



รายงานการวิจัย

การพัฒนาทดสอบต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดี
ในการรักษาทางทันตกรรม

Development and testing of a prototype of topical
anesthesia gel containing CBD for dental application

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจาก
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

ผลงานวิจัยเป็นความรับผิดชอบของหัวหน้าโครงการวิจัยแต่เพียงผู้เดียว



รายงานการวิจัย

การพัฒนาทดสอบต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดี
ในการรักษาทางทันตกรรม

Development and testing of a prototype of topical
anesthesia gel containing CBD for dental application

คณะผู้วิจัย

หัวหน้าโครงการ

ศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ ดร. พสุธา ธัญญะกิจไพศาล

สำนักวิชาทันตแพทยศาสตร์

ผู้ร่วมวิจัย

อาจารย์ ทันตแพทย์หญิง อินทิรา รียจันทร์

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี ปีงบประมาณ 2566

ผลงานวิจัยเป็นความรับผิดชอบของหัวหน้าโครงการวิจัยแต่เพียงผู้เดียว

เมษายน/2568

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากกองทุนนวัตกรรมและสิ่งประดิษฐ์ฯ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2566 คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ
โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศรที่ให้ความอนุเคราะห์น้ำมันกัญชาสูตรซีบีดี และหน่วยฟาร์มกัญชา
มทส. สำนักวิชาเทคโนโลยีการเกษตร มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี ที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับน้ำมันซีบีดี

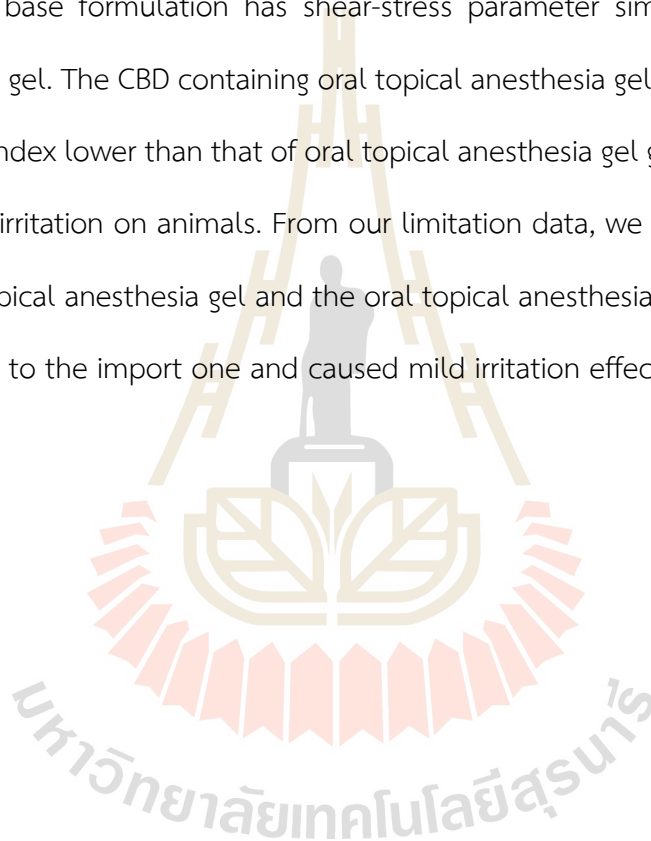


บทคัดย่อภาษาไทย

มีการรายงานผลทางการแพทย์ของสารคานนาบินอยด์หรือซีบีดีที่มีคุณสมบัติในการลดความปวดและการอักเสบ วัตถุประสงค์ของการศึกษาครั้งนี้ เพื่อวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดี โดยศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพและความเข้ากันกับเนื้อเยื่อและการระคายเคืองต่อผิวหนังของต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดีเปรียบเทียบกับต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่ปราศจากสารซีบีดีในสัตว์ทดลอง วิธีการโดยย่อคือ ต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทา และต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดีร้อยละ 0.1 ถูกจัดเตรียมขึ้น นำมาทดสอบค่าความคันเคืองและความหนืดของเจลต้นแบบเปรียบเทียบกับเจลยาชาเฉพาะที่ทางทันตกรรมที่นำเข้าจากนั้นนำมาทดสอบการก่อความระคายเคืองต่อผิวหนังสัตว์ทดลองตามเกณฑ์มาตรฐาน ISO 10993-23 Test for irritation (2021) ข้อมูลที่ได้นำมารวบรวมและวิเคราะห์ทางสถิติ ผลการทดลอง ต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารก่อให้เกิดเจลร้อยละ 4 มีค่าความคันเคืองและความหนืดเทียบเท่ากับเจลยาชาเฉพาะที่ทางทันตกรรมที่นำเข้า โดยต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดีร้อยละ 0.1 มีค่าดัชนีการระคายเคืองต้นภายในช่วง 72 ชมหลังการทดสอบน้อยกว่าต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่ปราศจากสารซีบีดี ต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาทั้งสองชนิด ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังเล็กน้อย จากผลการทดสอบสรุปได้ว่าต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่พัฒนาขึ้น มีความหนืดที่ใกล้เคียงกับเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาทางทันตกรรมและก่อให้เกิดการระคายเคืองเล็กน้อยในสัตว์ทดลอง

Abstract

The effect of cannabinoids (CBD) on pain relief and anti-inflammation has been reported. In this study, the 0.1% CBD containing oral topical anesthesia gel and oral topical anesthesia gel prototypes have been developed. Gel viscosity of the prototype was compared with the import oral topical anesthesia gel. The *in vivo* irritation test ISO 10993-23 was also investigated. The data were collected and analyzed. Our results revealed 4% gel base formulation has shear-stress parameter similar to the import topical anesthesia gel. The CBD containing oral topical anesthesia gel group show lower primary irritation index lower than that of oral topical anesthesia gel group. Both groups caused the slight irritation on animals. From our limitation data, we conclude that CBD containing oral topical anesthesia gel and the oral topical anesthesia prototypes have a gel viscosity close to the import one and caused mild irritation effect in animal.



สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญภาพ	ฉ
บทที่ 1 บทนำ	
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
ขอบเขตของการวิจัย	3
ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย	3
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
กายวิภาคของเส้นประสาท	4
ยาชาที่ใช้ในทางทันตกรรม	5
หลักการเลือกใช้ยาชาและรูปแบบ	6
ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของยาชา	6
การลดฤทธิ์และการขับยาชาออกจากร่างกาย	7
ยาชาเฉพาะที่สำหรับใช้ภายนอก	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
วัสดุและสารเคมี	8
การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของเจลเบส	8
การเตรียมต้นแบบเจลยาชา	8
การทดสอบการก่อความระคายเคืองต่อผิวหนังสัตว์ทดลอง	8
การคำนวณคะแนนการระคายเคืองเบื้องต้นและดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้น	11
การประเมินผลทางสถิติ	11
บทที่ 4 ผลการวิจัย	
ผลการวิจัย	12
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย	15
บรรณานุกรม	18
ประวัติผู้วิจัย	21

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 หลักเกณฑ์การให้คะแนนการแดงและบวมของผิวหนัง ตามเกณฑ์การให้คะแนน ISO10993-23	10
ตารางที่ 2. เกณฑ์การประเมินผิวหนังกระต่ายตาม Primary or Cumulative irritation Index Categories in Rabbit (ISO10993-23; 2021)	10
ตารางที่ 3 แสดงการประเมินดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้นต่อผิวหนังสัตว์ทดลองของต้นแบบ เจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีและปราศจากสารซีบีดี ที่ระยะเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมง หลังการทดสอบ	14



สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1. แสดงตำแหน่งแปะวัสดุทดสอบและวัสดุควบคุมในสัตว์ทดลอง ตามแนวปฏิบัติ ของ ISO10993-23	9
ภาพที่ 2 แสดงผลความเค้นเฉือน ($\triangle$) และความหนืด ($\ominus$) ของเจลเบสที่มีความเข้มข้นของ สารก่อเจล ร้อยละ 3, 4, 5, 6 (สีน้ำเงิน สีแดง สีเขียว และสีเหลืองตามลำดับ) เปรียบเทียบ กับเจลยาชาเฉพาะที่นำเข้า (สีฟ้า)	12
ภาพที่ 3 แสดงผลความเค้นเฉือน ($\triangle$) และความหนืด ($\ominus$) ของเจลยาชาเฉพาะที่ต้นแบบ ที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล ร้อยละ 4 และ 4.5 (A. 4% เจลยาชาเฉพาะที่ต้นแบบ; B. 4.5% เจลยาชาเฉพาะที่ต้นแบบ; C. เจลยาชาเฉพาะที่นำเข้า)	13



บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

แผลในช่องปากและการอักเสบของเยื่อช่องปากเป็นรอยโรคที่ผู้ป่วยมาพบทันตแพทย์ พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีและเคมีบำบัดเพื่อการรักษามะเร็งบริเวณใบหน้าและช่องปาก (Razmara and Khayamzadeh, 2019; Bell and Kasi, 2023) รอยโรคดังกล่าวก่อให้เกิดอาการปวดอย่างรุนแรงและส่งผลกระทบต่อกิจกรรมในชีวิตประจำวันและคุณภาพชีวิต เช่น การทานและกลืนอาหาร การดื่มน้ำ การแปรงฟัน โดยทั่วไปในรอยโรคดังกล่าว ทันตแพทย์จะให้การรักษาตามอาการ เช่น การแก้ อาการปวดด้วยยาแก้ปวดหรือเจลยาชาเฉพาะที่แบบทา น้ำยาบ้วนปากเพื่อต่อต้านเชื้อ และสารลดการอักเสบ (Ono et al., 2024, da Cruz Campos et al., 2014, and Ahmad et al., 2019). ถึงแม้การใช้ยาเฉพาะที่แบบทาที่เพิ่มสารสเตอรอยด์จะนิยมใช้ในการรักษามากที่สุด เนื่องจากการเสริมฤทธิ์ยับยั้งอาการปวด ลดการอักเสบและการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน แต่ความกังวลเกี่ยวกับผลข้างเคียงจากการใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานของสารสเตอรอยด์และโอกาสการติดเชื้อแบบทุติยภูมิจากเชื้อราและการทำงานของต่อมหมวกไต ทำให้นักวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์สนใจที่จะใช้สมุนไพรเป็นสารทางเลือกแทนสเตอรอยด์ (George and Balan, 2018, (da Cruz Campos et al., 2014)

สารซีบีดีจัดเป็นกลุ่มคานนาบินอยด์ (Cannabinoids) สกัดจากสมุนไพรสกุลกัญชาและกัญชง (*Cannabis sativa*) ที่ได้รับความสนใจในการศึกษาเนื่องจากมีฤทธิ์คล้ายคลึงกับสเตอรอยด์ คือ บรรเทาอาการปวด ลดการอักเสบและลดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ต่อด้านอนุมูลอิสระ โดยปราศจากผลต่อจิตประสาทและการเสพติด (Atalay, 2019; Burstein, 2015, Milando and Friedman, 2019, Robaina Cabrera et al., 2021) จากการศึกษาของ Arnold และคณะในปี 2023 เสนอการให้สารซีบีดีทางปากในปริมาณ 300-400 มิลลิกรัมต่อวันเหมาะสมในการรักษาโรคลมชักในเด็ก และปลอดภัยจากการติดยา ซึ่งสอดคล้องกับสำนักงานอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ที่ประกาศการใช้สารซีบีดีต่อวันไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักกิโลกรัม โดยใช้ไม่เกินวันละ 2 ครั้ง ดังนั้น

การใช้สารซีพีดีในปริมาณที่เหมาะสมเพื่อทดแทนสเตอรอยด์ในการรักษาแผลในช่องปากและเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสีและเคมีบำบัด จึงเป็นการศึกษาที่น่าสนใจ (Cuba et al., 2020 and 2017, Li et al., 2022; Liu et al., 2022).

ในการศึกษาครั้งนี้ เจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีพีดีร้อยละ 0.1 ได้ถูกพัฒนาขึ้น ทำการทดสอบคุณสมบัติความหนืดและการระคายเคืองผิวหนังตามมาตรฐานไอเอสโอ 10993-23 (2021) โดยข้อมูลเบื้องต้นที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้จะใช้เพื่อนำไปการพัฒนาต่อยอดต่อไป



วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- 1) วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดี
- 2) ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดี
- 3) ศึกษาความเข้ากันกับเนื้อเยื่อด้านการระคายเคืองต่อผิวหนังของต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาในสัตว์ทดลอง

ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการศึกษาในระดับห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลอง

ประโยชน์ที่รับจากการวิจัย

1. องค์ความรู้เกี่ยวกับเจลยาชาเฉพาะที่แบบทา คุณสมบัติกายภาพและความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในสัตว์ทดลอง
2. ต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทา เพื่อพัฒนาต่อยอดสู่การถ่ายทอดเทคโนโลยีภาคอุตสาหกรรม



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

กายวิภาคของเส้นประสาท

เส้นประสาท (nerve) ประกอบด้วยเส้นใยประสาท (nerve fiber) จำนวนมาก ที่เป็นส่วนแยกซอนหรือแกนประสาทและเยื่อหุ้มไมอีลินที่สร้างโดยเซลล์ชวานน์ (Schwann cell) เพื่อห่อหุ้มเส้นใยประสาทดังกล่าว ทำให้แบ่งเส้นประสาทเป็นชนิดที่มีเยื่อหุ้มไมอีลินหุ้มและชนิดที่ไม่มีเยื่อหุ้มไมอีลินหุ้ม การมีเยื่อหุ้มไมอีลินหุ้มจะทำให้การนำกระแสประสาทรวดเร็วขึ้น เกิดการเหนี่ยวนำแบบก้าวกระโดดตรงตำแหน่ง Node of Ranvier ขณะที่เส้นใยประสาทที่ปราศจากเยื่อหุ้มไมอีลินจะเกิดการนำกระแสประสาทไปตามเส้นใย ไม่มีการเหนี่ยวนำแบบก้าวกระโดด

เมื่อนำขนาดของเส้นใยประสาทและเยื่อหุ้มไมอีลินมาพิจารณา ทำให้แบ่งเส้นใยประสาทได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

1. เส้นใยประสาทแบบ A-fiber เป็นเส้นประสาทขนาดใหญ่ ขนาดตั้งแต่ 1-22 ไมครอน ที่มีเยื่อหุ้มไมอีลิน แบ่งย่อยเป็น 4 กลุ่มคือ
 - 1.1 เส้นใยประสาทแบบอัลฟา (α -fiber) เป็นเส้นใยประสาทขนาดใหญ่ที่สุดคือ 14-22 ไมครอน นำกระแสประสาทที่ความเร็ว 70-120 เมตรต่อวินาที นำกระแสประสาทเกี่ยวกับการตอบสนอง ปฏิกริยารีเฟล็กซ์ (reflex)
 - 1.2 เส้นใยประสาทแบบเบต้า (β -fiber) เป็นเส้นใยประสาทขนาด 6-14 ไมครอน นำกระแสประสาทที่ความเร็ว 30-70 เมตรต่อวินาที นำกระแสประสาทเกี่ยวกับการสัมผัส แรงกดทับและการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อลาย
 - 1.3 เส้นใยประสาทแบบแกมมา (γ -fiber) เป็นเส้นใยประสาทขนาด 3-6 ไมครอน นำกระแสประสาทที่ความเร็ว 15-35 เมตรต่อวินาที นำกระแสประสาทเกี่ยวกับ tone ของกล้ามเนื้อลาย
 - 1.4 เส้นใยประสาทแบบเดลต้า (δ -fiber) เป็นเส้นใยประสาทขนาด 1-4 ไมครอน นำกระแสประสาทที่ความเร็ว 5-25 เมตรต่อวินาที นำกระแสประสาทเกี่ยวกับความปวด อุณหภูมิและสัมผัส
2. เส้นใยประสาทแบบ B-fiber เป็นเส้นประสาทขนาด 3 ไมครอนมีเยื่อหุ้มไมอีลิน นำกระแสประสาทที่ความเร็ว 3-15 เมตรต่อวินาที ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบ พบในระบบประสาทอัตโนมัติชนิด preganglionic nerve fiber
3. เส้นใยประสาทแบบ C-fiber เป็นเส้นประสาทขนาดเล็กที่สุด ขนาด 0.3-1.3 ไมครอน ไม่มีเยื่อหุ้มไมอีลิน นำกระแสประสาทที่ความเร็ว 0.7-1.3 เมตรต่อวินาที รับรู้เกี่ยวกับความเจ็บปวด อุณหภูมิ และสัมผัส

โดยทางพันธุกรรมจะเกี่ยวข้องกับเส้นใยประสาทแบบ C-fiber เป็นหลัก เนื่องจากเป็นเส้นใยประสาทที่นำความรู้สึกเกี่ยวกับความเจ็บปวดของฟันและเหงือก

ยาที่ใช้ในทางทันตกรรม

ยาชาเฉพาะที่เป็นสารเคมีที่ถ่วงยับยั้งการนำกระแสประสาทจากเส้นประสาทส่วนปลายแบบคืนกลับได้ (reversible) ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกขาบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายที่เส้นประสาทดังกล่าวเป็นการชั่วคราวจนกว่ายาจะถูกกำจัด โดยโคเคน(cocaine) เป็นสารยาชาเฉพาะที่ตัวแรกที่ถูกนำมาใช้และเป็นสารที่ได้จากธรรมชาติแต่ข้อเสียใหญ่ของสารโคเคนคือทำให้เสพติด ทำให้ยาชาเฉพาะที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นเพื่อแทนการใช้สารโคเคนดังกล่าว โดยยาชาเฉพาะที่แบบสังเคราะห์ตัวแรกคือโปรเคน (procaine) ต่อมาเป็นลิโดเคน (lidocaine) ตามลำดับ

โครงสร้างทางเคมีของยาชาเฉพาะที่ประกอบด้วยส่วนแอรอมติกที่ละลายในไขมัน (Aromatic lipophilic) ที่ต่อกับส่วน tertiary amine ด้วย intermediate chain ซึ่งอาจเป็นกลุ่ม amino ester (aromatic ring-CO-O-(CH₂)-NH₂) หรือ amino amide group (aromatic ring-NH-CO-(CH₂)-NH₂) ตามลำดับ (Becker DE & Reed KL 2012 and 2006) โดยยาชาในกลุ่มเอไมด์ ได้แก่ ลิโดเคน (lidocaine) เมพิวาเคน (mepivacaine) พิโลเคน (pilocaine) บิวพิวาเคน (bupivacaine) ส่วนยาชาในกลุ่มเอสเทอร์ ได้แก่ เบนโซเคน (benzocaine) เตตราเคน (tetracaine)

โดยปกติเส้นใยประสาทซึ่งเป็นเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาทที่มีความหนาประมาณ 7-11 ไมโครเมตร จะทำหน้าที่กั้นหรือควบคุมการเข้าออกของสารหรือไอออนที่ภายในเซลล์และสิ่งแวดล้อมภายนอกเซลล์ เพื่อรักษาสสมดุลของสารดังกล่าวภายในเซลล์ตามลักษณะการทำงานของเซลล์แต่ละชนิด โดยในเซลล์เส้นประสาท จะกั้นไม่ให้โซเดียมไอออนเข้ามาในเซลล์และกั้นไม่ให้โพแทสเซียมไอออนออกจากเซลล์ ทำให้ภายนอกเซลล์มีโซเดียมไอออนจำนวนมากอยู่ที่นอกผิวเซลล์เมมเบรนและมีโพแทสเซียมไอออนจำนวนมากอยู่ภายในเซลล์ ผ่านการควบคุมด้วยช่องโซเดียม-โพแทสเซียมไอออน (sodium-potassium gate channel) เกิดความต่างศักย์ของกระแสไฟฟ้าบริเวณเส้นใยประสาทในภาวะปกติ (resting membrane potential) คือประมาณ -50 ถึง -70 mV เมื่อเส้นใยประสาทถูกกระตุ้น เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ช่องโซเดียม-โพแทสเซียมไอออน ทำให้โซเดียมไอออนจากภายนอกเคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์เส้นประสาท เกิดการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าที่เป็นลบลดน้อยลงอย่างรวดเร็ว จะเกิดการนำกระแสประสาทขึ้น (action potential) จนถึงระดับ +30 ถึง +40 mV และเกิดกระแสไฟฟ้าวิ่งไปตามเยื่อหุ้มเส้นใยประสาทเข้าสู่ระบบสมองส่วนกลาง เพื่อแปลผลออกมา เราเรียกการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าจากค่าที่เป็นลบกลายเป็นบวกว่า Depolarization จากนั้นเยื่อหุ้มเส้นใยประสาทจะทำการดูดโซเดียมไอออนออกจากเซลล์และดึงโพแทสเซียมกลับเข้าสู่เซลล์ ทำให้ความต่างศักย์ไฟฟ้ากลับสู่ภาวะปกติ (repolarization)

ปัจจุบันมีการเสนอกลไกการออกฤทธิ์ของยาชาอยู่ 2 แนวความคิด คือ 1) specific receptor theory กล่าวคือเมื่อได้รับยาชาเฉพาะที่ โมเลกุลของยาชาเฉพาะที่จะจับช่องโซเดียมไอออน ทำให้เกิดการยับยั้งการเคลื่อนที่เข้าออกของโซเดียมไอออน ส่งผลให้การเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าบนเยื่อหุ้มเส้นประสาทไม่สามารถเกิดขึ้นและไม่เกิดการนำส่งสัญญาณตามเยื่อหุ้มประสาทไปสู่สมองส่วนกลาง ทำให้คนไข้ไม่รู้สึกเจ็บระหว่างที่ทำการรักษา และ 2) membrane expansion theory โมเลกุลยาชาจะผ่านผนังเมมเบรนของเซลล์ประสาท เกิดการเปลี่ยนแปลงของโมเลกุลไขมันของผนังเมมเบรนจนทำให้ช่องโซเดียมไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ส่งผลทำให้โซเดียมไอออนไม่สามารถเข้าสู่ภายในเซลล์ โดย specific receptor theory ได้รับการยอมรับมากที่สุด

หลักการเลือกใช้อยาชาและรูปแบบ

โดยทั่วไปการเลือกใช้อยาชามีข้อคำนึงดังนี้ 1) ระยะเวลาการทำงาน 2) ความเจ็บปวดที่คาดว่าจะผู้ป่วยจะได้รับหลังการผ่าตัด 3) ปริมาณยาชาและสารบิบบหลอดเลือดที่ใช้ต้อง 4) โรคทางระบบและประวัติการแพ้ยาชาของผู้ป่วย

รูปแบบยาชาที่ใช้ในทางการแพทย์ พบอยู่ในรูปของเหลว ครีม เจล โดยของเหลวจะเป็นสารละลาย เพื่อใช้ในรูบบยาฉีดหรือสเปรย์ ขณะที่แบบครีมหรือเจลจะเพื่อใช้ในรูบบทาตรงบริเวณที่ต้องการใช้ (topical)

ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของยาชา

ตามวัตถุประสงค์ของการใช้อยาชา ทำให้ผู้ใช้ต้องการให้ยาชามีระยะเวลาเริ่มต้นการออกฤทธิ์ที่เร็ว (onset) และระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่นาน (duration) ดังนั้นปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการเลือกใช้อยาชา ได้แก่

- 1) ขนาดโมเลกุลของยาชา โมเลกุลที่มีขนาดเล็กจะสามารถซึมผ่านเซลล์เมมเบรนได้เร็วกว่าโมเลกุลขนาดใหญ่
- 2) ความสามารถในการละลายในไขมัน เนื่องจากเซลล์เมมเบรนมีองค์ประกอบเป็นไขมัน การละลายในไขมันได้ดีย่อมส่งผลต่อระยะเวลาเริ่มการออกฤทธิ์
- 3) ความสามารถในการยึดติดกับโปรตีน ยาชาที่สามารถจับกับโปรตีนได้ดีจะมีระยะเวลาในอยู่ในบริเวณดังกล่าวได้นาน การถูกทำลายจะช้าลง ส่งผลให้มีการออกฤทธิ์ของยาชายาวนานขึ้น
- 4) ความสามารถในการแตกตัวเป็นไอออน เนื่องจากยาชาสามารถอยู่ในรูปแบบ/ไม่มีประจุ (RH) หรือรูปแบบไอออนที่มีประจุ (RH⁺) ขึ้นอยู่สภาวะความเป็นกรดต่างของเนื้อเยื่อและค่า pKa (dissociation constant) โดยค่าที่ต่ำแสดงให้เห็นในภาวะที่เนื้อเยื่อเป็นกลางตามปกติ (physiological state) ความสามารถในการแตกตัวของยาชาที่มีค่า pKa ต่ำได้ดีน้ำทำให้มีความเร็วในการออกฤทธิ์ได้ดีกว่ายาชาที่มีค่า pKa สูง ดังนั้นในเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบที่มีการอักเสบจะมีค่าความเป็นกรดต่างที่ต่ำ ประสิทธิภาพการแตกตัวของยาชาจะลดลงและส่งผลให้มีความเร็วในการออกฤทธิ์ที่ช้ากว่าปกติ
- 5) ความสามารถในการขยายหลอดเลือด โดยทั่วไปยาชาทุกชนิดมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยทำให้กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดคลายตัวทำให้ยาชาถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้เร็ว ส่งผลให้บริเวณดังกล่าวมีปริมาณยาชาลดลงและระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่สั้นลง จึงมีการใส่สารบิบบหลอดเลือดเพื่อให้ยาชาถูกดูดซึมช้าลง ยาชามีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่นานขึ้น และลดความเป็นพิษของยาชาต่อระบบร่างกาย

ยาชา	pKa
กลุ่มเอไมด์ ลิโดเคน	7.8
เมพิวาเคน	7.7
พิโรเคน	7.9
กลุ่มเอสเทอร์ เบนโซเคน	3.5
เตตราเคน	8.5
โคเคน	8.6

การลดฤทธิ์และการขับยาออกจากร่างกาย

เนื่องจากยาชาจะถูกลดฤทธิ์หรือทำลายด้วยระบบกลไกของร่างกาย โดยยาชากลุ่มเอไมด์จะถูกทำลายที่ตับและถูกขับออกทางไต การใช้ยาชากลุ่มนี้กับบุคคลที่มีปัญหาในการทำงานของตับอาจต้องพึงระมัดระวัง ในขณะที่กลุ่มเอสเทอร์จะถูกทำลาย (hydrolysis) ด้วยเอนไซม์ pseudocholinesterase ที่อยู่ในส่วนพลาสมาของเลือดเป็นส่วนใหญ่และขับออกทางไต ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ดังกล่าว อาจทำให้ยาชาอยู่ในร่างกายได้นานเกินความจำเป็นและอาจเกิดอาการพิษของยาชาได้ง่าย

ยาชาเฉพาะที่สำหรับใช้ภายนอก

มีการนำยามาพัฒนาเป็นยาชาเฉพาะที่เพื่อลดความเจ็บปวดก่อนการฉีดยาชาทั้งในการผ่าตัดเล็กและทางทันตกรรม (Avramidis 2000,) โดยยาชาเฉพาะที่สำหรับใช้ภายนอกจะมีความเข้มข้นสูงกว่าและไม่มีการใส่สารบัพหาลอดเลือด แต่ประสิทธิภาพน้อยกว่าอาจเนื่องจากประสิทธิภาพในการซึมผ่านผิวหนังหรือเยื่อช่องปากไม่เหมือนการฉีดเข้าเนื้อเยื่อหรือการให้ผ่านเส้นเลือด

รูปแบบยาชาเฉพาะที่สำหรับใช้ภายนอก นิยมมากในรูปแบบ ครีม เพส เจล และของเหลว สารยาชาที่นิยมใช้คือกลุ่มเอสเทอร์คือ เบนโซเคน (benzocaine) เตตราเคน (tetracaine) กับกลุ่มเอไมด์คือ ลิโดเคน และบางตำรับใช้ยาชาเฉพาะที่ทั้งสองกลุ่มผสมรวมกัน เช่น ลิโดเคนร้อยละ 5 รวมกับเตตราเคนร้อยละ 2 หรือ ลิโดเคนร้อยละ 5 รวมกับ 0.015% hyaluronidase (hyaluronidase เป็นเอนไซม์ที่สามารถย่อยสารประกอบพอลิแซ็กคาไรด์ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยยาชาลิโดเคนเป็นยาชาในกลุ่มเอไมด์ได้รับความนิยมเนื่องจากมีความเร็วในการออกฤทธิ์และระยะเวลาการออกฤทธิ์ปานกลาง (Tetzlaff 2000) ส่วนยาชาในกลุ่มเอสเทอร์จะมีสารเบนโซเคนเป็นยาชาที่นิยมใช้ เนื่องจากมีค่า pKa ต่ำประมาณ 3.5 ไม่มีส่วนของ terminal hydrophilic amine ทำให้ละลายในน้ำได้ยาก หากฉีดสารละลายยาชาเบนโซเคนเข้าสู่ร่างกายที่มีค่าความเป็นกรดต่างประมาณ 7.35-7.45 ยาชาเบนโซเคนจะอยู่ในรูป free base เป็นส่วนใหญ่ ถึงแม้จะทำให้มีอาการชาเร็วและมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน แต่ยาชาเบนโซเคนไม่ถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาชาสำหรับฉีด เนื่องจากจะถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดเพื่อถูกทำลายได้ช้าและก่อให้เกิดการระคายเคืองตรงตำแหน่งที่ฉีด จึงแนะนำให้ใช้เป็น topical anesthesia เท่านั้น

ในการใช้ในช่องปาก แนะนำให้มีการป้องกันน้ำลายให้ดี เช็ดบริเวณที่สัมผัสให้แห้ง ใช้ปริมาณยาชาที่เหมาะสม เลือกตำแหน่งที่สัมผัสเป็นเยื่อบุผิวแบบ non-keratinized epithelium และควรรอระยะเวลายาชาออกฤทธิ์อย่างสมบูรณ์ประมาณ 2-3 นาที

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

วัสดุและสารเคมี

วัสดุและสารเคมีที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นเกรดสารเคมีหรือเกรดอาหาร โดยสารลิโดเคน (Lidocaine hydrochloride monohydrate) สารเตตราเคน (Tetracaine hydrochloride) ได้จาก บริษัท Sigma-Aldrich ประเทศสหรัฐอเมริกา สารปรุงแต่งสีกลิ่นผสมอาหารตราวินเนอร์ กรุงเทพฯ ประเทศไทย น้ำมันกัญชาสูตรซีบีดี (CBD 10%w/v) ได้จากโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จังหวัดปราจีนบุรี

การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของเจลเบส

ต้นแบบเจลเบสสารไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Hydroxypropyl methyl cellulose (Sigma-Aldrich, USA) จะถูกนำมาศึกษาคุณสมบัติด้านการไหลของเจล (Rheology properties) โดยย่อเตรียมเจลที่มีความเข้มข้น 1, 1.5, 2% ศึกษาคุณสมบัติด้านการไหล ด้วยเครื่องรีโอมิเตอร์ (Rheometer MCR 102, Anton Paar GmbH, ประเทศออสเตรีย) เพื่อดูพฤติกรรมการไหล และความเป็นวิสโคอิลาสติก (liquid-like หรือ solid-like) ของเจล ที่อุณหภูมิ $25 \pm 1^\circ \text{C}$ โดยใช้หัววัด PP50/TG คำนวณหาค่าความหนืดปรากฏ (Apparent viscosity เปรียบเทียบกับเจลยาชาเฉพาะที่ทางทันตกรรม ที่จำหน่ายในประเทศไทย

การเตรียมต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่

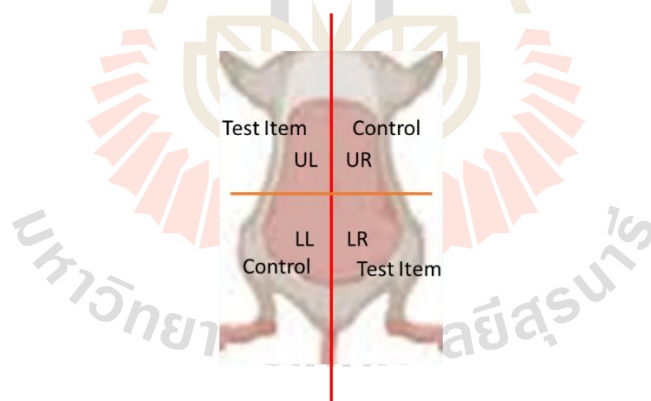
ทำต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทา โดยมีองค์ประกอบเป็นสารผสมของยาชากลุ่มเอสเทอร์ลิโดเคนและเตตราเคนที่มีความเข้มข้นยาชารวมร้อยละ 12 สารก่อให้เกิดเจล สารปรุงแต่งกลิ่นและรส ส่วนเจลยาชาเฉพาะที่ต้นแบบแบบทาที่มีความเข้มข้นสารซีบีดีร้อยละ 0.1 จะใช้องค์ประกอบเดียวกับต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทา โดยใส่สารซีบีดี (CBD 10%w/v, โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จังหวัดปราจีนบุรี) เพื่อให้ได้เจลยาชาเฉพาะที่ต้นแบบที่มีสารซีบีดีจะเพิ่มสารซีบีดีในปริมาณร้อยละ 0.1 กรัม เพื่อใช้ในการศึกษาต่อไป

การทดสอบการก่อความระคายเคืองต่อผิวหนังสัตว์ทดลอง

ในการศึกษาครั้งนี้ทำการทดสอบที่หน่วยงานทดสอบ สถานสัตว์ทดลองเพื่อการวิจัยมหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก โดยได้รับการอนุมัติและรับรองจากคณะกรรมการกำกับดูแลการดำเนินการต่อสัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร (NUT-TS670501-01 และ NUT-TS670501-02) ทำการทดสอบประเมินผลของต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดีและที่ปราศจากสารซีบีดี ต่อการก่อความระคายเคืองต่อผิวหนังของสัตว์ทดลองด้วยวิธี Skin exposure อ้างอิงตาม ISO 10993-23 Test for irritation (2021) โดยย่อ กระต่ายสายพันธุ์ New Zealand White (*Oryctolagus Cuniculus*) สุขภาพดี เพศผู้ อายุ 6 เดือน ได้จากศูนย์ทดลองแห่งชาติ

มหาวิทยาลัยมหิดล จำนวน 6 ตัว สัตว์ทดลองจะถูกปรับตัวให้เข้ากับสภาพแวดล้อมเป็นเวลา 12 วัน ที่อุณหภูมิ 20 ± 3 องศาเซลเซียส ค่าความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 30-70 ภายใต้ระบบ heating ventilation air conditioning control ระบบควบคุมแสงสว่างในแต่วันโดยเปิดและปิดไฟเป็นระยะเวลา 12 ชั่วโมงให้อาหารเม็ดสำเร็จรูปและน้ำดื่มไม่จำกัด ทำการประเมินและชั่งน้ำหนักสัตว์ทดลองรวมทั้งปริมาณอาหารที่ทานทุกวันจนสิ้นสุดการทดลอง

เมื่อครบกำหนดทำการโกนขนบริเวณด้านหลังช่วงระหว่างขาหน้าและขาหลัง (dorsal area of the frank) ด้วยปัตตาเลี่ยนไฟฟ้า ทาผิวหนังด้วยน้ำกลั่นปราศจากเชื้อและเช็ดให้แห้งด้วยผ้าก๊อชสะอาด สุ่มแบ่งสัตว์ทดลองออกเป็น 2 กลุ่มๆ ละเท่ากัน กลุ่มที่ทดสอบด้วยต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบิดี และกลุ่มที่ทดสอบด้วยต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่ปราศจากสารซีบิดี ($n=3$) โดยแบ่งพื้นที่ทดสอบออกเป็น 4 ส่วน คือ บนขวา บนซ้าย ล่างขวา ล่างซ้าย โดย ส่วนบนซ้ายและล่างขวา สำหรับต้นแบบเจลยาชา และส่วนบนขวาและล่างซ้ายสำหรับสารควบคุมน้ำกลั่นปราศจากเชื้อ (รูปที่ 2) นำเจลยาชาเฉพาะที่หรือน้ำกลั่นปราศจากเชื้อ 0.5 ± 0.02 กรัมทาบนผ้าก๊อชขนาด 2.5×2.5 เซนติเมตร อย่างละ 2 ชิ้น สุ่มแปะบนผิวหนังที่เตรียมไว้ปิดทับด้วยเทปและพันด้วยผ้าพันแผลชนิดยืดได้เพื่อป้องกันการหลุดเคลื่อน สังเกตอาการและพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง เมื่อครบ 4 ชั่วโมงแกะแผ่นผ้าก๊อชออกและล้างผิวหนังด้วยนอร์มอลเซไลน์ปราศจากเชื้อ (normal saline) นำสัตว์ทดลองกลับไปยังกรงเลี้ยงเพื่อสังเกตอาการทางคลินิก ประเมินลักษณะอาการทางคลินิกและให้คะแนนลักษณะอาการการตอบสนองของผิวหนังระยะเวลาทันทีและที่ 24, 48 และ 72 ชั่วโมงหลังการทดลองตามเกณฑ์ให้คะแนนการแดงและการบวมของผิวหนัง (ตารางที่ 1) และคำนวณดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้น (Primary Irritation Index; PII) (ตารางที่ 2)



ภาพที่ 1. แสดงตำแหน่งแปะวัสดุทดสอบและวัสดุควบคุมในสัตว์ทดลองตามแนวปฏิบัติของ ISO10993-23 (ดัดแปลงจาก <https://www.biorender.com>)

ตารางที่ 1 หลักเกณฑ์การให้คะแนนการแดงและบวมของผิวหนัง ตามเกณฑ์การให้คะแนน ISO10993-23

การแดงและขึ้นเนื้อตาย (Erythema and Eschar Formation)	คะแนน
ไม่พบการแดงที่ผิวหนัง (No Erythema)	0
พบการแดงเพียงเล็กน้อย (Very Slight Erythema; Barely Perception)	1
พบการแดงชัดเจน (Well-Defined Erythema)	2
พบการแดงปานกลาง (Moderate to Severe Erythema)	3
พบการแดงรุนแรงถึงขั้นมีขึ้นเนื้อตายของผิวหนัง (Severe Erythema; Beef Redness to Eschar Formation Preventing Grading of Erythema)	4
การเกิดการบวม (Oedema Formation)	คะแนน
ไม่พบการบวม (No Oedema)	0
พบการบวมเล็กน้อย (Very Slight Oedema; Barely Perceptible)	1
พบการบวมที่มองเห็นขอบเขตชัดเจน (Slight Oedema; Edges of Area Well Defined by Definite Raising)	2
พบการบวมปานกลาง สูงขึ้นประมาณ 1 มม. (Moderate Oedema Raised approximately 1 mm.)	3
พบการบวมรุนแรง ขอบสูงกว่า 1 มม. และลามไปทั่วบริเวณที่สัมผัสตัวอย่าง (Severe Oedema Raised more than 1 mm. and Extending Beyond Area of Exposure)	4
ค่าสูงสุดที่เป็นไปได้ (Maximum Possible)	8

ตารางที่ 2. เกณฑ์การประเมินผิวหนังกระต่ายตาม Primary or Cumulative irritation Index Categories in Rabbit (ISO10993-23; 2021)

คะแนนการระคายเคือง (Mean score)	ระดับการระคายเคือง (Response category)
0 to 0.4	ไม่ระคายเคือง (negligible)
0.5 to 1.9	ระคายเคืองเล็กน้อย (slight)
2 to 4.9	ระคายเคืองปานกลาง (moderate)
5 to 8	ระคายเคืองรุนแรง (severe)

การคำนวณคะแนนการระคายเคืองเบื้องต้นและดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้น

ทำการประเมินคะแนนการแดงและการบวมของผิวหนังสัตว์ทดลองที่สัมผัสกับเจลยาชาเฉพาะที่แบบทา เพื่อมาคำนวณคะแนนการระคายเคืองเบื้องต้น (Primary irritation score; PIS) ดังนี้
PIS บริเวณทดสอบ =

(ผลรวมคะแนนการแดงและการบวมของผิวหนังบริเวณทดสอบที่ 24, 48 และ 72 ชม. หลังการล้างวัสดุทดสอบ) / ช่วงเวลาที่ประเมิน * จำนวนตำแหน่งที่ทดสอบในสัตว์ทดลอง

PIS บริเวณควบคุม =

(ผลรวมคะแนนการแดงและการบวมของผิวหนังบริเวณทดสอบที่ 24, 48 และ 72 ชม. หลังการล้างวัสดุควบคุม) / ช่วงเวลาที่ประเมิน * จำนวนตำแหน่งที่ทดสอบในสัตว์ทดลอง

โดยในการทดลองนี้ มีช่วงเวลาประเมิน 3 ครั้งคือที่ 24, 48 และ 72 ชม หลังการทดสอบ และมีจำนวนตำแหน่งที่ทดสอบในสัตว์ทดลอง 2 ตำแหน่ง ($3 \times 2 = 6$)

เมื่อได้ค่าคะแนนการระคายเคืองเบื้องต้นของสัตว์ทดลองแต่ละตัวแล้ว นำ PIS มาคำนวณค่าดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้น (Primary Irritation Index; PII) ดังนี้

ดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้น =

(ผลรวมคะแนน PIS ของสัตว์ทดลองแต่ละตัว) / จำนวนสัตว์ทดลอง

จากนั้นนำค่าดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้นที่ได้มาเปรียบเทียบกับเกณฑ์ Primary or Cumulative irritation Index Categories in Rabbit (ISO10993-23; 2021) (ตารางที่ 2) เพื่อการประเมินผิวหนังกระต่าย

การประเมินผลทางสถิติ

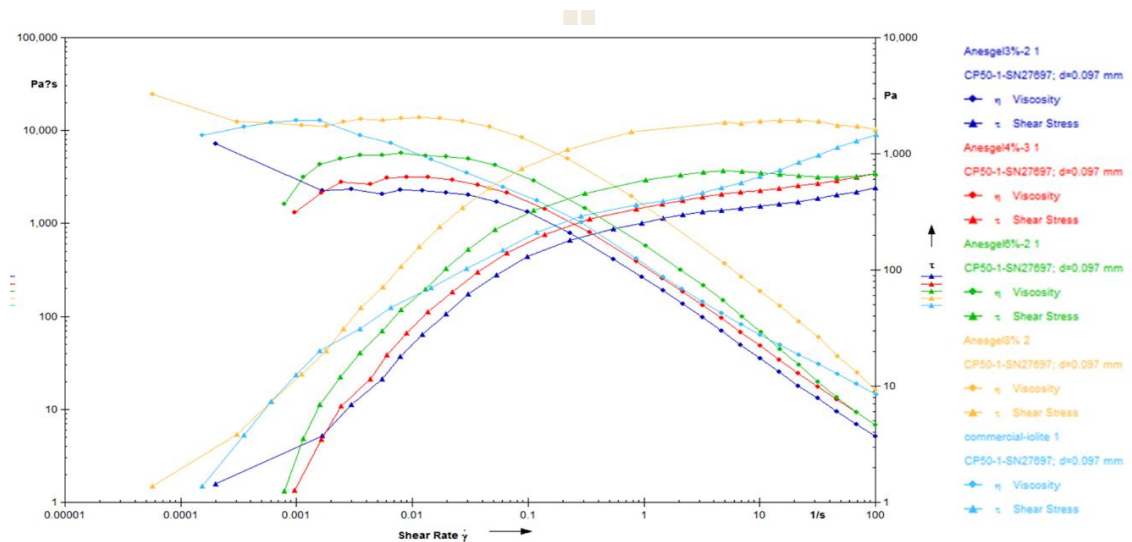
ทำการรวบรวมข้อมูลและนำเสนอข้อมูลในรูป ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ความแตกต่างของกลุ่มข้อมูลด้วยโปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ (SPSS version 18, Chicago, USA) ที่ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และบรรยายเกี่ยวกับปฏิกิริยาการตอบสนองที่พบแบบพรรณนาโวหาร

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ค่าความเค้นเฉือนและความหนืดของเจลเบสขึ้นกับความเข้มข้นของสารก่อเจล

จากการทดสอบพบเมื่อค่าความเข้มข้นของสารก่อเจลเพิ่มขึ้นจะมีผลต่อค่าความเค้นเฉือนและค่าความหนืดของเจลเบสที่เพิ่มขึ้น (รูปที่ 1) เมื่อเปรียบเทียบกับเจลยาชาเฉพาะที่นำเข้าจากต่างประเทศ พบเจลเบสที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจลร้อยละ 4 มีความใกล้เคียงมากที่สุด ดังนั้นจึงเลือกเจลเบสที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจลร้อยละ 4 เพื่อใช้การศึกษาพัฒนาต่อไป

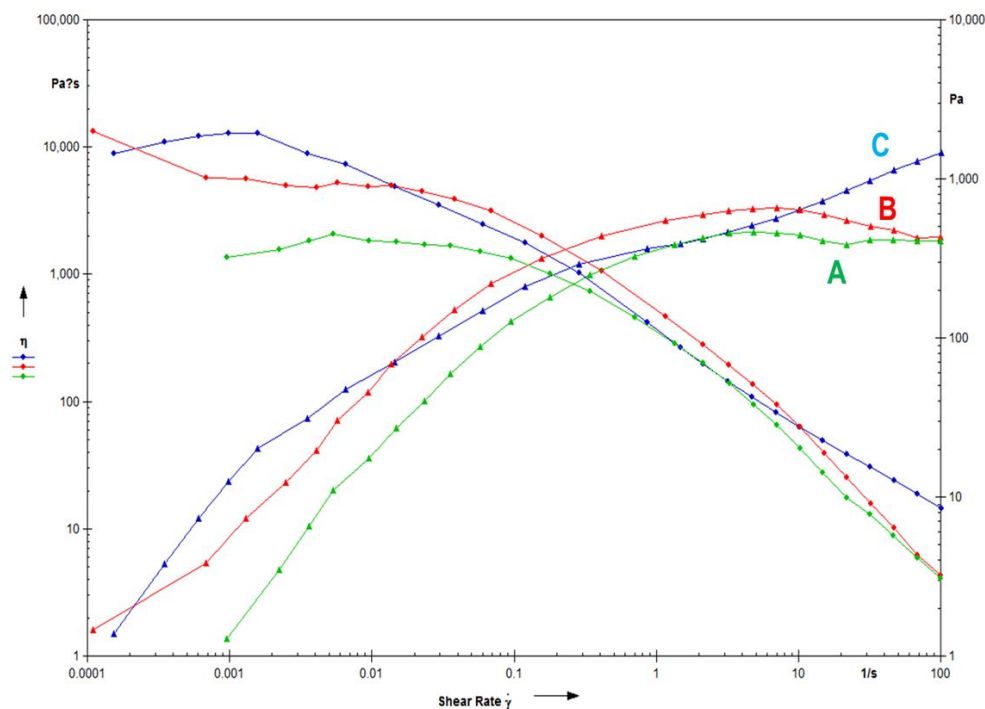


ภาพที่ 2 แสดงผลค่าความเค้นเฉือน (τ) และความหนืด (η) ของเจลเบสที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล ร้อยละ 3, 4, 5, 6 (สีน้ำเงิน สีแดง สีเขียว และสีเหลืองตามลำดับ) เปรียบเทียบกับเจลยาชาเฉพาะที่นำเข้า (สีฟ้า)

เจลยาชาเฉพาะที่ต้นแบบแบบทามีค่าความเค้นเฉือนและความหนืดที่ใกล้เคียงกับเจลยาคานำเข้า

เจลยาชาเฉพาะที่ต้นแบบแบบทามียาชาลิโดเคน โดยมีสารก่อเจลร้อยละ 4 จะมีค่าความเค้นเฉือนและความหนืดต่ำกว่าเจลยาชาเฉพาะที่นำเข้าเล็กน้อย แต่เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลเป็นร้อยละ 4.5 จะมีค่าความเค้นเฉือนและความหนืดสูงกว่าเจลยาคานำเข้าเล็กน้อย (รูปที่ 2)

จากข้อมูลดังกล่าวผู้วิจัยจึงพัฒนาเจลยาชาต้นแบบเฉพาะที่แบบทามีสารซีบิดีร้อยละ 100 มิลลิกรัม (0.1% CBD) โดยคำนวณจากคำแนะนำกระทรวงสาธารณสุขให้ใช้สารซีบิดีไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนึ่งกิโลกรัม เพื่อทำให้ต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทามีสารซีบิดีมีความปลอดภัย



ภาพที่ 3 แสดงผลความเค้นเฉือน ($\triangle$) และความหนืด ($\circ$) ของเจลาตินเฉพาะที่ต้นแบบที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล ร้อยละ 4 และ 4.5 (A. 4% เจลาตินเฉพาะที่ต้นแบบ; B. 4.5% เจลาตินเฉพาะที่ต้นแบบ; C. เจลาตินเฉพาะที่นำเข้า)

ต้นแบบเจลาตินเฉพาะที่แบบหาที่มีสารซีบีดีร้อยละ 0.1 มีค่าดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้นน้อยกว่าเจลาตินเฉพาะที่แบบหาที่ปราศจากสารซีบีดี

สัตว์ทดลองทุกตัวกินอาหารและน้ำในเกณฑ์ปกติ มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่มแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) จากการสังเกตอาการทางคลินิกและพฤติกรรม ไม่พบสัตว์ทดลองแสดงอาการเจ็บปวดหรือผลข้างเคียงที่เกิดจากการสัมผัสกับต้นแบบเจลาตินทั้งสองชนิด ที่เวลา 60 นาที 24, 48, 72 ชั่วโมงหลังการทดสอบ รวมทั้งไม่พบการเสียชีวิตหรืออาการใกล้เสียชีวิตของสัตว์ทดลองทั้งสองกลุ่ม เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์ Impending Death and Moribound Condition as Criteria for Humane Killing และ Severe Pain and Distress as Criteria for Humane Killing (OECD, 2000)

จากการทดสอบพบการแดงบริเวณผิวหนังที่สัมผัสกับเจลาตินเฉพาะที่แบบหาเพียงเล็กน้อยที่ระยะเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมงแต่ไม่พบการบวมของผิวหนังในกลุ่มสัตว์ที่ทาต้นแบบเจลาตินเฉพาะที่แบบหาที่มีสารซีบีดีร้อยละ 0.1% โดยน้ำหนัก โดยค่าดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้นของต้นแบบเจลาตินเฉพาะที่แบบหาที่มีสารซีบีดีมีค่าเท่ากับ 0.72 (ตารางที่ 3) ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มสัตว์ที่ทาด้วยต้นแบบเจลาตินเฉพาะที่แบบหาที่ปราศจากสารซีบีดี พบการแดงและบวมของผิวหนังหลังจากการทาที่ระยะเวลา 48 และ 72 ชั่วโมง โดยค่าดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้นของต้นแบบเจลาตินเฉพาะที่แบบหาที่ปราศจากสารซีบีดีมีค่าเท่ากับ 1.11 (ตารางที่ 3) แต่อย่างไรก็ดีเมื่อเทียบกับเกณฑ์การประเมินผิวหนัง ผลการทดสอบแสดงให้เห็นว่า ต้นแบบเจลาตินเฉพาะที่แบบหาที่มีสารซีบีดีและปราศจากสารซีบีดีมีระดับการระคายเคืองเล็กน้อยต่อผิวหนังกระต่ายที่ระยะเวลาการประเมิน 72 ชั่วโมง

ตารางที่ 3 แสดงการประเมินดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้นต่อผิวหนังสัตว์ทดลองของต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีและปราศจากสารซิปิดี ที่ระยะเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมงหลังการทดสอบ

กลุ่มการทดลอง	ค่าเฉลี่ยคะแนนการแดงและการบวมของ ผิวหนังกระต่ายหลังการล้างวัสดุทดสอบ						Primary Irritation Score ของ สัตว์ทดลองแต่ละตัว	ดัชนีการ ระคายเคือง เบื้องต้น
	24 ชั่วโมง		48 ชั่วโมง		72 ชั่วโมง			
	แดง	บวม	แดง	บวม	แดง	บวม		
เจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซิปิดี 0.1% (n=3)								
สัตว์ทดลองตัวที่ 1	1	0	1	0	0	0	1	0.72
สัตว์ทดลองตัวที่ 2	0.5	0	0	0	0	0	0.17	
สัตว์ทดลองตัวที่ 3	1	0	1	0	1	0	1	
เจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่ปราศจากสารซิปิดี (n=3)								
สัตว์ทดลองตัวที่ 1	1	0	1	0	1	0	1	1.11
สัตว์ทดลองตัวที่ 2	1	0	1	0.5	1	0	1.17	
สัตว์ทดลองตัวที่ 3	1	0	1	0	1	0.5	1.17	

หมายเหตุ ตำแหน่งที่ทาด้วยน้ำกลั่นปราศจากเชื้อมีค่าการแดงและบวม = 0 ตลอดระยะเวลาการประเมิน



บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

ในการศึกษาครั้งนี้ คณะผู้วิจัยได้ทำการพัฒนาต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดี ร้อยละ 0.1 และต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่ปราศจากสารซีบีดี โดยกำหนดให้ค่าความเค้นเฉือนและความหนืดที่เทียบเคียงกับเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่นำเข้า โดยต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่เมื่อสัมผัสกับผิวหนังสัตว์ทดลองเป็น 4 ชั่วโมง จะก่อให้เกิดระดับการระคายเคืองเล็กน้อยเมื่อประเมินหลังการทาเป็นเวลาต่อเนื่อง 72 ชั่วโมง

ยาชาเฉพาะที่แบบทา เป็นที่นิยมใช้ในทางทันตกรรม เพื่อช่วยลดอาการปวดของแผลช่องปาก หรือการรักษาทางทันตกรรมที่ต้องมีการระงับอาการปวดด้วยการฉีดยาชาทำให้ผู้ป่วยมีความวิตกกังวลน้อยลง (Davoudi et al., 2016) โดยออกฤทธิ์เฉพาะระบบประสาทส่วนปลายคือส่วนปลายของเส้นประสาทบริเวณเยื่อช่องปากที่สัมผัสกับยาชาเท่านั้น ไม่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง และมีความปลอดภัยสูงกว่าการให้ยาชาด้วยการฉีดเข้าชั้นเนื้อเยื่อชั้นในของร่างกายที่มีความเสี่ยงที่ยาชาจะเข้าสู่เส้นเลือดและมีผลต่อการทำงานของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง ถึงแม้กลไกการออกฤทธิ์ของยาชายังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีการนำเสนอสมมุติฐานโมเลกุลยาชายึดจับกับตัวรับของช่องควบคุมโซเดียมไอออน (receptor of sodium channel) บนผนังเมมเบรนเส้นประสาท มีผลยับยั้งการไหลเข้าของโซเดียมไอออนเข้าไปในผนังเมมเบรนและรบกวนการส่งกระแสประสาทขนาดเล็กที่นำความรู้สึกเจ็บจากส่วนปลายประสาทไปสู่สมอง (Becker et al. 2012 & 2006) ดังนั้นผู้จะใช้จะไม่รู้สึกถึงความเจ็บขณะแทงเข็ม แต่อาจรู้สึกถึงแรงกดหรือการเคลื่อนไหวได้บ้าง

โดยทั่วไปเนื้อเยื่อช่องปากจะตอบสนองต่อการทาเจลยาชาเฉพาะที่ไวกว่าการทาที่ผิวหนัง เนื่องจากมีชั้นเยื่อผิวที่บางกว่าและปราศจากชั้นเคราติน ทำให้การเกิดอาการชาจะใช้เวลาประมาณ 2-3 นาทีในการออกฤทธิ์และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ประมาณ 1-2 ชั่วโมงหรือนานกว่าขึ้นกับปริมาณยาชาที่ใช้ ความสามารถของยาชาในการละลายในไขมันและน้ำรวมทั้งคุณสมบัติตัวพาที่ใช้ รูปแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่นิยมใช้มีแบบครีมทา เจล สเปรย์พ่น ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยทำต้นแบบยาชาเฉพาะที่แบบทาชนิดเจล เนื่องจากมีการยึดติดกับเยื่อช่องปากได้ดี นำส่งเจลควบคุมตำแหน่งและปริมาณได้ดีกว่าแบบสเปรย์ และล้างออกได้ง่ายด้วยการเช็ดและบ้วนปากด้วยน้ำสะอาด

ทางพันธุกรรมสารยาชาที่นิยมใช้จะเป็นกลุ่มเอไมด์ เช่น ลิโดเคน เมพิวาเคน พิโลเคน บิวพิวาเคน และกลุ่มเอสเทอร์ เช่น เบนโซเคน เตตราเคน โดยอาจเตรียมในรูปแบบสารยาชาชนิดเดียวหรือสารผสม แต่อย่างไรก็ตามสำนักงานอาหารและยากำหนดห้ามใช้ยาชาเฉพาะที่ในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง ภาวะที่ร่างกายมีปริมาณเมตฮีโมโกลบิน (methemoglobin) ในเลือดสูง ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาชากลุ่มดังกล่าว โดยในการศึกษาครั้งนี้ต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดีร้อยละ 0.1 และต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่ปราศจากสารซีบีดีก่อให้เกิดระดับการระคายเคืองเล็กน้อยเมื่อประเมินเป็นเวลาต่อเนื่อง 72 ชั่วโมงหลังการทดสอบ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาทางคลินิกที่พบการใช้แผ่นยาชาเฉพาะที่บริเวณผิวหนังมีความปลอดภัยต่อการใช้งานทางคลินิก โดยก่อให้เกิดการระคายเคืองเล็กน้อย (Gudin et al. 2020, Moore 2010, Comer & Lamb 2000) แต่มีประเด็นที่น่าสนใจคือ กลุ่มยาชาเฉพาะที่แบบทาดัชนีแบบที่ปราศจากสารซีบีดีมีผลก่อการระคายเคืองมากกว่ากลุ่มที่มีสารซีบีดีเล็กน้อย ซึ่งอาจเกิดจากภาวะความเป็นกรดของสารยาชาลิโดเคนและเตตราเคนที่ใช้อยู่ในรูปสารลิโดเคนไฮดรอกโลไรด์ (lidocaine HCl) และเตตราเคนไฮดรอกโลไรด์ (tetracaine HCl) โดยค่าความเป็นกรดต่างของต้นแบบยาชาเฉพาะที่แบบทาที่ปราศจากสารซีบีดีมีค่าประมาณ 5.0 ± 0.5 ในขณะที่ต้นแบบยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดีมีค่าความเป็นกรดต่างประมาณ 5.6 ± 0.7 ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ว่าการระคายเคืองบนผิวหนังของสัตว์ทดลองเกิดจากความเป็นกรดของยาชา ซึ่งสอดคล้องกับแนวความคิดที่ความเจ็บปวดและการระคายเคืองของเนื้อเยื่อบริเวณที่ได้รับยาชาเฉพาะที่ของคนไข้มาจากการเป็นของกรดของยาชา (Sadananda 2022, Frank and Lalonde 2012, Vossinakis 2001, Christopher 1988) โดยสารซีบีดีที่ใส่ในต้นแบบยาชาช่วยลดการระคายเคืองที่เกิดจากความเป็นกรดของยาชา

สารคannabinoids หรือซีบีดี (Cannabinoids; CBD) เป็นสารน้ำมันสกัดได้จากกัญชงและกัญชาที่จัดว่ามีความปลอดภัย โดยไม่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางและการเสพติดเหมือนกับสารเตตราไฮโดรแคนนาบินอล (Amin, Chesney 2020, Arnold 2023, Busse et al. 2021) ทางทางการแพทย์อนุญาตให้ใช้สารซีบีดีทางระบบกับผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาด้วยยาที่แนะนำ (drug of choice) เช่น อาการเครียด คลื่นไส้อาเจียน ลมชักและนอนไม่หลับ มะเร็งระยะสุดท้าย มีการรายงานสารซีบีดีเฉพาะที่มีผลลดอาการปวดและอักเสบในภาวะข้ออักเสบ (Hammell et al. 2016 Malfaint Lowin et al. 2020, Philpott et al. 2017 และผู้ป่วยที่มีโรคปลายประสาทอักเสบ (Xu et al.) ซึ่งสอดคล้อง

กับการศึกษาของกลุ่มผู้วิจัยในครั้งนี้ที่แสดงให้เห็นว่ากลุ่มเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดีมีผลลดการอักเสบแดงบวมได้ดีกว่ากลุ่มเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่ปราศจากสารซีบีดี ถึงแม้กลไกการออกฤทธิ์ของสารซีบีดียังไม่ทราบชัดเจน ได้มีการเสนอแนะสมมติฐานโมเลกุลของสารซีบีดีจับตัวรับสัญญาณกลุ่ม cannabinoid receptor family, serotonin 5HT-1A, dopamine D2 receptor และ Transient receptor potential ankyrin (TRPA-1) receptor บนผิวเซลล์เป้าหมาย หรือผ่านการควบคุมแบบอัลโลสเตอริกกับโมเลกุลเอฟเฟกเตอร์ (allosteric action) เกิดวิธสัญญาณภายในเซลล์ทำให้ระดับแคลเซียมไอออนภายในเซลล์เพิ่มขึ้น ส่งผลยับยั้งต่อการหลั่งไซโตไคน์ IL-6, IL-8 และ MMP-3 (Pend 2022 de Almeida 2022 Burstein 2015) อย่างไรก็ตามก็ต้องมีการศึกษาวิจัยในเชิงลึกเพิ่มเติมเพื่อสร้างความเข้าใจการทำงานของสารซีบีดีต่อการอักเสบและความเจ็บอย่างสมบูรณ์

สรุปผลการทดลอง

ต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดีร้อยละ 0.1 และปราศจากสารซีบีดี มีคุณสมบัติทางกายภาพเทียบเท่าเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่นำเข้า และความปลอดภัยเกิดการระคายเคืองเล็กน้อย โดยต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่มีสารซีบีดีร้อยละ 0.1 มีค่าการระคายเคืองน้อยกว่าต้นแบบเจลยาชาเฉพาะที่แบบทาที่ปราศจากสารซีบีดี

บรรณานุกรม

- Alcantara KP, Malabanan JWT, Nalinratana N, et al. Cannabidiol-Loaded Solid Lipid Nanoparticles Ameliorate the Inhibition of Proinflammatory Cytokines and Free Radicals in an In Vitro Inflammation-Induced Cell Model. Int J Mol Sci. 2024;25(9):4744.
- Amin MR, Ali DW. Pharmacology of medical Cannabis. Adv Exp Med Biol. 2019;1162:151–165.
- Aprikian S, Kasvis P, Vigano M, et al. Medical cannabis is effective for cancer-related pain: Quebec Cannabis Registry results. BMJ Support Palliat Care. 2023. 13(e3):e1285-e1291.
- Arnold JC, McCartney D, Suraev A, et al. The safety and efficacy of low oral doses of cannabidiol: an evaluation of the evidence. Clin Transl Sci. 2023;16(1):10–30.
- Avramidis K, Lewis JC, Gallagher P. Reduction in pain associated with open carpal tunnel decompression. J Hand Surg Br. 2000;25(2):147-149.
- Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. Anesth Prog. 2012;59(2):90-101.
- Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. Anesth Prog. 2006;53(3):98-108.
- Bhaskar A, Bell A, Boivin M, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. J Cannabis Res. 2021;3(1):22.
- Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. Bioorg. Med. Chem. 2015;23:1377–1385.
- Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. BMJ. 2021;374: n2040.
- Chesney E, Oliver D, Green A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Neuropsychopharmacology. 2020;45(11):1799–1806.
- Christoph RA, Buchanan L, Begalla K and Schwartz S. Pain reduction in local anesthetic administration through pH buffering. Ann Emerg Med. 1988;17:117–120.
- Comer AM, Lamb HM. Lidocaine patch 5%. Drugs. 2000;59(2):245-259.
- Davoudi A, Rismanchian M, Akhavan A, et al. A brief review on the efficacy of different possible and nonpharmacological techniques in eliminating discomfort of local anesthesia injection during dental procedures. Anesth Essays Res. 2016;10(1):13-16.

- de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. Pharmacol Res Perspect. 2020;8(6):e00682.
- Frank SG, Lalonde DH. How acidic is the lidocaine we are injecting, and how much bicarbonate should we add? Can J Plast Surg. 2012;20(2):71-73.
- Franz-Montan M, Ribeiro LNM, Volpato MC, et al. Recent advances and perspectives in topical oral anesthesia. Expert Opin Drug Deliv. 2017;14(5):673-684.
- Gudin J, Argoff C, Fudin J, et al. A Randomized, Open-Label, Bioequivalence Study of Lidocaine Topical System 1.8% and Lidocaine Patch 5% in Healthy Subjects. J Pain Res. 2020;13:1485-1496.
- Hammell DC, Zhang LP, Ma F, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. Eur. J. Pain. 2016;20:936–948.
- Harris M, Erridge S, Ergisi M, et al. UK Medical Cannabis registry: an analysis of clinical outcomes of medicinal cannabis therapy for chronic pain conditions. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15(4):473–485.
- ISO (2021). ISO 10993-23:2021. Biological evaluation of medical devices-Part 23: Tests for irritation.
- Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2015;31(4):450-6.
- Lowin T, Tingting R, Zurmahr J, et al. Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Cell Death Dis. 2020;11(8):714.
- Mackley CL, Marks JG, Anderson BE. Delayed-Type Hypersensitivity to Lidocaine. Arch Dermatol. 2003;139(3):343–346.
- Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000;97, 9561–9566.
- Mick G, Douek P. Clinical Benefits and Safety of Medical Cannabis Products: A Narrative Review on Natural Extracts. Pain Ther. 2024;13(5):1063-1094.
- Moore PA, Hersh EV. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. Dent Clin North Am. 2010;54(4):587-599.
- Mundiya J, Woodbine E. Updates on Topical and Local Anesthesia Agents. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2022;34(1):147-155.
- Naik VB, Sharma D, Jain AK, et al. Comparing the Efficacy of 5% EMLA Cream and 20% Benzocaine Gel on Gingival Tissue Surrounding Non-Carious Cervical Lesions for Reduction of Pain Following Rubber Dam Clamp Placement: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. Cureus. 2024;16(7):e63893.

- OECD (2000). Guidance document on the recognition, assessment and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animal use in safety evaluation. OECD Environmental health and safety publications, Series on testing and assessment No.10 (<https://doi.org/210.178729789264078376-en>)
- Peng J, Fan M, An C, et al. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022;130(4):439–456.
- Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. Pain. 2017;158:2442–2451.
- Rapin L, Gamaoun R, El Hage C, et al. Cannabidiol use and effectiveness: real world evidence from a Canadian medical cannabis clinic. J Cannabis Res. 2021;3(1):19.
- Sadananda V, Jubana MK, Hegde MN, et al. Comparison of buffered and non-buffered lidocaine: pH and pain perception. World Acad Sci J. 2022;4:37.
- Sholler DJ, Schoene L, Spindle TR. Therapeutic Efficacy of Cannabidiol (CBD): A Review of the Evidence from Clinical Trials and Human Laboratory Studies. Curr Addict Rep. 2020;7(3):405-412.
- Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics. Anesthesiol Clin North Am. 2000;18(2):217-233.
- Vossinakis IC. Re: reduction in pain associated with open carpal tunnel decompression. J Hand Surg Br. 2001;26(5):503-504.
- Xu DH, Cullen BD, Tang M, et al. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. Curr Pharm Biotechnol. 2020;21(5):390-402.

ประวัตินักวิจัย

ศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ ดร. พสุธา ัญญะกิจไพศาล ปัจจุบันดำรงตำแหน่งคณบดี สำนักวิชา
ทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี จังหวัดนครราชสีมา เกิดที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร
สำเร็จการศึกษาทันตแพทยศาสตรบัณฑิตจากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2534 และบรรจุทำงาน
ตำแหน่งอาจารย์ที่คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ. 2534 ต่อมาในปี พ.ศ.
2537 ได้รับทุน กพ. เพื่อศึกษาต่อต่างประเทศและสำเร็จการศึกษาระดับปริญญาเอก (Ph.D) สาขา
Dental Science, Dental School, Indiana University, Indiana, USA ในปี พ.ศ. 2543 และกลับมา
รับราชการในต้นสังกัดเดิม ได้รับแต่งตั้งเป็นผู้ช่วยศาสตราจารย์ รองศาสตราจารย์ ศาสตราจารย์ และ
ศาสตราจารย์เชี่ยวชาญชั้นสูง จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มีผลงานตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ
มากกว่า 30 เรื่อง ได้รับรางวัลจากการประกวดผลงานวิจัย สิทธิบัตร อนุสิทธิบัตร บัญชีนวัตกรรมแห่งชาติ
ด้านวัสดุทันตกรรม รางวัลเพชรชมพู ด้านการบริหาร ได้รับตำแหน่งผู้ช่วยคณบดี คณะทันต
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้อำนวยการหลักสูตรสหสาขาทันตชีววัสดุศาสตร์ บัณฑิต
วิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประธานชมรมทันตชีววัสดุแห่งประเทศไทย, President,
Internation Association of Dental Research, Southeast Asian Division (2012-2013),
President, Internation Association of Dental Research, Asia-Pacific Region (2014) ต่อมาย้าย
มาดำรงตำแหน่งคณบดีสำนักวิชาทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี และรักษาการรอง
ผู้อำนวยการศูนย์สุขภาพช่องปาก โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี ในปี พ.ศ. 2565 จนถึง
ปัจจุบัน