหภูมิเพื่อจำลองระดับอุณหภูมิร่างกายมนุษย์ที่ 37 °C หลังจากนั้นวิเคราะห์ค่าความเข้มข้นของยาที่ถูกผลักดันผ่านมายัง receptor chamber ด้วยการวัดค่าการดูดกลืนแสง ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer เมื่อทำการทดลองที่เวลา 5 และ 10 นาที โดยใช้ความยาวคลื่นของแสง UV ที่ 276.6 nm²⁷ และนำมาเทียบค่าความเข้มข้นของสารที่ได้จากการสร้างกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (Standard curve)



รูปที่ 1 ส่วนประกอบและระบบการทำงานของ Franz diffusion cell ในการศึกษาวิจัยถึงความสามารถในการซึมผ่านของยา

กราฟความเข้มข้นมาตรฐานของยา Sodium Diclofenac

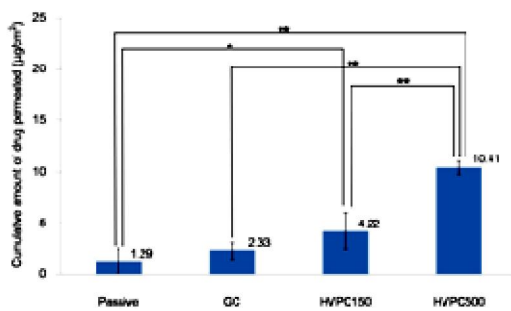
การสร้างกราฟความเข้มข้นมาตรฐานเพื่อใช้ในการคำนวณเปรียบเทียบค่าความเข้มข้นของ sodium diclofenac ที่ได้จากการทดลองในแต่ละครั้งทำโดยนำยามาละลายใน PBS ที่ค่าความเข้มข้น 5 ระดับคือ 5, 10, 20, 25 และ 30 µg/ml หลังจากนั้นนำยาที่ระดับความเข้มข้นเหล่านี้มาวัดค่าการดูดกลืนแสงโดยเครื่อง UV Spectrophotometer จากนั้นนำค่าที่ได้จัดทำเป็นกราฟความเข้มข้นมาตรฐานในการคำนวณกลับหาค่าความเข้มข้นที่แท้จริงของสาร จากการทำการกราฟความเข้มข้นมาตรฐานนำไปสู่สมการความชันดังนี้ $y = 0.0339x + 0.0096$ โดยค่า y คือค่าการดูดกลืนแสงที่วัดได้ x คือค่าความเข้มข้นของสาร โดยกราฟความเข้มข้นมาตรฐานนี้มีค่าสัมประสิทธิ์ของการตัดสินใจที่ $R^2 = 0.9994$

การวิเคราะห์ผลทางสถิติ

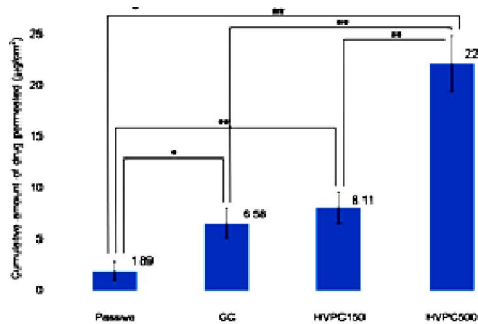
รูปแบบสถิติที่นำมาวิเคราะห์ในงานวิจัยชิ้นนี้คือ 2-way ANOVA mixed model ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณการซึมผ่านของยาจากการใช้กระแสไฟฟ้า 3 รูปแบบได้แก่ GC, HVPC150, HVPC500 และการซึมผ่านของยาโดยไม่ใช้กระแสไฟฟ้า นอกจากนี้ วิเคราะห์ค่าเฉลี่ยความแตกต่างของปริมาณยาในช่วงเวลาที่ 5 และ 10 นาทีในแต่ละรูปแบบของกระแสไฟฟ้าโดยใช้สถิติ paired t-test

เมื่อเปรียบเทียบผลของการศึกษาในรูปแบบต่างๆ ของการทดลองที่ 5 นาทีดังแสดงในรูปที่ 2 พบว่าผลของการผลักดันยาที่เกิดจากการใช้ไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงในระดับความต่างศักย์ที่ 500 โวลต์ (HVPC500) สามารถส่งผลให้มีปริมาณยาที่ซึมผ่านต่อพื้นที่ 1 ตารางเซนติเมตรในระดับสูงที่สุดคือ $10.41 \pm 0.63 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับทุกรูปแบบของการใช้กระแสไฟฟ้า โดยที่การใช้ไฟฟ้ากระแสตรง (GC) มีปริมาณของยาที่ $2.33 \pm 0.84 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ และการไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงในระดับความต่างศักย์ที่ 150 โวลต์ (HVPC150) มีปริมาณของยาที่ $4.22 \pm 1.79 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ รวมทั้งการเกิดการซึมผ่านของยาโดยไม่ใช้กระแสไฟฟ้า (passive) ที่ปริมาณ $1.29 \pm 1.17 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ อย่างไรก็ตาม แม้ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงในระดับความต่างศักย์ที่ 150 โวลต์ และการใช้ไฟฟ้ากระแสตรง หากแต่พบว่าการใช้ไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงที่ 150 โวลต์นั้นมีความแตกต่างจากการไม่ใช้กระแสไฟฟ้าอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ในขณะที่การใช้ไฟฟ้ากระแสตรงนั้นไม่แตกต่างจากการไม่ใช้กระแสไฟฟ้าแต่อย่างใดภายในระยะเวลา 5 นาที แสดงให้เห็นถึงผลของการเร่งปริมาณการซึมผ่านของยาด้วยไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงในระดับของความเข้มข้นของกระแสต่ำนั้นยังคงมีประสิทธิภาพในการผลักดันยาได้ดีกว่าการซึมผ่านของยาตามปกติ ในขณะที่การใช้ไอออนโตโฟเรซิสนั้นให้ผลที่ไม่แตกต่างจากการซึมผ่านของยาตามปกติ เมื่อเปรียบเทียบผลของการศึกษาในรูปแบบต่าง ๆ ของการทดลองที่ระยะเวลา 10 นาที ดังแสดงในรูปที่ 3 พบว่าผลของการซึมผ่านของยาที่เกิดจากการใช้ไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงในระดับความต่างศักย์ที่ 500 โวลต์ ยังคงสามารถส่งผลให้เกิดปริมาณการซึมผ่านของยาในระดับสูงสุดคือ $22.19 \pm 2.78 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ทั้งนี้ยังคงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) กับทุกรูปแบบการทดลอง เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ใช้ไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงในระดับความต่างศักย์ที่ 150 โวลต์กับกลุ่มที่ใช้ไฟฟ้ากระแสตรงนั้นยังคงไม่พบความแตกต่างกัน โดยมีความสามารถในการผลักดันยาที่ $8.11 \pm 1.49 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ และ $6.58 \pm 1.48 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ในระยะเวลาที่เพิ่มขึ้นนั้นการใช้ไฟฟ้ากระแสตรงส่งผลให้เกิดความสามารถในการผลักดันยาที่เพิ่มขึ้นและมีความแตกต่างจากการไม่ใช้กระแสไฟฟ้า ($1.89 \pm 0.95 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นของกระแสไฟตรงที่ใช้ในการศึกษาวิจัยชิ้นนี้ที่ระดับ 1 mA นั้น ทำการเฉลี่ยกับพื้นที่หน้าตัดของคราบงูที่อยู่ในระบบของ Franz diffusion cell ที่ใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้คือ 1.77 cm^2 จะมีค่าเฉลี่ยของกระแสต่อพื้นที่คือ $0.56 \text{ mA}/\text{cm}^2$ ซึ่งใกล้เคียงกับค่าความเข้มข้นของกระแสต่อพื้นที่ที่ใช้จริงทางคลินิก เมื่อผลักดันยาโดยใช้กระบวนกรไอออนโตโฟเรซิสโดยใช้ขั้วลบเป็นขั้วกระตุ้น²⁸

ในส่วนไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงนั้นค่าความเข้มของกระแสที่ใช้ในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ที่ระดับความต่างศักย์ที่ 500 โวลต์นั้นถือได้ว่าเป็นค่าของกระแสที่ระดับความเข้มสูงสุดที่เครื่องสามารถให้กำเนิดกระแสได้ ประกอบกับความถี่ในการกระตุ้นที่ 200 Hz ด้วยแล้วนั้นจะเป็นการตั้งรูปแบบของกระแสที่สามารถทำให้เกิดการหดตัวอย่างรุนแรงของกล้ามเนื้อได้หากวางขั้วกระตุ้นไว้เหนือต่อส่วนที่เป็นกล้ามเนื้อหรือในตำแหน่งที่รวมจุดประสานประสาทและกล้ามเนื้อ (motor point) อย่างไรก็ตามเมื่อลดระดับความเข้มของไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงลงที่ระดับความต่างศักย์ 150 โวลต์ที่เป็นค่าโดยประมาณของความเข้มของกระแสที่อยู่ในระดับใกล้เคียงกับระดับความเข้มของกระแสไฟฟ้าต่ำสุดที่สามารถกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหดตัวได้ (motor threshold)²⁹ นั้น ยังคงแสดงถึงความสามารถในการนำส่งยาที่ใกล้เคียงกับการใช้กระแสไฟฟ้าตรง

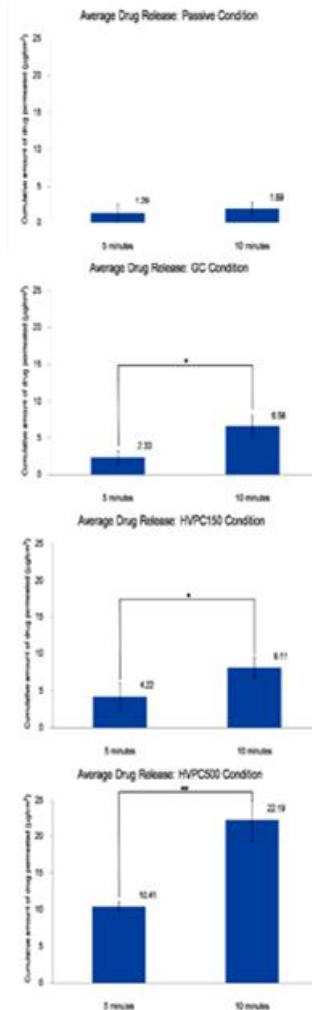


รูปที่ 2 ปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากผลของรูปแบบกระแสไฟฟ้าชนิดต่าง ๆ ที่ 5 นาที (*แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05, **แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.001)



รูปที่ 3 ปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากผลของรูปแบบกระแสไฟฟ้าชนิดต่าง ๆ ที่ 10 นาที (*แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05, **แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.001)

เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของความสามารถในการซึมผ่านของยาในช่วงเวลา 5 และ 10 นาทีในรูปแบบต่าง ๆ ของการใช้กระแสไฟฟ้านั้นพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกรูปแบบ ยกเว้นในการซึมผ่านของยาโดยไม่ใช้กระแสไฟฟ้านั้นพบเมื่อเวลาผ่านไป 10 นาทีปริมาณของยาที่ซึมผ่านเมมเบรนนั้นพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลา 5 นาที แสดงให้เห็นความสามารถในการผลักดันยาของการใช้กระแสไฟฟ้าในรูปแบบต่าง ๆ (รูปที่ 4)



ภาพที่ 4 ปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากผลของรูปแบบกระแสไฟฟ้าชนิดต่าง ๆ เปรียบเทียบที่ 5 นาทีและ 10 นาที (*แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05, **แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.001)

กล่าวคือเวลาเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญในการนำส่งหรือผลักดันยาผ่านส่วนของเนื้อเยื่อ ถึงแม้ว่าการใช้กระแสไฟตรงในการผลักดันยาชนิดต่าง ๆ ด้วยกระบวนการไอออนโตโฟเรซิสนั้นมีหลักฐานการวิจัยถึงประสิทธิภาพในการผลักดันยาเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาทาภายนอกตามปกติ²¹ และหลักฐานการวิจัยทางคลินิกที่ยืนยันผลของประสิทธิภาพของการใช้กระแสไฟตรงแล้วนั้น ผลจากการศึกษาวิจัยชิ้นนี้แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของการใช้ไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงในการนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพสูงกว่า มีความรู้สึกสบายในการกระตุ้นและไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาเคมีได้ชั่วซึ่งส่งผลให้เกิดการระคายเคืองลดลงเนื่องจากผลของกระแสไฟ²¹ นอกจากนี้ยังสามารถทำการรักษาในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาหรือการผลักดันยาให้ได้ปริมาณที่เหมาะสมทางเภสัชพลศาสตร์

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนเท่าของความสามารถในการผลักดันยาในรูปแบบกระแสไฟฟ้าต่าง ๆ เทียบกับการซึมผ่านของยาโดยไม่ใช้กระแสไฟฟ้าที่ระยะเวลา 5 นาที โดยรูปแบบกระแสไฟฟ้า

GC, HVPC150 และ HVPC500 มีความสามารถในการผลักดันยาที่สูงกว่าการซึมผ่านของยาโดยไม่ใช้กระแสไฟฟ้าที่ประมาณ 2, 3 และ 8 เท่าตามลำดับ ส่วนที่ระยะเวลา 10 นาที มีค่าที่ประมาณ 3, 4 และ 12 เท่า ตามลำดับ จากผลการศึกษาวิจัยของกลุ่มผู้ทดลองในครั้งนี้อย่างยิ่งยวดได้ว่าเป็นงานวิจัยที่นำไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงที่ใช้ในการรักษาทางกายภาพบำบัดมาใช้ในการศึกษาความสามารถในการนำส่งของยาเปรียบเทียบกับกระแสไฟตรงที่เป็นชนิดของกระแสที่นิยมใช้แบบวิธีดั้งเดิมทางคลินิก (conventional treatment method) ในการทำการรักษาด้วยกระบวนการไอออนโตโพลีเรซิส ผลการวิจัยครั้งนี้พบว่าการใช้ไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงในระดับที่มีค่าเฉลี่ยของความต่างศักย์ที่ใกล้เคียงกับค่าเฉลี่ยความต่างศักย์ของกระแสในรูปแบบกระแสไฟฟ้าตรงเพื่อเป็นการควบคุมปริมาณของกระแสให้อยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกันนั้นพบว่าไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงสามารถเร่งให้เกิดการซึมผ่านของยา sodium diclofenac ได้สูงกว่าการไม่ใช้กระแสไฟฟ้าถึง 12 เท่า ในช่วงเวลาที่ใช้ในการกระตุ้นที่ 10 นาที

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงที่ใช้ในการรักษาทางกายภาพบำบัดสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาผ่านเข้าสู่ผิวหนังในทางคลินิกได้เช่นเดียวกับวิธีในการนำส่งยาแบบใหม่ด้วยกระบวนการของอิเล็กโทรโพรเซสชัน ทั้งนี้งานวิจัยซึ่งอธิบายถึงความสามารถเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์และทำให้เกิดทางผ่านของสารน้ำ (aqueous pathways) ส่งผลให้เกิดการยอมให้สารผ่านเข้าเซลล์ได้ดีขึ้น¹⁰ ซึ่งสอดคล้องกับผลของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยในครั้งนี้เป็นเพียงการเปรียบเทียบความสามารถในการนำส่งยาด้วยกระบวนการอิเล็กโทรโพรเซสชัน โดยใช้ไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูงเปรียบเทียบกับผลการผลักดันยาด้วยกระบวนการไอออนโตโพลีเรซิสโดยใช้กระแสไฟฟ้าตรงผ่านแบบจำลองของเนื้อเยื่อชั้น stratum corneum โดยใช้คราบงู³⁰ ซึ่งถือว่าเป็นอุปสรรคสำคัญต่อการเกิดการซึมผ่านของยา

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาพบว่า การนำส่งยาด้วยไฟฟ้ากระแสตรงศักย์สูง (150 โวลต์ และ 500 โวลต์) สามารถเพิ่มปริมาณการซึมผ่านของยาผ่านคราบงูได้มากกว่ากระแสไฟตรงและแบบไม่เปิดกระแสไฟอย่างมีนัยสำคัญทั้งในเวลา 5 นาทีและ 10 นาที การศึกษาวิจัยขั้นนี้สามารถใช้เป็นข้อมูลในการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนารูปแบบในการรักษาเพื่อการผลักดันยาผ่านผิวหนังโดยใช้กระแสไฟฟ้าในทางคลินิก และยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในแบบจำลองของผิวหนังที่ใกล้เคียงกับผิวหนังมนุษย์และมีองค์ประกอบของเนื้อเยื่อผิวหนังในชั้นอื่น ๆ ที่ครบถ้วน รวมทั้งการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่แสดงให้เห็นถึงการเลือกรูปแบบของพารามิเตอร์ที่ใช้ในการกระตุ้นที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย เพื่อที่จะนำข้อมูลนั้นมาประยุกต์ใช้จริงทางคลินิกได้ในอนาคตต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่อนุเคราะห์เครื่องมือและสถานที่ในการวิจัย และ ภาว.ดร.พรทิพา เอี่ยมสำอาง อาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒในการให้คำปรึกษา ขอขอบคุณนางสาวบุญราศรี สีเลี้ยง นายพีรณัฐ วิเลิศ และนายธนาคาร วัฒนสมบัติ นิสิตสาขาวิศวกรรมชีวการแพทย์ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในการตรวจวัดค่าเฉลี่ยความต่างศักย์ของกระแส ขอขอบคุณ สพ.ญ.ดร.ลาวัลย์ จันทร์โฮม หัวหน้าสวนงู สถานเสาวภา สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร ที่อนุเคราะห์คราบงูเพื่อเป็นแบบจำลองของการศึกษาในครั้งนี

References

- Djabri A, Guy RH, Delgado-Charro MB. Transdermal iontophoresis of ranitidine: an opportunity in paediatric drug therapy. *Int J Pharm* 2012; 435(1):27-32.
- Puissant C, Abraham P, Durand S, et al. Assessment of endothelial function by acetylcholine iontophoresis: Impact of inter-electrode distance and electrical cutaneous resistance. *Microvasc Res* 2014; 93:114-118.
- Delgado-Charro MB, Guy RH. Effective use of transdermal drug delivery in children. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;2013(11):014.
- Costello CT, Jeske AH. Iontophoresis: applications in transdermal medication delivery. *Phys Ther* 1995;75(6):554-563.
- Low J, Reed A. Electrotherapy explained principles and practice. Butterworth Heinemann, 1994: pp. 39-71.
- Gurcay E, Unlu E, Gurcay AG, Tuncay R, Cakci A. Assessment of phonophoresis and iontophoresis in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int* 2012;32(3): 717-722.
- Lake DA, Wofford NH. Effect of therapeutic modalities on patients with patellofemoral pain syndrome: a systematic review. *Sports Health* 2011;3(2):182-189.
- Bisset L, Coombes B, Vicenzino B. Tennis elbow. *Clin Evid (Online)* 2011;pii:1117.
- Banga AK, Bose S, Ghosh TK. Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts. *Int J Pharm* 1999;179(1):1-19.
- Prausnitz MR, Lee CS, Liu CH, et al. Transdermal transport efficiency during skin electroporation and iontophoresis. *J Control Release* 1996; 38(2-3):205-217.
- Denet AR, Vanbever R, Preat V. Skin electroporation for transdermal and topical delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56(5):659-674.
- Wang S, Kara M, Krishnan TR. Transdermal delivery of cyclosporin-A using electroporation. *J Control Release* 1998;50(1-3):61-70.
- Dev SB, Rabussay DP, Wiedera G, Hofmann GA. Medical applications of electroporation. *Plasma Science, IEEE Transactions* 2000;28(1): 206-223.
- Matsubara H, Maeda T, Gunji Y, et al. Combinatory anti-tumor effects of electroporation-mediated chemotherapy and wild-type p53 gene transfer to human esophageal cancer cells. *Int J Oncol* 2001;18(4):825-829.

15. Byrne CM, Thompson JF, Johnston H, et al. Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res* 2005;15(1):45-51.
16. Gotthelf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Rev* 2003;29(5):371-387.
17. Ngawhirunpat T, Panomsuk S, Opanasopit P, Rojanarata T, Hatanaka T. Comparison of the percutaneous absorption of hydrophilic and lipophilic compounds in shed snake skin and human skin. *Pharmazie* 2006;61(4):331-335.
18. Rigg PC, Barry BW. Shed snake skin and hairless mouse skin as model membranes for human skin during permeation studies. *J Invest Dermatol* 1990;94(2):235-240.
19. Itoh T, Xia J, Magavi R, Nishihata T, Rytting JH. Use of shed snake skin as a model membrane for in vitro percutaneous penetration studies: comparison with human skin. *Pharm Res* 1990;7(10):1042-1047.
20. Parhi R, Suresh P, Patnaik S. Physical means of stratum corneum barrier manipulation to enhance transdermal drug delivery. *Curr Drug Deliv* 2014. online publication. doi: 10.2174/1567201811666140515145329
21. Kasha PC, Anderson CR, Morris RL, Sembrowich WL, Chaturvedula A, Banga AK. Subcutaneous concentrations following topical iontophoretic delivery of diclofenac. *Drug Discov Ther* 2012;6(5):256-262.
22. Dohnert MB, Venancio M, Possato JC, et al. Gold nanoparticles and diclofenac diethylammonium administered by iontophoresis reduce inflammatory cytokines expression in Achilles tendinitis. *Int J Nanomed* 2012;7:1651-1657.
23. Kigasawa K, Kajimoto K, Watanabe M, Kanamura K, Saito A, Kogure K. In vivo transdermal delivery of diclofenac by ion-exchange iontophoresis with geraniol. *Biol Pharm Bull* 2009;32(4):684-687.
24. Fang JY, Wang RJ, Huang YB, Wu PC, Tsai YH. Influence of electrical and chemical factors on transdermal iontophoretic delivery of three diclofenac salts. *Biol Pharm Bull* 2001;24(4):390-394.
25. Demirtas RN, Oner C. The treatment of lateral epicondylitis by iontophoresis of sodium salicylate and sodium diclofenac. *Clin Rehabil* 1998;12(1):23-29.
26. Bertram G, Katzung M P. Basic & clinical pharmacology. McGraw Hill, 2001: pp. 635-658.
27. Sengar MR, Gandhi SV, Patil UP, Rajmane VS. Simultaneous determination of diclofenac sodium and thiocolchicoside in fixed dose combination by spectrophotometry. *Asian J Pharm Clin Res* 2010;3(2): 89-91.
28. Cameron M. Physical agents in rehabilitation. Saunders, 2012: pp. 267-280.
29. Ward AR, Robertson VJ. Variation in motor threshold with frequency using kHz frequency alternating current. *Muscle Nerve* 2001;24(10): 1303-1311.
30. Takahashi K TS, Katagi T, Rytting JH, Nishihata T, Mizuno N. Percutaneous permeation of basic compounds through shed snake skin as a model membrane. *J Pharm Pharmacol* 1993;45(10):882-886.

Editorial note
 Manuscript received in original form on October 20, 2014;
 accepted in final form on December 16, 2014