



วารสาร ไทยไกลซ์ฉบับพิเศษ

ปีที่ 3 ฉบับเดือนตุลาคม 2549 (หน้า 201-212)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาด้านเภสัชศาสตร์



## 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. อธิบายความหมายของระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยการใช้คลื่นเหนือเสียง รวมถึงหลักการและส่วนประกอบหลักของระบบ
2. อธิบายปัจจัยที่มีผลต่อการนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยวิธีดังกล่าว
3. อธิบายประโยชน์และข้อจำกัดของระบบนำส่งยาแบบฉบับนี้ รวมทั้งเสนอตัวอย่างการประยุกต์ใช้

### บทคัดย่อ

ในการพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังจำเป็นต้องผ่านข้อจำกัดประการสำคัญคือการที่สารหรือยาไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้เองโดยเฉพาะผิวหนังชั้นนอกสุดของร่างกาย โซโนโฟเรซิสเป็นระบบที่ใช้คลื่นเหนือเสียงช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนัง บทความนี้กล่าวถึงคุณสมบัติทางฟิสิกส์ ผลทางชีววิทยารวมถึงผลต่อผิวหนังของคลื่นเหนือเสียง การประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาผ่านผิวหนังและติดตามระดับสารในเลือด ซึ่งได้ผลเป็นที่น่าพอใจโดยเฉพาะกับสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ มีการเสริมฤทธิ์กันระหว่างคลื่นเหนือเสียงกับวิธีช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังอื่นๆ เช่น สารเคมี ไอออนโทโฟเรซิส และอิเล็กโทรโพรเซชัน อย่างไรก็ตามกลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของคลื่นเหนือเสียงยังไม่เป็นที่แน่ชัด และยังต้องการข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยเพิ่ม

### คำสำคัญ

โซโนโฟเรซิส ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง คลื่นเหนือเสียง

## บทนำ

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกายมนุษย์ มีหน้าที่ปกป้องอวัยวะภายในจากสิ่งแวดล้อมภายนอกและรักษาสมดุลย์ภายในร่างกาย ผิวหนังแบ่งออกเป็น 2 ชั้นใหญ่ ๆ ได้แก่ หนังกำพร้า (epidermis) และหนังแท้ (dermis) ได้หนังแท้มีชั้นไขมันและชั้นกล้ามเนื้อ หนังกำพร้ายังแบ่งย่อยได้เป็น 5 ชั้น ชั้นล่างสุดที่ติดกับหนังแท้เป็นชั้นที่มีชีวิตประกอบด้วยเซลล์ที่มีการแบ่งตัวแล้วเจริญขึ้นทดแทนเซลล์ในชั้นนอกๆ ขณะที่เซลล์หนังกำพร้าเจริญเติบโตจะมีการเปลี่ยนรูปร่างและสร้างสารต่าง ๆ ออกมา เพื่อทำหน้าที่ปกป้องอวัยวะที่อยู่ต่ำลงไป เช่น สร้างสารที่เป็นไขมันมาแทรกอยู่ตามช่องระหว่างเซลล์ เมื่อมาถึงชั้นนอกสุดที่เรียกว่าชั้นสตราทัมคอร์เนียม (stratum corneum, SC) เซลล์จะหมดอายุลง ไม่มีขบวนการสร้างและสลายสารอีกต่อไป เซลล์มีลักษณะแบนอัดกันแน่น โดยมีเคราติน (keratin) เป็นส่วนประกอบหลักทำให้สารเคมีต่าง ๆ ซึมผ่านชั้นนี้ได้ยากยิ่ง ส่วนเยื่อหุ้มเซลล์ที่สลายตัวก่อให้เกิดช่องว่างระหว่างเซลล์ที่มีลักษณะเป็นชั้นของไขมันสลับกับชั้นน้ำ (lamellar structure) ส่วนของไขมันเหล่านี้แทรกซึมปิดกั้นการระเหยของน้ำจากผิว การแทรกซึมของสารต่าง ๆ 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

ในการพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังจำเป็นต้องเอาชนะข้อจำกัดที่สำคัญ คือ การที่สารหรือยาไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้เอง โดยเฉพาะผิวหนังชั้นนอกสุด (SC) จึงมีการคิดวิธีการต่าง ๆ เพื่อช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (penetration enhancer) เช่น การใช้สารเคมีช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (chemical enhancer) การใช้สนามแม่เหล็กนำส่งยา (magnetophoresis) การใช้กระแสไฟฟ้าช่วยนำส่งยา การใช้คลื่นเหนือเสียงช่วยนำส่งยา หรือการหลีกเลี่ยงชั้น SC เช่น การลอกชั้น SC ออกก่อนให้ยา (tape stripping) การฉีดสารเข้าใต้ผิวหนังด้วย jet injector การใช้แผงเข็มเล็ก ๆ (microneedle array) ช่วยนำส่งยา เป็นต้น

## โซโนโฟเรซิส (Sonophoresis)<sup>(1-5)</sup>

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

การใช้คลื่นเหนือเสียงในการรักษาโรคเริ่มต้นเมื่อปี ค.ศ. 1954 โดย Fellingner และ Schmid รายงานว่าสามารถใช้คลื่นเหนือเสียงร่วมกับยาซีมีน 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 คลื่นเสียงส่วนหนึ่งจะถูกสะท้อนจากตัวกลางอีกส่วนหนึ่งแพร่เข้าไปในตัวกลาง 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 การดูด

ไขมัน การรักษามะเร็ง การขูดหิน 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% หากคลื่นเสียงที่มากกระทบทำมุมตรงกับตัวกลาง ดังนั้นจึงต้องระวังไม่ให้มีฟองอากาศอยู่ในตัวกลาง

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

ตารางที่ 1 ค่า acoustic impedance และค่า absorption coefficient ของสารต่างๆ<sup>(3)</sup>

Material	Acoustic Impedance, Z ( $\text{kg/m}^2/\text{s}$ )	Absorption Coefficient ( $\alpha$ ) at 1 MHz ( $\text{cm}^{-1}$ )
Water	$1.5 \times 10^6$	0.0006
Blood	$1.6 \times 10^6$	0.028
Bone	$6.3 \times 10^6$	3.22
Skin	$1.6 \times 10^6$	0.62
Fatty tissue	$1.54 \times 10^6$	0.14
Muscle	$1.6 \times 10^6$	0.76
Air	$0.0004 \times 10^6$	2.76

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

### ผลทางชีววิทยาของคลื่นเหนือเสียง<sup>(2,3)</sup>

1. ทำให้เกิดความร้อน (thermal effects) เมื่อตัวกลางดูดกลืนคลื่นเหนือเสียงไว้ อุณหภูมิของตัวกลางจะเพิ่มขึ้น อุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นแปรผันตามค่าสัมประสิทธิ์การดูดกลืน ( $\alpha$ ) เช่น กระจกจะร้อนขึ้นมากกว่ากล้ามเนื้อ เนื่องจากกระจกมีค่า  $\alpha$  สูงกว่ากล้ามเนื้อ ค่า  $\alpha$  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<sup>(2, 5-9)</sup>

มีการศึกษาทางมิถุนวิทยา (histology) ของผิวหนังสัตว์ที่ได้รับคลื่นเหนือเสียงภายใต้สภาวะต่างๆ เช่น ความถี่สูง ความถี่ต่ำ และความเข้มต่างๆ ตัวอย่างการศึกษา<sup>(5-9)</sup> เช่น การทดสอบกับผิวของ hairless rat ที่ 1 MHz, 2 W/cm<sup>2</sup> การทดสอบกับผิวของกระต่ายที่ 105 kHz, 5000 Pascal รวมทั้งการทดสอบกับผิว hairless mice และผิวของมนุษย์ที่ 20 kHz, 12.5-22.5 mW/cm<sup>2</sup> ไม่พบความเสียหายต่อผิวหนัง ยกเว้นการทดลองของ Yamashita และคณะ<sup>(8)</sup> ซึ่งใช้คลื่นเหนือเสียง ที่ 48 kHz, 0.5 W/cm<sup>2</sup> พบว่าผิวหนังชั้นนอกสุดของ SC หลุดไปและเกิดรูขึ้นในผิวหนังของ hairless mice ขณะที่เซลล์ keratinocytes รอบรูซึมของผิวหนังมนุษย์หลุดไปบ้าง ทั้งนี้คิดว่าเป็นผลมาจาก cavitation เป็นส่วนใหญ่ ส่วนการทดลองอื่นที่ใช้ผิวหนัง hairless mice และมนุษย์เช่นกัน แต่ใช้คลื่นเสียงความถี่ต่ำและความเข้มต่ำ (20 kHz, < 2.5 W/cm<sup>2</sup>) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงเมื่อศึกษาทางมิถุนวิทยา และ transmission electron microscopy จึงสรุปว่าผลของคลื่นเหนือเสียงต่อผิวหนังเกิดจากปัจจัยเกี่ยวกับคลื่นเสียงที่ใช้ทดลอง ได้แก่ ระยะเวลาที่ใช้ ความถี่ และความเข้ม

การประยุกต์ใช้คลื่นเหนือเสียงในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง<sup>(2, 10-12)</sup>

จากเดิมที่มีการใช้คลื่นเหนือเสียงในการวินิจฉัยโรค การรักษาการบาดเจ็บของเนื้อเยื่ออ่อนและการบาดเจ็บทางกีฬา มีการประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษาโดยใช้คลื่นเหนือเสียงความถี่ในช่วง 20 kHz – 16 MHz โดยในระยะแรกนิยมใช้ therapeutic ultrasound ในช่วงความถี่ 0.75-3 MHz และช่วงความเข้ม 0-2.4 W/cm<sup>2</sup> ทั้งนี้เพื่อป้องกันปัญหาความไม่ปลอดภัยต่อเนื้อเยื่อ พบว่า โดยทั่วไปสามารถเพิ่มการนำส่งยาได้ประมาณ 10 เท่า<sup>(12)</sup> ซึ่งน่าจะเพียงพอต่อการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง (ผลการรักษาเฉพาะที่) ของยาบางชนิด เช่น hydrocortisone แต่ไม่เพียงพอสำหรับการนำส่งยาเข้าสู่กระแสโลหิตของยาส่วนใหญ่ มีผู้ทดลองใช้คลื่นเหนือเสียงช่วงความถี่สูงนำส่ง salicylic acid และ lanthanum tracers ผ่านผิวหนัง hairless rat ในร่างกาย (in vivo) พบว่าเพิ่มการนำส่งยาได้แต่ให้ผลไม่แตกต่างกับการเพิ่มการนำส่งยาด้วยคลื่นเหนือเสียงในช่วงความถี่ปานกลางอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(10, 11)</sup>

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

ยาที่ใช้ศึกษาการเพิ่มการนำส่งผ่านผิวหนังมีทั้งชนิดที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก เช่น salicylic acid, hydrocortisone และโปรตีนขนาดโมเลกุลใหญ่ เช่น อินซูลิน, gamma-interferon และ erythropoietin เป็นต้น การศึกษาของ Mitragotri และคณะ<sup>(6)</sup> พบว่าเมื่อใช้คลื่นเหนือเสียงในช่วงความถี่ต่ำ (20 kHz, 225 mW/cm<sup>2</sup>, 100 ms pulse ทุกวินาที) ช่วยนำส่งอินซูลินใน hairless rat ที่เป็นเบาหวานสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดลงจาก 400 เป็น 200 mg/dL ใน 30 นาที และการศึกษาของ Lee และคณะ<sup>(16)</sup> แสดงว่าสามารถนำส่งอินซูลินในระดับที่ให้ผลการรักษาได้ แม้จะลดระยะเวลาที่สัมผัสกับคลื่นเหนือเสียง

ในการศึกษาในระยะแรกๆ จะให้คลื่นเหนือเสียงไปพร้อมกับยาเพื่อเพิ่มการนำส่งยาโดยผลของ convective flow แต่การศึกษาในระยะหลัง พบว่าสามารถให้คลื่นเหนือเสียงเป็นช่วงเวลาสั้นๆ เช่น 2 นาทีเพียงครั้งเดียวก็สามารถเพิ่มการนำส่งสาร mannitol (ขนาดโมเลกุล 180) และ inulin (ขนาดโมเลกุล 5000) ผ่านผิวหนังได้<sup>(17)</sup> ซึ่งผู้วิจัยได้คำนวณและทำนายว่าจะสามารถใช้วิธีนี้ให้นำส่งอินซูลินซึ่งมีขนาดโมเลกุลใกล้เคียงกับ inulin ให้ได้ประมาณ 1 U/h ในรูปแบบแผ่นแปะพื้นที่ 10 cm<sup>2</sup> ที่มีสารละลายอินซูลินเข้มข้น 500 U/mL และยังสามารถเพิ่มขนาดยาได้โดยให้คลื่นเหนือเสียงที่ความเข้มต่ำเพิ่มเข้าไปในระหว่างนำส่งยาเพื่อปรับอัตราการนำส่งยา

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

### การประยุกต์ใช้คลื่นเหนือเสียงในการติดตามระดับสารในเลือด<sup>(2, 19-21)</sup>

มีการพยายามใช้วิธีการที่สะดวก ไม่เจ็บปวด และมีการล่วงล้ำเข้าร่างกายน้อยที่สุด เพื่อวัดระดับสารในเลือด โดยเฉพาะกลูโคส หลักการคือใช้คลื่นเหนือเสียงเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง ทำให้เกิดกลูโคสจากผิวหนังในปริมาณมากพอที่จะนำไปวิเคราะห์ได้ มีการทดสอบกับอาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 พบว่าหลังจากการให้คลื่นเหนือเสียงเพียงหนึ่งครั้ง เป็นเวลาน้อยกว่า 2 นาที ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของกลูโคสเพิ่มขึ้น และคงอยู่นานประมาณ 15 ชั่วโมง จากนั้นจึงลดลงกลับสู่ระดับปกติภายใน 24 ชั่วโมง ผลการวิเคราะห์ปริมาณกลูโคสที่ได้พบว่ามีความสัมพันธ์ดีกับระดับกลูโคสในเลือด แต่เนื่องจากมีความแปรปรวนเมื่อทดสอบที่ต่างบริเวณของร่างกายและต่างคนใช้ (site-to-site and patient-to-patient variation) จึงต้องมีการทำ calibration เทียบ transdermal flux กับตัวอย่างเลือดหนึ่งตัวอย่างก่อน แล้วจึงใช้วิธีนี้ทำนายค่าระดับกลูโคสในเลือดในตัวอย่างต่อไปได้ ในแง่ความปลอดภัยนั้น ไม่พบความระคายเคืองหรือความเสียหายต่อผิวหนังเมื่อสำรวจด้วยตาเปล่า อย่างไรก็ตาม ยังต้องการข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยเพิ่มเติม ระหว่างนี้ผู้ทดลองกำลังปรับปรุงในหลายด้านเพื่อเพิ่มความไวและความถูกต้อง พร้อมทั้งลดความแปรปรวนของวิธีการ

### กลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของคลื่นเหนือเสียง<sup>(2, 3)</sup>

แม้ว่าจะมีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของคลื่นเหนือเสียงเป็นจำนวนมากและได้ศึกษามาเป็นเวลานานกว่า 20 ปีแล้ว ก็ยังไม่สามารถระบุหรือเข้าใจกลไกที่แท้จริงได้ สมมติฐานที่มีการนำเสนอได้แก่ cavitation, convective flow, ผลของความร้อน และผลเชิงกล โดยที่ cavitation ก่อให้เกิดการเสียดสีของการจัดเรียงตัวของไขมันในชั้น SC ส่งผลให้น้ำที่นำส่งจำนวนมากซึมผ่านบริเวณที่ไขมันเสียดสีได้ และอาจก่อให้เกิดช่องว่างนี้ภายในไขมันที่อยู่ระหว่างเซลล์ไขมันที่อยู่ในชั้น SC และสารที่นำส่งซึมผ่านช่องทางนี้ได้ กลไกที่เป็นไปได้ที่มีผลจากหลายการทดลองสนับสนุน คือ คลื่นเหนือเสียงอาจทำปฏิกิริยากับไขมันโครงสร้างที่อยู่ในช่องว่างระหว่างเซลล์ชั้น SC ซึ่งกลไกนี้คล้ายกับสมมติฐานของกลไกการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังโดยใช้สารเคมีในแง่การทำให้โครงสร้างไขมันเสียดสี นอกจากนั้นกลไกอื่น ๆ อาจเกิดจากการสั่นสะเทือนของคลื่นเสียง ทำให้เพิ่มการซึมผ่านทางรูขุมขน (transfollicular) และผ่านทางเซลล์ผิวหนังกำพวด (transepidermal) การทดลองระยะหลังๆ ชี้ให้เห็นว่า cavitation มีส่วนสำคัญและมีการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์มาอธิบายและทำนายอัตราการเพิ่มการนำส่งยาหลายชนิด ในหลายสภาวะ

### ผลการเสริมฤทธิ์กัน (synergistic effect) ของคลื่นเหนือเสียงกับวิธีอื่น ๆ

คลื่นเหนือเสียงอาจเพิ่มการนำส่งสารผ่านผิวหนัง โดยเห็นยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง และการขนส่งโดยใช้พลังงาน (active transport) ในผิวหนัง มีรายงานเกี่ยวกับการเสริมฤทธิ์ของคลื่นเหนือเสียงกับวิธีการอื่นที่เพิ่มการนำส่งสารผ่านผิวหนัง เช่น การใช้สารเคมี ไอออนโทโพรซิส และอิเล็กโทรโพรเซชัน ตัวอย่างเช่น การศึกษา

ของ Mitragotri และคณะ<sup>(22)</sup> 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<sup>(23)</sup> พบว่าคลื่นเหนือเสียงสามารถลด threshold voltage ของการทำอิเล็กโทรโพรเซชัน ที่ความต่างศักย์หนึ่ง ๆ และเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง การใช้ทั้ง 2 วิธีร่วมกันสามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้มากกว่าผลรวมของการใช้แต่ละวิธีเดี่ยว ๆ การศึกษาของ Le และคณะ<sup>(24)</sup> แสดงว่า ผลการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังเมื่อใช้คลื่นเหนือเสียงร่วมกับไอออนโทโพรเซซิส เกิดมากกว่าการใช้แต่ละวิธีเดี่ยว ๆ ภายใต้สภาวะเดียวกัน การที่คลื่นเหนือเสียงลดความต้านทานของผิวหนัง ทำให้ใช้ศักย์ไฟฟ้าต่ำลงในการนำส่งด้วยวิธีไอออนโทโพรเซซิส และอาจสามารถลดการระคายเคืองต่อผิวหนังได้

### การประยุกต์ใช้โซโนโพรเซซิสในอนาคต<sup>(2, 9)</sup>

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 โรคเรื้อนกว้าง epidermolysis bullosa และ ichthyosis นอกจากนี้อาจใช้ยีนบำบัดช่วยในการสมานแผลจากการไหม้อย่างรุนแรง และแผลจากโรคเบาหวาน เป็นต้น

3. ความปลอดภัย เนื่องจากคลื่นเหนือเสียงเปลี่ยนโครงสร้างของผิวหนังชั่วคราว แต่ในบางกรณีจำเป็นต้องใช้คลื่นเหนือเสียงซ้ำ ๆ ที่ผิวหนังบริเวณเดิมจึงไม่แน่ใจในผลระยะยาว ดังนั้นจึงต้องมีการศึกษาถึงผลของคลื่นเหนือเสียงต่อโครงสร้างของผิวหนังว่าจะสามารถฟื้นกลับได้หรือไม่ และอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นระหว่าง cavitation มีบทบาทใดต่อผิวหนัง เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อนำไปสู่การใช้คลื่นเหนือเสียงในการช่วยนำส่งยาได้อย่างปลอดภัย

4. การพัฒนาอุปกรณ์สร้างคลื่นเหนือเสียงในช่วงความถี่ต่ำที่มีราคาถูกลง ขณะนี้ยังไม่มีอุปกรณ์สร้างคลื่นเหนือเสียงในช่วงความถี่ต่ำจำหน่ายทางการค้า ปัญหาใหญ่อยู่ที่การลดขนาดของอุปกรณ์ลงโดยยังให้ผลที่ต้องการ

### บทสรุป

โซโนโพรเซซิสเป็นเทคนิคการใช้คลื่นเหนือเสียงช่วยนำส่งโมเลกุลของสารผ่านผิวหนัง คลื่นเหนือเสียงที่ใช้มีความถี่ในช่วง 20 kHz-3 MHz แต่ที่ได้ผลดีและกำลังพัฒนาต่ออยู่ในช่วงความถี่ต่ำ (20-100 kHz) สามารถประยุกต์ใช้ในการนำส่งสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็กจนถึงขนาดใหญ่ ช่วยให้ยาออกฤทธิ์เร็วขึ้น และใช้ช่วยติดตามระดับสารในเลือด แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แท้จริงของการเพิ่มการนำส่ง พบว่ามีการเสริมฤทธิ์กันระหว่างคลื่นเหนือเสียงกับวิธีช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังอื่นๆ เช่น สารเคมี ไอออนโทโพรเซซิส และอิเล็กโทรโพรเซชัน แนวโน้มการประยุกต์ใช้โซโนโพรเซซิสในอนาคตมุ่งไปที่พัฒนาเทคนิคการนำส่งสารโดยเฉพาะสารโมเลกุลใหญ่ผ่านผิวหนัง ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการนำส่ง และข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยหากต้องมีการใช้ในระยะเวลา

## 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.

## คำถาม

1. ผิวน้ำชั้นใดเป็น เครื่องกีดขวางสำคัญที่สุด ที่ทำให้ยาหรือสารโมเลกุลใหญ่ซึมผ่านไม่ได้
  1. หนังกำพร้าชั้นนอกสุด
  2. หนังกำพร้าชั้นล่างสุดที่ติดกับชั้นหนังแท้
  3. รอยต่อระหว่างชั้นหนังกำพร้ากับชั้นหนังแท้
  4. ชั้นหนังแท้
  5. ชั้นใต้ผิวน้ำ
  
2. ข้อใดเป็นความหมายของ โซโนโฟเรซิส
  1. เป็นระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวน้ำโดยใช้คลื่นแสง
  2. เป็นระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวน้ำโดยใช้คลื่นเหนือเสียง
  3. เป็นระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวน้ำโดยใช้คลื่นความร้อน
  4. เป็นระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวน้ำโดยใช้คลื่นแม่เหล็ก
  5. เป็นคำพ้องกับระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวน้ำโดยวิธีไอออนโทโฟเรซิส
  
3. เครื่องมือใดที่ต้องใช้ในการนำส่งยาโดยวิธีโซโนโฟเรซิส
  1. light source
  2. sonicator
  3. heat generator
  4. magnetic amplifier
  5. battery และ electrode
  
4. ปัจจัยใดมีผลต่อการนำส่งสารผ่านผิวน้ำโดยวิธีโซโนโฟเรซิส
  1. ความถี่ของคลื่น
  2. ความสูงของคลื่น
  3. ความเข้มของคลื่น
  4. ระยะเวลาที่ให้พลังงาน
  5. ถูกทุกข้อ
  
5. ข้อใดถูกเกี่ยวกับคุณสมบัติของตัวกลางที่ดีที่สุดสำหรับการช่วยนำส่งยาโดยวิธีโซโนโฟเรซิส
  1. ควรเป็นรูพรุน
  2. ควรดูดกลืนคลื่นน้อย
  3. ความต้านทานของตัวกลางต่อการแพร่ของคลื่นควรมีค่าใกล้เคียงกับผิวน้ำ
  4. เมื่อคลื่นเดินทางมาถึงตัวกลางต้องมีการสะท้อนกลับ 50 เปอร์เซ็นต์
  5. อากาศเป็นตัวกลางที่ดีที่สุด

6. ข้อใดเป็นคำอธิบายกลไกของโซโนโฟเรซิส ในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง
  1. เพิ่มการซึมผ่านทางรูเหงื่อ
  2. การแพร่ของคลื่นช่วยพายาให้เข้าสู่ผิวหนังดีขึ้น
  3. ความร้อนที่เกิดจากการสั่นสะเทือนของคลื่นทำให้ผิวหนังขยายตัวให้ยาซึมผ่านได้ดีขึ้น
  4. ทำให้ไขมันโครงสร้างที่อยู่ในช่องว่างระหว่างเซลล์ชั้น stratum corneum ของผิวหนังเสียระเบียบ
  5. ยังไม่มีคำอธิบาย
  
7. ข้อใดเป็นสภาวะที่เหมาะสมในการนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยวิธีโซโนโฟเรซิส
  1. ความถี่ต่ำกว่า 100 kHz
  2. ใช้ความสูงของคลื่นมากๆ
  3. ใช้ความเข้มคลื่นอย่างน้อย 5 W/cm<sup>2</sup>
  4. ใช้ตัวกลางที่มีค่า absorption coefficient (a) สูง
  5. ใช้ตัวกลางที่มีค่า acoustic impedance (Z) สูง
  
8. ข้อใดเป็นการประยุกต์ใช้วิธีโซโนโฟเรซิส
  1. ติดตามระดับกลูโคสในเลือด
  2. เพิ่มการนำส่งยาผ่านผิวหนัง
  3. ช่วยให้อาหาเฉพาะที่ออกฤทธิ์เร็วขึ้น
  4. ช่วยรักษาโรคข้ออักเสบ
  5. ถูกทุกข้อ
  
9. ข้อใดไม่ให้ผลเสริมฤทธิ์กับการนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยวิธีโซโนโฟเรซิส
  1. สารลดแรงตึงผิว
  2. อิเล็กโทรโพรเซชัน
  3. ไอออนโทโฟเรซิส
  4. โฟโนโซเรซิส
  5. ถูกทุกข้อ
  
10. ข้อใดเป็นข้อจำกัดของโซโนโฟเรซิส
  1. ผู้ป่วยไม่สามารถรับการรักษาที่บ้าน
  2. ยังไม่ทราบถึงกลไกที่แท้จริงของระบบนี้
  3. ยังมีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยน้อย
  4. อุปกรณ์มีราคาแพง
  5. ถูกทุกข้อ