



อนุภาคนาโน

เพื่อนำส่งยาและ
สารจากธรรมชาติ
แบบมุ่งเป้า

ชฎา จิตตสุโก

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อนุภาคนาโนเพื่อนำส่งยาและสารจากธรรมชาติแบบมุ่งเป้า



บรรณาธิการ: กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์

ISBN (e-book): 978-616-620-019-5

ผู้แต่ง: ชูดา จิตตสุโก

เจ้าของและผู้จัดพิมพ์: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
สำนักงานบริหารงานวิจัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
โทรศัพท์: 0 5394 3603-4
โทรสาร: 0 5394 3600
<https://cmupress.cmu.ac.th>
E-mail: cmupress.th@gmail.com

พิมพ์ครั้งที่ 1: มีนาคม 2568

ราคา: 363 บาท

หนังสือเล่มนี้ผ่านการประเมินจากผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาที่เกี่ยวข้องและต่างสถาบัน เพื่อตรวจสอบและรับรองการเผยแพร่ผลงานทางวิชาการ ประเมินหนังสือหรือตำรา ซึ่งจัดพิมพ์โดยสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่เรียบร้อยแล้ว © สงวนลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537 ห้ามลอกเลียนแบบ ทำซ้ำ ดัดแปลง ส่วนหนึ่งส่วนใดของตำราเล่มนี้ รวมทั้งการจัดเก็บ ถ่ายทอด ไม่ว่ารูปแบบหรือวิธีการใด ๆ ด้วยกระบวนการทางอิเล็กทรอนิกส์ การถ่ายภาพ การบันทึกหรือวิธีการอื่นใด โดยไม่ได้รับอนุญาต

คำนำ

การนำนาโนเทคโนโลยีมาใช้ในการสร้างนวัตกรรมระบบนำส่งยาทำให้เกิดความก้าวหน้าในทางการแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการนำส่งยาแบบมุ่งเป้า ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดผลข้างเคียงและความเป็นพิษจากยา หนังสือ “อนุภาคนาโนเพื่อนำส่งยาและสารจากธรรมชาติแบบมุ่งเป้า” นำเสนอวิธีการและกลยุทธ์ที่ใช้ในการออกแบบและการประยุกต์ใช้ออนุภาคนาโนสำหรับการนำส่งยาและสารจากธรรมชาติ ในบทที่ 1 กล่าวถึงที่มาและประโยชน์ของการใช้ออนุภาคนาโนเพื่อนำส่งยา บทที่ 2 ประกอบด้วยวิธีการเตรียมอนุภาคนาโนด้วยวิธี “แทนที่ตัวทำละลาย” รายละเอียดของหลักการ ขั้นตอน และพารามิเตอร์ที่สำคัญที่มีต่อคุณลักษณะของอนุภาคนาโน บทที่ 3 เจาะลึกชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมอนุภาคนาโนซึ่งมีผลต่อการกักเก็บและการปลดปล่อยยา บทที่ 4 กล่าวถึงสารเพิ่มเสถียรภาพที่ใช้ในการเตรียมอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเพิ่มเสถียรภาพของอนุภาคนาโน การควบคุมขนาดและสมบัติพื้นผิว บทที่ 5 กล่าวถึงวิธีการนำส่งอนุภาคนาโนไปยังเนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่จำเพาะ กลไกการกำหนดเป้าหมายต่าง ๆ รวมถึงอันตรกิริยาระหว่างลิแกนด์กับตัวรับ บทที่ 6 ให้ภาพรวมโดยละเอียดของเทคนิคทางเคมีที่ใช้ในการควบคุมลิแกนด์เป้าหมายกับอนุภาคนาโน และในบทสุดท้ายกล่าวถึงการศึกษาความเป็นไปได้ของอนุภาคนาโนในการนำพาตัวยาสำคัญเข้าสู่ภายในเซลล์

หนังสือเล่มนี้เหมาะสำหรับอาจารย์ นักวิจัย และนักศึกษาที่สนใจในศาสตร์ของนาโนเทคโนโลยีทางด้านวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม และวิศวกรรมชีวการแพทย์ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อใช้เป็นทั้งแหล่งข้อมูลทางการศึกษาและเป็นแนวทางปฏิบัติ ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าความรู้ที่รวบรวมไว้ในหนังสือเล่มนี้ จะสร้างแรงบันดาลใจให้เกิดนวัตกรรมใหม่ ๆ ทางด้านระบบนำส่งยาผ่านนาโนเทคโนโลยี

ชุตตา จิตตสุโข

มีนาคม 2568

สารบัญ

คำนิยาม	iii
คำนำ	iv
สารบัญ	v
สารบัญรูป	x
สารบัญตาราง	xiv

1

ที่มาและประโยชน์ของการใช้อนุภาคนาโนเพื่อนำส่งยา	1
1. บทนำ	1
2. ชนิดของอนุภาคนาโนเพื่อนำส่งยา	3
2.1 อนุภาคนาโนที่เตรียมจากไขมัน	3
2.2 อนุภาคนาโนที่เตรียมจากพอลิเมอร์	4
2.3 อนุภาคนาโนที่เตรียมจากสารอินทรีย์	5
3. ระบบนำส่งยามุ่งเป้า	6
4. วิธีการเตรียมอนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์	7
4.1 วิธีการระเหยตัวทำละลาย	7
4.2 วิธีการแยกด้วยเกลือ	8
4.3 วิธีแทนที่ตัวทำละลาย	8
4.4 วิธีการแยกสารผ่านเยื่อ	8
5. บทสรุป	9
เอกสารอ้างอิง	10

2

การเตรียมนอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	13
1. บทนำ	13
2. การเตรียมนอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	14
2.1 การเตรียมนาโนแคปซูล	14
2.2 การเตรียมนาโนสเฟียร์	15
3. ทฤษฎีการก่อตัวของอนุภาคนาโนที่เตรียมด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	16
3.1 ปรากฏการณ์มารังโกนี	16
3.2 ปรากฏการณ์อูโซ	17
4. ข้อดีของการเตรียมนอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	21
5. ข้อจำกัดของการเตรียมนอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	22

6. ตัวอย่างอนุภาคนาโนที่เตรียมโดยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	23
6.1 อนุภาคนาโนที่เตรียมจากพอลิเมอร์	23
6.2 อนุภาคนาโนที่เตรียมจากไขมัน	24
7. บทสรุป	26
เอกสารอ้างอิง	27

3 พอลิเมอร์ที่ใช้สำหรับการเตรียมอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย 31

1. บทนำ	31
2. พอลิเมอร์สังเคราะห์ที่ใช้ในการเตรียมอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	35
2.1 พอลิเล็กทริกแอซิดโคโกลโคลิกแอซิด	35
2.2 พอลิเล็กทริกแอซิด	44
2.3 พอลิคาโพรแลกโตน	46
2.4 พอลิแอนไฮไดรต์	48
2.5 พอลิฟอสฟาซีน	49
3. พอลิเมอร์ธรรมชาติที่ใช้ในการเตรียมอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	51
3.1 ไคโตซาน	51
3.2 พูลูลูแลน	53
3.3 เพกทิน	54
3.4 เจลาติน	55
3.5 เกลียดิน	57
4. บทสรุป	59
เอกสารอ้างอิง	60

4 สารเพิ่มเสถียรภาพสำหรับการเตรียมอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย 65

1. บทนำ	65
2. กลไกของสารเพิ่มเสถียรภาพในการยับยั้งการรวมกลุ่มกันของอนุภาคนาโน	66
2.1 แรงผลักกันทางไฟฟ้าสถิต	66
2.2 แรงผลักกันทางสเตอริก	69
3. ปัจจัยที่ต้องพิจารณาในการเลือกใช้สารเพิ่มเสถียรภาพที่เหมาะสม	70
3.1 ค่าล็อกพีและเอนทัลปีของสารเพิ่มเสถียรภาพ	70
3.2 การละลายของยาในสารเพิ่มเสถียรภาพ	71

3.3 ความเข้มข้นของสารเพิ่มเสถียรภาพ	71
3.4 น้ำหนักโมเลกุลของสารเพิ่มเสถียรภาพ	72
3.5 ความไม่ชอบน้ำของสารเพิ่มเสถียรภาพ	73
3.6 พลังงานบนผิวของสารเพิ่มเสถียรภาพ	73
3.7 สัมพรรคภาพของอนุภาคนาโนกับสารเพิ่มเสถียรภาพ	73
4. ตัวอย่างสารเพิ่มเสถียรภาพของอนุภาคนาโนที่เตรียมด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	77
4.1 พอลิออกซาเมอร์	77
4.2 พอลิเอทิลีนไกลคอล	82
4.3 พอลิไวนิลแอลกอฮอล์	84
4.4 โซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส	86
4.5 กรดไฮยาลูรอนิก	88
4.6 ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส	91
5. การหาความหนาแน่นของสารเพิ่มเสถียรภาพบนผิวของอนุภาคนาโน	92
6. บทสรุป	93
เอกสารอ้างอิง	94



5 อนุภาคนาโนเพื่อการนำส่งยามุ่งเป้าด้วยเพปไทด์	101
1. บทนำ	101
2. ความสำคัญของการนำส่งยามุ่งเป้า	102
3. หลักการของระบบนำส่งยามุ่งเป้า	103
4. ประเภทของระบบนำส่งยามุ่งเป้า	104
4.1 การนำส่งยามุ่งเป้าแบบแพสซีฟ	104
4.2 การนำส่งยามุ่งเป้าแบบแอกทีฟ	106
4.3 การนำส่งยามุ่งเป้าแบบกายภาพ	107
5. ชนิดของลิแกนด์ที่ใช้ส่งยามุ่งเป้าแบบแอกทีฟ	108
5.1 แอนติบอดี	108
5.2 แอปทาเมอร์	109
5.3 โมเลกุลขนาดเล็ก	110
5.4 เพปไทด์	110
6. คุณสมบัติของอนุภาคนาโนภายหลังการควบคุมกับเพปไทด์	112
6.1 ขนาด การกระจายขนาด และค่าศักย์ซีตา	112
6.2 ประสิทธิภาพในการกักเก็บและการปลดปล่อยยาออกจากอนุภาคนาโน	112
6.3 การปลดปล่อยยาออกจากอนุภาคนาโน	113

7. การออกแบบการศึกษาการใช้อนุภาคนาโนมุ่งเป้าเพื่อป้องกันและรักษาโรค	117
7.1 การนำส่งอนุภาคนาโนมุ่งเป้าเซลล์ HUVEC	117
7.2 การนำส่งอนุภาคนาโนมุ่งเป้าเซลล์มะเร็งปอด A549	120
7.3 การนำส่งอนุภาคนาโนมุ่งเป้าเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว Molt-3	122
7.4 การนำส่งอนุภาคนาโนมุ่งเป้าเซลล์เดนไดรติกและทีเซลล์	123
7.5 การนำส่งอนุภาคนาโนมุ่งเป้าเซลล์มะเร็งเต้านม BT-549-Luc	125
7.6 การนำส่งเดนไดรเมอร์มุ่งเป้าเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว NALM-6	127
8. บทสรุป	129
เอกสารอ้างอิง	130

6 การควบคุมเพปไทด์บนผิวหน้าของอนุภาคนาโน	135
1. บทนำ	135
2. การควบคุมเพปไทด์กับอนุภาคนาโนโดยใช้สารเชื่อมโยงข้าม	136
2.1 สารเชื่อมโยงข้ามที่ไวต่อหมู่เอมีน	137
2.2 สารเชื่อมโยงข้ามที่ไวต่อหมู่คาร์บอกซิล	142
2.3 สารเชื่อมโยงข้ามที่ไวต่อหมู่ซัลฟไฮไดรล	146
2.4 ปฏิกริยาคลิก	150
3. การคำนวณความหนาแน่นของเพปไทด์บนผิวอนุภาค	153
4. บทสรุป	156
เอกสารอ้างอิง	157

7 การติดตามการนำส่งอนุภาคนาโนภายในเซลล์	159
1. บทนำ	159
2. การนำสารเข้าเซลล์ด้วยกระบวนการเอนโดไซโทซิส	159
2.1 เอนโดไซโทซิสที่พึ่งพิงแคลธริน	160
2.2 เอนโดไซโทซิสที่พึ่งพิงแควีโอลิน	161
2.3 เอนโดไซโทซิสที่ไม่พึ่งพิงแคลธรินและแควีโอลิน	162
2.4 ฟาโกไซโทซิส	163
2.5 แมโครพินไซโทซิส	163
3. ปัจจัยที่มีผลต่อวิธีการนำอนุภาคนาโนเข้าสู่ภายในเซลล์	164
3.1 ขนาดอนุภาค	164
3.2 รูปร่าง	165

3.3 ประจุที่ผิว	166
3.4 หมู่ฟังก์ชันบนผิวของอนุภาคนาโน	167
3.5 ลักษณะพื้นผิวของอนุภาคนาโน	168
4. การศึกษาการนำอนุภาคนาโนเข้าสู่เซลล์ด้วยกระบวนการเอนโดไซโทซิส	168
4.1 การใช้สารยับยั้งทางเคมีและเภสัชวิทยา	169
4.2 การควบคุมการแสดงออกของยีนโดยการแทรกสอดอาร์เอ็นเอ	169
4.3 การศึกษาตำแหน่งของอนุภาคนาโนภายในเซลล์	170
4.4 การศึกษากลไกการนำอนุภาคนาโนเข้าสู่เซลล์โดยใช้พลังงาน	178
4.5 การใช้สารยับยั้งแบบแข่งขันในการเข้าสู่เซลล์	179
5. การวิเคราะห์การนำอนุภาคนาโนเข้าสู่เซลล์และการเดินทางสู่ไลโซโซมเชิงปริมาณ	182
5.1 จลนศาสตร์ของอนุภาคนาโนที่เข้าสู่ไลโซโซม	183
5.2 จลนศาสตร์ของอนุภาคนาโนในการโคโลคาไลซ์กับแคลธริน แควโอลิน และโปรตีนแรบ 5	184
6. บทสรุป	185
เอกสารอ้างอิง	186

ดัชนี

189

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
2.1 การเตรียมอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลายในระดับห้องปฏิบัติการ	14
2.2 ภาพถ่ายนาโนแคปซูลที่เตรียมจากพอลิคาโพรลีนที่บรรจุเบตาแคโรทีนจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน	15
2.3 ภาพถ่ายนาโนสเฟียร์ที่เตรียมด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	16
2.4 ปรากฏการณ์มาร์ังโกนี จากการแพร่กระจายของตัวทำละลายอินทรีย์ออกไปสู่ภูมิภาคน้ำโดยความแตกต่างระหว่างแรงตึงผิวของสองภูมิภาค	17
2.5 แผนภาพวัฏภาคไตรภาค (ternary phase diagram) ประกอบด้วยบริเวณอูโซ (Ouzo region) ตัวละลาย (solute) ที่ไม่ละลายน้ำ ตัวทำละลาย (solvent) อินทรีย์ที่มีขั้วและเข้ากับน้ำได้ และน้ำ (water)	18
3.1 การสลายตัวของพอลิแล็กติกโคไกลโคลิกแอซิดด้วยปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ	35
3.2 การสลายตัวของพอลิแล็กติกแอซิดด้วยปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ	45
3.3 การสลายตัวของพอลิคาโพรลีนในร่างกายนด้วยปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ	47
3.4 การสลายตัวของพอลิแอนไฮไดรด์ด้วยปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ	48
3.5 การสลายตัวของพอลิฟอสฟาซีนด้วยปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ	50
3.6 โครงสร้างทางเคมีของโคโตซาน	52
3.7 โครงสร้างทางเคมีของพูลูลูแลน	53
3.8 โครงสร้างทางเคมีของเพกทิน	55
3.9 โครงสร้างทางเคมีของเจลาติน	56
3.10 โครงสร้างทางเคมีของเกลียดิน	58
4.1 ชั้นประจุไฟฟ้าบนผิวของอนุภาคนาโนประจุบวก	68
4.2 โครงสร้างทางเคมีของพอลีลอกซาเมอร์	78
4.3 ไอโซเทอมของการดูดซับพอลีลอกซาเมอร์ 188 บนผิวของอนุภาคนาโนพอลิแล็กติกโคไกลโคลิกแอซิด	79
4.4 ความหนาแน่นของพอลีลอกซาเมอร์บนผิวอนุภาค โดยพีพีโอดูดซับบนผิวอนุภาคนาโนพอลิแล็กติกโคไกลโคลิกแอซิด สายพีพีโอยืดยาวออกไปในสารละลายตัวกลาง (ก) พอลีลอกซาเมอร์มีความหนาแน่นต่ำ (ต่ำกว่าความเข้มข้นวิกฤติของการจับก้อน (ค่า CCC)) (ข) พอลีลอกซาเมอร์มีความหนาแน่นบริเวณจุดอิมิตของการดูดซับ และ (ค) พอลีลอกซาเมอร์มีความหนาแน่นสูงโดยมีความเข้มข้นที่สูงกว่าความเข้มข้นวิกฤติของไมเซลล์	80

รูปที่	หน้า
4.5	ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่านของอนุภาคนาโนพอลิแล็กติกโคไกลโคลิกแอซิดที่เคลือบด้วยไซเตียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส ความเข้มข้น (ก) ร้อยละ 0 และ (ข) ร้อยละ 0.01 86
4.6	การยึดเหนี่ยวและการนำอนุภาคนาโนพอลิแล็กติกโคไกลโคลิกแอซิดที่ไม่ได้เคลือบ และที่เคลือบด้วยไซเตียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสเข้าสู่เซลล์มะเร็งปอด A549 87
5.1	อันตรกิริยาแบบมัลติเวเลนซ์ระหว่างลิแกนด์บนอนุภาคนาโนและตัวรับบนผิวเซลล์ (ก) แรงในการยึดเหนี่ยวระหว่างลิแกนด์และตัวรับสูงขึ้น (ข) ความจำเพาะเจาะจงในการยึดเหนี่ยวของลิแกนด์ต่อตัวรับสูงขึ้น (ค) โอกาสในการยึดเหนี่ยวระหว่างลิแกนด์และตัวรับสูงขึ้น และ (ง) โอกาสในการกลับมายึดเหนี่ยวใหม่ของลิแกนด์กับตัวรับสูงขึ้น 107
5.2	กราฟิกการยึดเหนี่ยวของอนุภาคนาโนกับโปรตีน VEGF และยับยั้งไม่ให้ VEGF ยึดเหนี่ยวกับตัวรับ VEGF ในการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ 118
5.3	อนุภาคนาโนที่ควบคู่กับเพปไทด์ R5K และกักเก็บยาไอทราโคนาโซลยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ใน <i>in vitro</i> 119
5.4	การยับยั้งการยึดเหนี่ยวของอนุภาคนาโนที่ควบคู่กับเพปไทด์ในเซลล์ด้วย (ก) เพปไทด์ cLALB อิสระ และ (ข) โมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อ ICAM-1 120
5.5	การยึดเหนี่ยวและการนำอนุภาคนาโนที่กักเก็บยาดีออกโซรูบิซินที่ (ก) ไม่ได้ควบคู่กับเพปไทด์ และ (ข) ที่ควบคู่กับเพปไทด์ LFC131 ในเซลล์มะเร็งปอด 121
5.6	(ก) การยับยั้งอันตรกิริยาระหว่าง LFA-1 บนเซลล์ Molt-3 และ ICAM-1 บนเซลล์ A549 ของอนุภาคนาโนที่ควบคู่กับเพปไทด์ cIBR และ (ข) จำนวนเซลล์ Molt-3 ที่เกาะบนเซลล์ A549 ภายหลังการบ่มกับอนุภาคนาโนที่ควบคู่กับเพปไทด์ cIBR 123
5.7	ประสิทธิภาพของอนุภาคนาโนที่ควบคู่กับเพปไทด์ LALB ซึ่งยึดเหนี่ยวกับ ICAM-1 บนเซลล์เดนไดรติกและ cIBR ซึ่งยึดเหนี่ยวกับ LFA-1 บนทีเซลล์ ในการยับยั้งอันตรกิริยาระหว่างเซลล์เดนไดรติก (ย้อมสีเขียว) และทีเซลล์ (ย้อมสีแดง) ประสิทธิภาพในการยับยั้งอันตรกิริยาของอนุภาคนาโนมุ่งเป้าดีกว่าเพปไทด์อิสระ โมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อ ICAM-1 และ LFA-1 อนุภาคนาโนเปล่าที่ไม่ได้ควบคู่กับเพปไทด์ และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับสารใด 125
5.8	เดนไดรเมอร์ที่ควบคู่กับเพปไทด์ LFC131 ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์มะเร็งเต้านม BT549-Luc ด้วยประสิทธิภาพที่สูงกว่าเดนไดรเมอร์ที่ไม่ได้ควบคู่กับเพปไทด์ และเพปไทด์อิสระ 127

รูปที่	หน้า
5.9	เดนไดรเมอร์ที่ควบคุมกับเพปไทด์ LFC131 (LFC131-G5) ยึดเหนี่ยวกับเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว NALM-6 ได้เร็วและมากกว่าเดนไดรเมอร์ปกติ (G5)
6.1	ปฏิกิริยาการควบคุมระหว่างเอมีนปฐมภูมิกับคาร์บอกซิลโดยใช้เอ็น-ไฮดรอกซีซึกซินิไมด์ เอสเทอร์ เป็นสารเชื่อมโยงข้าม
6.2	ขั้นตอนการควบคุมเพปไทด์กับอนุภาคนาโนพอลิแล็กติกแอซิด
6.3	ปฏิกิริยาการควบคุมระหว่างเอมีนปฐมภูมิกับสารเชื่อมโยงข้ามอิมิโดเอสเทอร์
6.4	ปฏิกิริยาการควบคุมระหว่างหมู่คาร์บอกซิลกับ 1-เอทิล-3-3-ไดเมทิลอะมิโนโทรฟิลาการ์โบไดอิมิด
6.5	ปฏิกิริยาการควบคุมระหว่างหมู่คาร์บอกซิลกับเอมีนปฐมภูมิโดยใช้ 1-เอทิล-3-3-ไดเมทิลอะมิโนโทรฟิลาการ์โบไดอิมิด และเอ็น-ซึกซินิไมด์ เอสเทอร์ เป็นสารเชื่อมโยงข้าม
6.6	ปฏิกิริยาการควบคุมเพปไทด์ R5K กับอนุภาคนาโนพอลิแล็กติกแอซิด-โคไกลโคลิกแอซิดที่กักเก็บยาไอทราโคนาโซลและเคลือบด้วยกรดไฮยาลูโรนิกโดยใช้สารเชื่อมโยงข้ามชนิดคาร์โบไดอิมิด
6.7	ปฏิกิริยาการควบคุมระหว่างหมู่ซัลฟ์ไฮดริลโดยใช้สารเชื่อมโยงข้ามมาเลอิมิด
6.8	ปฏิกิริยาควบคุมหมู่ฟังก์ชันเป็นมาเลอิมิดบนผิวหน้าของอนุภาคนาโนทองกับหมู่ซัลฟ์ไฮดริลของเพปไทด์
6.9	ปฏิกิริยาควบคุมระหว่างหมู่ซัลฟ์ไฮดริลของเพปไทด์กับหมู่ไอโอโดอะเซทิล
6.10	ปฏิกิริยาควบคุมระหว่างหมู่อัลดีไฮด์ของเพปไทด์กับหมู่อัลคอกซีลามีนบนอนุภาคนาโน
6.11	ปฏิกิริยาไซโคลแอตติชันแบบ 1,3-ไดโพลาร์ของอัลไคนและอะไซด์เพื่อสร้างพันธะ 1,2,3-ไตรอะโซล
6.12	(ก) การสังเคราะห์เพปไทด์ F3 ให้มีหมู่อัลไคน และ (ข) การสังเคราะห์อนุภาคนาโนที่ควบคุมกับเพปไทด์ F3 กับพอลิเมอร์ร่วม co(CEA-AAm) ด้วยปฏิกิริยาการโบไดอิมิดและปฏิกิริยาคลิก
6.13	ความหนาแน่นของเพปไทด์ cLABL บนผิวของอนุภาคนาโนพอลิแล็กติกแอซิด-โคไกลโคลิกแอซิดลดลงเมื่อจำนวนหมู่คาร์บอกซิลบนพอลิออกซาเมอร์ 188 ลดลงและจำนวนหมู่ไฮดร็อกซิลเพิ่มขึ้น
7.1	กระบวนการเอนโดไซโทซิส
7.2	โคโลคัลไลเซชันของอนุภาคนาโนที่ควบคุมกับเพปไทด์ cIBR (เรืองแสงสีเขียว) กับสีย้อมไลโซโซมเทกสเตรดเด็กซ์แทรน (เรืองแสงสีแดง)
7.3	โคโลคัลไลเซชันของอนุภาคนาโนที่ควบคุมกับเพปไทด์ LFC131 และกักเก็บยาไดออกโซรูบิซินในไลโซโซมที่ย้อมด้วย Lysotracker Green 283 DND-26

- 7.4 โคโลคาไลเซชันของอนุภาคนาโนที่ควบคู่กับแพปไทด์ cLABL (เรืองแสงสีเขียว) กับไลโซโซมที่ย้อมด้วย Lysotracker Red® (เรืองแสงสีแดง) ในเซลล์ HUVEC ณ เวลา 15 นาทีหลังการบ่มอนุภาคนาโนกับเซลล์ ในขณะที่อนุภาคนาโนที่ไม่ได้ควบคู่กับแพปไทด์เริ่มเข้าสู่ไลโซโซม ณ เวลา 2 ชั่วโมง

ตัวอย่าง

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	ข้อดีและข้อจำกัดของอนุภาคนาโนแต่ละชนิด	25
3.1	ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่ใช้ในการกักเก็บยาในอนุภาคนาโนที่เตรียมด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	34
4.1	ตัวอย่างสารเพิ่มเสถียรภาพทางเคมีที่ใช้เตรียมอนุภาคนาโนด้วยวิธีแทนที่ตัวทำละลาย	75
5.1	ตัวอย่างเพปไทด์ที่ใช้เป็นลิแกนด์นำส่งยาในระบบนำส่งยาพุ่งเป้า	115
6.1	พันธะโคเวเลนต์ที่พบบ่อยในการทำปฏิกิริยาควคู่อุภาคนาโนกับเพปไทด์	137
6.2	ตัวอย่างการคำนวณความหนาแน่นของเพปไทด์บนผิวของอนุภาคนาโน 1 อนุภาค	154
7.1	สารบ่งชี้ที่ใช้บ่งชี้โครงสร้างหรือออร์แกนัลภายในเซลล์	172
7.2	ตัวอย่างการศึกษาเส้นทางการเดินทางภายในเซลล์ของอนุภาคนาโน	180



ที่มาและประโยชน์ ของการใช้อนุภาคนาโน เพื่อนำส่งยา

1. บทนำ

ระบบนำส่งยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันยังคงมีข้อจำกัดสำคัญในการนำส่งตัวยาสำคัญผ่านสิ่งกีดขวางภายในร่างกาย เช่น เซลล์เยื่อบุ (epithelial cells) เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial cells) และเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ซึ่งส่งผลให้ยาออกฤทธิ์ในบริเวณเป้าหมายได้อย่างจำกัด นอกจากนี้ ยายังอาจถูกทำลายหลังเข้าสู่กระแสเลือดผ่านกระบวนการทางเคมีฟิสิกส์ การทำลายโดยเอนไซม์ หรือการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง ทำให้โมเลกุลยาที่ไม่สามารถซึมผ่านเข้าสู่เซลล์เป้าหมายไม่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹ โดยเฉพาะในโรคติดเชื้อ โรคมะเร็ง และโรคทางพันธุกรรม² การพัฒนาอนุภาคนาโนเป็นระบบนำส่งยามุ่งเป้าจึงเป็นแนวทางสำคัญในการแก้ไขปัญหาเหล่านี้ โดยอนุภาคนาโนช่วยเพิ่มสภาพพร้อมใช้ทางชีวภาพ (bioavailability) ของยา เพิ่มการละลายน้ำ ลดการสลายตัวของยาในร่างกาย และควบคุมการปลดปล่อยยาให้อยู่ในรูปแบบที่เหมาะสม อีกทั้งอนุภาคนาโนยังสามารถปรับเปลี่ยนเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพื่อให้ตัวยาสำคัญเข้าถึงเซลล์หรือเนื้อเยื่อเป้าหมายได้อย่างจำเพาะเจาะจง ลดผลข้างเคียงต่ออวัยวะอื่น และเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับเปปไทด์ที่มีสมบัติแทรกผ่านสิ่งกีดขวางในร่างกาย เช่น สิ่งกั้นสมองกับเลือด (blood-brain barrier)³ อนุภาคนาโนที่เหมาะสมควรมีสมบัติเสื่อมสลายทางชีวภาพ มีเสถียรภาพไม่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน และปลดปล่อยยาเฉพาะบริเวณเป้าหมาย ทั้งนี้ การพัฒนาระบบนำส่งยาที่อาศัยอนุภาคนาโนไม่เพียงช่วยลดข้อจำกัดของระบบนำส่งยาแบบดั้งเดิม แต่ยังเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรคที่ซับซ้อนและร้ายแรงได้อย่างมีนัยสำคัญ

การที่อนุภาคนาโนมีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตรทำให้มีข้อได้เปรียบเหนือกว่าอนุภาคในระดับไมโครเมตรและระบบนำส่งยาแบบดั้งเดิม เช่น ยาเม็ด แคปซูล ยาฉีด หรือแผ่นแปะ ซึ่งมักเตรียมโดยการผสม กระจาย หรือละลายตัวยาสำคัญร่วมกับสารช่วยทางเภสัชกรรมในตัวกลางที่เหมาะสม จากนั้นนำมาขึ้นรูปเป็นเภสัชภัณฑ์ ระบบนำส่งยาเหล่านี้ไม่ได้เปลี่ยนแปลงสมบัติของตัวยาสำคัญ ยาที่ละลายน้ำได้น้อยยังคงมีข้อจำกัดด้านการดูดซึม ทำให้ค่าชีวประสิทธิผลต่ำ ส่งผลให้ปริมาณยา

ในเลือดและประสิทธิภาพในการรักษาโรคลดลง นอกจากนี้ ยาที่ไม่มีระบบป้องกันอาจมีเสถียรภาพต่ำและค่าครึ่งชีวิตสั้น ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว ทำให้ต้องรับประทานบ่อยครั้ง ซึ่งเพิ่มความแปรปรวนของความเข้มข้นยาในเลือด อีกทั้งยาที่ปลดปล่อยออกมาพร้อมกันในคราวเดียวอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงและขาดความจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์เป้าหมาย ทำให้โมเลกุลยาถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์ปกติ ส่งผลให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลงและเกิดผลข้างเคียงได้มากขึ้น⁴

อนุภาคนาโนช่วยแก้ไขข้อจำกัดดังกล่าวโดยเพิ่มการละลายของยาผ่านการปรับเปลี่ยนสมบัติการละลาย เช่น การกักเก็บ หรือการควบคุยกักับอนุภาคนาโนที่มีผิวที่ชอบน้ำ ซึ่งช่วยเพิ่มการซึมผ่านเซลล์และเพิ่มความเข้มข้นของยาในบริเวณเป้าหมาย นอกจากนี้ อนุภาคนาโนยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาในรูปแบบที่เหมาะสม โดยปลดปล่อยยาอย่างค่อยเป็นค่อยไปผ่านกลไกการกัดกร่อน (erosion) หรือการแพร่ของน้ำที่เข้าไปละลายยาภายใน ช่วยลดผลข้างเคียงและเพิ่มเสถียรภาพของยา ทั้งยังช่วยป้องกันยาจากการทำลายโดยเอนไซม์หรือปฏิกิริยาเคมีในร่างกาย ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยายาวขึ้นและเสถียรภาพสูงขึ้น ผิวของอนุภาคนาโนสามารถดัดแปลงด้วยพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำหรือหมู่ฟังก์ชันต่าง ๆ เพื่อเพิ่มเสถียรภาพและนำส่งยามุ่งเป้า ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดผลข้างเคียงอย่างมีนัยสำคัญ อนุภาคนาโนยังสามารถควบคู่กับลิแกนด์เพื่อช่วยเพิ่มการผ่านสิ่งกีดขวาง เช่น สิ่งกั้นสมองกับเลือด รวมถึงสามารถเลือกใช้วัสดุที่ไวต่อสิ่งเร้าภายนอก เช่น สารอินทรีย์ เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยและรักษาโรคเฉพาะทาง⁵

อนุภาคนาโนมีหลายชนิดตามวัสดุที่ใช้ เช่น อนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์ ไขมัน หรือธาตุ เช่น ทอง และสารอินทรีย์ เช่น ซิลิกา อนุภาคนาโนยังสามารถนำส่งสารออกฤทธิ์ เช่น สารสกัดจากธรรมชาติ วัคซีน หรือชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีน อนุภาคนาโนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐ (U.S. Food and Drug Administration) และองค์การยาแห่งยุโรป (European Medicines Agency) ส่วนมากใช้รักษามะเร็ง ข้อบ่งใช้อื่นได้แก่ การใช้ธาตุเหล็กแก้ภาวะโลหิตจาง วัคซีน ยาชา และโรคติดเชื้อรา เป็นต้น วิธีการผลิตอนุภาคนาโนแบ่งออกเป็นสองวิธีหลัก ได้แก่ จากบนลงล่าง (top-down) จากล่างขึ้นบน (bottom-up) วิธีจากบนลงล่างใช้หลักการลดขนาดวัสดุขนาดใหญ่ให้เป็นอนุภาคนาโนผ่านกระบวนการ เช่น การบดผสมกับตัวกลาง (media milling) หรือการทำเป็นเนื้อเดียวกัน (homogenization) ซึ่งเหมาะสำหรับการผลิตในระดับอุตสาหกรรม อย่างไรก็ตาม วิธีนี้ใช้พลังงานสูงและอาจเกิดการปนเปื้อนของสาร วิธีจากล่างขึ้นบน เช่น การแทนที่ตัวทำละลาย (solvent displacement) หรือการตกตะกอนอนุภาคนาโน (nanoprecipitation) เป็นการควบคุมการตกตะกอนของอนุภาคนาโนจากสารตั้งต้นในระดับโมเลกุล ทำให้ได้อนุภาคนาโนที่มีขนาดและสมบัติที่เหมาะสม วิธีนี้ง่ายต่อการขยายการผลิตและสามารถควบคุมคุณภาพได้อย่างมีประสิทธิภาพ

2. ชนิดของอนุภาคนาโนเพื่อนำส่งยา

อนุภาคนาโนสามารถจำแนกเป็น 3 ชนิดหลักขึ้นอยู่กับวัสดุที่ใช้เตรียม ได้แก่ 1) อนุภาคนาโนที่เตรียมจากไขมัน 2) อนุภาคนาโนที่เตรียมจากพอลิเมอร์ และ 3) อนุภาคนาโนที่เตรียมจากสารอนินทรีย์

2.1 อนุภาคนาโนที่เตรียมจากไขมัน

ประกอบด้วยโครงสร้างที่มีลักษณะเป็นทรงกลม ล้อมรอบด้วยชั้นไขมันหนึ่งชั้นหรือมากกว่าภายในประกอบด้วยไขมันหรือน้ำ อนุภาคนาโนที่เตรียมจากไขมันมีข้อดีคือ สามารถเตรียมได้ง่าย องค์ประกอบเกิดการรวมตัวกันเป็นอนุภาคนาโนได้เอง (self-assemble) มีสภาพเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility) สามารถเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำต่ำได้ นำส่งยาในปริมาณสูง และสามารถดัดแปลงสมบัติทางเคมีและฟิสิกส์เพื่อเพิ่มฤทธิ์ทางชีวภาพให้สูงขึ้น อนุภาคนาโนที่เตรียมจากไขมันแบ่งออกเป็น ลิโปโซม (liposome) อนุภาคนาโนไขมัน (lipid nanoparticles) อนุภาคนาโนไขมันแข็ง (solid lipid nanoparticle; SLN) และนาโนสตรักเจอร์ลิพิดแคริเออร์ (nanostructured lipid carrier; NLC)

ลิโปโซม ประกอบด้วยฟอสโฟลิพิด ทำหน้าที่ห่อหุ้มสารที่อยู่ภายใน หรืออาจเรียงตัวเป็นชั้นไขมันชั้นเดียวหรือหลายชั้น สามารถใช้นำส่งได้ทั้งยาที่ละลายในน้ำและยาที่ละลายในไขมัน โดยการกักเก็บส่วนที่ละลายน้ำไว้ในแกนกลางและส่วนที่ละลายไขมันไว้ตามชั้นฟอสโฟลิพิด ปัจจัยสำคัญที่ทำให้ลิโปโซมคงตัว ได้แก่ ขนาดของอนุภาค ประจุที่ผิว ส่วนประกอบของลิโปโซมและชั้นฟอสโฟลิพิด รวมถึงการดัดแปลงผิวหน้าของลิโปโซม การดัดแปลงผิวของลิโปโซมด้วยพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี เช่น พอลิเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol; PEG) ทำให้ลิโปโซมหลีกเลี่ยงการตรวจจับโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้⁶ ฟอสโฟลิพิดที่นิยมนำมาใช้ ได้แก่ ฟอสฟาติดีลโคลีน (phosphatidylcholine) มีสมบัติที่ทั้งชอบน้ำและไม่ชอบน้ำในโมเลกุลเดียวกัน ลิโปโซมก่อตัวได้เองจากโครงสร้างส่วนที่ไม่ชอบน้ำของฟอสโฟลิพิดเข้ามารวมกันในสภาวะสมดุลทางเทอร์โมไดนามิกส์ เกิดเป็นชั้นฟอสโฟลิพิดสองชั้นห่อหุ้มแกนกลางที่เป็นน้ำ

อนุภาคนาโนไขมัน มีโครงสร้างที่คล้ายกับลิโปโซม แตกต่างกันตรงที่มีชั้นฟอสโฟลิพิดเพียงชั้นเดียว มักใช้ในการนำส่งกรดนิวคลีอิก ประกอบด้วยองค์ประกอบ 4 ชนิดหลัก ได้แก่ 1) ไขมันที่แตกตัวให้ประจุบวก (cationic ionizable lipid) ซึ่งสามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับกรดนิวคลีอิกที่มีประจุลบได้ และทำให้เกิดการปลดปล่อยกรดนิวคลีอิกผ่านกลไกการดูดซับโปรตอน (proton sponge effect)⁷ 2) ฟอสโฟลิพิด เป็นส่วนประกอบของผนังลิโปโซม ที่นิยมใช้ ได้แก่ กลีเซอรอฟอสโฟลิพิด 3) โคลเลสเตอรอล เพิ่มเสถียรภาพของเยื่อหุ้มเซลล์และทำให้สามารถหลอมรวมไปกับเยื่อหุ้มเซลล์ได้ 4) ไขมันที่เชื่อมต่อกับพอลิเอทิลีนไกลคอล เพิ่มเสถียรภาพและทำให้ลิโปโซมไหลเวียนในระบบไหลเวียนโลหิตนานขึ้น อนุภาคนาโนชนิดนี้สามารถเตรียมได้ง่าย มีขนาดเล็ก และ

มีเสถียรภาพดี สามารถนำส่งยาได้หลากหลายชนิด แต่มีข้อจำกัดคือบรรจุยาได้ค่อนข้างต่ำและถูกตรวจจับด้วยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้

อนุภาคนาโนไขมันแข็ง ประกอบด้วยลิพิดชนิดของแข็งร้อยละ 100 เป็นแกนกลาง เสื่อมสลายทางชีวภาพและไม่มีความเป็นพิษ ลิพโซมและอนุภาคนาโนไขมันมีฟอสโฟลิพิดล้อมรอบเช่นเดียวกัน แต่อนุภาคนาโนไขมันแข็งประกอบด้วยสารลดแรงตึงผิวมาห่อหุ้มแกนกลางที่ทำด้วยไขมันของแข็ง ในขณะที่ลิพโซมใช้ฟอสโฟลิพิดมาห่อหุ้มแกนกลาง

นาโนสตรักเจอร์ลิพิดแคเรียอร์ แกนกลางทำจากไขมันทั้งชนิดของเหลวร้อยละ 30 ถึง 70 และของแข็งร้อยละ 1 ถึง 99 ใช้กักเก็บยาที่ละลายในไขมัน⁸

2.2 อนุภาคนาโนที่เตรียมจากพอลิเมอร์

อนุภาคนาโนที่เตรียมจากพอลิเมอร์ สามารถเตรียมได้จากทั้งพอลิเมอร์ธรรมชาติและพอลิเมอร์สังเคราะห์ วิธีเตรียมอนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์ ได้แก่ วิธีแทนที่ตัวทำละลาย วิธีการเกิดเจลระหว่างประจุ (ionic gelation) และไมโครฟลูอิดิกส์ (microfluidics) ซึ่งจะทำให้ได้อนุภาคนาโนที่มีสมบัติที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ อนุภาคนาโนที่เตรียมจากพอลิเมอร์สามารถนำส่งยาได้หลากหลาย โดยการกักเก็บยาในระบบเมทริกซ์ของพอลิเมอร์หรือควบคุมผิวหน้าของอนุภาคนาโน สามารถนำส่งได้ทั้งยาที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ รวมทั้งยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กและโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีนและวัคซีน สามารถปรับเปลี่ยนสมบัติของอนุภาคนาโนที่เตรียมจากพอลิเมอร์ได้จากการปรับเปลี่ยนชนิดและความเข้มข้นขององค์ประกอบให้สามารถเสื่อมสลายทางชีวภาพ เข้ากันได้ทางชีวภาพ มีเสถียรภาพ ควบคุมประสิทธิภาพในการกักเก็บยา และจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาได้ ผิวหน้าสามารถควบคุมกับลิแกนด์เพื่อนำส่งยามุ่งเป้า จึงมักนำมาใช้ในการนำส่งยารักษามะเร็ง และการรักษาด้วยยีน ข้อจำกัดของอนุภาคนาโนที่เตรียมจากพอลิเมอร์คืออนุภาคนาโนอาจเกิดการรวมกลุ่มกันและทำให้เกิดความเป็นพิษได้ อนุภาคนาโนที่เตรียมจากพอลิเมอร์ที่พบมาก ได้แก่ นาโนแคปซูล (nanocapsule) ประกอบด้วยเปลือกนอกที่ทำจากพอลิเมอร์ห่อหุ้มสารที่อยู่ภายในแกนกลาง และนาโนสเฟียร์ (nanosphere) เป็นระบบเมทริกซ์ที่มียาละลายหรือกระจายตัวอย่างสม่ำเสมออยู่ในพอลิเมอร์สามารถแบ่งอนุภาคนาโนตามรูปร่างได้ เช่น พอลิเมอร์ไมเซลล์ (polymeric micelle) เดนไดรเมอร์ (dendrimers) และพอลิเมอร์โซม (polymerosomes)⁹ โดยชั้นนอกของพอลิเมอร์โซมเตรียมจากพอลิเมอร์ร่วมที่มีทั้งความชอบน้ำและไม่ชอบน้ำคล้ายกับชั้นนอกของลิพโซม แต่มีเสถียรภาพและมีประสิทธิภาพในการกักเก็บยามากกว่า พอลิเมอร์ไมเซลล์เตรียมจากพอลิเมอร์ร่วมที่มารวมตัวกันเกิดขึ้นได้เอง มีแกนกลางที่ไม่ชอบน้ำและชั้นนอกประกอบด้วยส่วนที่ชอบน้ำ ให้นำส่งยาที่ละลายน้ำได้ไม่ดีและช่วยเพิ่มระยะเวลาในการคงอยู่ในกระแสเลือด พอลิเมอร์ไมเซลล์สามารถนำส่งได้ทั้งยาที่เป็นโมเลกุลขนาดเล็กและโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีน เดนไดรเมอร์เป็นพอลิเมอร์ที่แตกแขนงออก

สามมิติ สามารถควบคุมน้ำหนักโมเลกุล ขนาด รูปร่าง และหมู่ฟังก์ชันที่ปลายสายพอลิเมอร์ได้ การนำส่งยาอาจทำได้โดยการกักเก็บหรือควบคุมโมเลกุลยากับหมู่ฟังก์ชันที่ปลายสายเดนไดรเมอร์ เดนไดรเมอร์สามารถนำส่งสารได้หลายประเภท โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารโมเลกุลเล็กและกรดนิวคลีอิก พอลิเมอร์ที่นิยมนำมาใช้ในการเตรียมเดนไดรเมอร์ ได้แก่ พอลิเอทิลอิมีน (polyethylenimine) และ พอลิอะมิโดเอมีน (polyamidoamine)

2.3 อนุภาคนาโนที่เตรียมจากสารอนินทรีย์

อนุภาคนาโนที่เตรียมจากสารอนินทรีย์เป็นระบบที่มีความหลากหลายและมีสมบัติพิเศษ เช่น เสถียรภาพทางกายภาพ ความเฉื่อยทางเคมี และโครงสร้างที่สามารถปรับแต่งได้ ทำให้อนุภาคนาโนนี้เหมาะสำหรับการนำส่งยาในลักษณะที่ต้องการความแม่นยำและประสิทธิภาพสูง วัสดุหลักที่ใช้ในการสร้างอนุภาคนาโนจากสารอนินทรีย์ ได้แก่ ซิลิกา ทองคำ ไอเอิร์นออกไซด์ และเงิน ซึ่งแต่ละชนิดมีสมบัติเฉพาะตัวและการใช้งานที่แตกต่างกัน

อนุภาคนาโนซิลิกา (silica nanoparticles) เป็นอนุภาคที่มีโครงสร้างแบบมีรูพรุน ซึ่งช่วยเพิ่มพื้นที่ผิวให้สูงขึ้น ทำให้สามารถบรรจุยาในปริมาณมากและควบคุมการปลดปล่อยได้ดี โครงสร้างดังกล่าวยังสามารถปรับแต่งพื้นผิวให้เหมาะสมกับเป้าหมายที่ต้องการ เช่น การนำส่งยาที่ละลายในไขมัน ยาต้านมะเร็ง หรือสารชีวโมเลกุล เช่น โปรตีน อย่างไรก็ตาม อนุภาคนาโนซิลิกามีข้อจำกัดเรื่อง การสะสมในร่างกาย ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยและต้องการการปรับปรุงให้ย่อยสลายได้ดีขึ้น¹⁰

อนุภาคนาโนทองคำ (gold nanoparticles) มีเสถียรภาพสูงและมีสมบัติพิเศษทางแสงและเคมี สามารถสังเคราะห์ในรูปร่างที่หลากหลาย เช่น ทรงกลมและทรงแท่ง ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานในระบบชีวภาพ อนุภาคนาโนทองคำสามารถดัดแปลงพื้นผิวให้ควบคู่กับลิแกนด์ เช่น แอนติบอดี เพื่อให้สามารถนำส่งยาไปยังเป้าหมายได้อย่างแม่นยำ นอกจากนี้ ความสามารถในการดูดซับ (adsorption) และเปลี่ยนแปลงพลังงานแสงเป็นความร้อนยังช่วยให้อนุภาคนาโนถูกนำไปใช้ในระบบการบำบัดด้วยแสง (photothermal therapy) อย่างไรก็ตาม ต้นทุนที่สูงและความกังวลเรื่องการสะสมในเนื้อเยื่อยังคงเป็นข้อจำกัดสำคัญ¹¹

อนุภาคนาโนไอเอิร์นออกไซด์ (iron oxide nanoparticles) มีสมบัติแม่เหล็กที่โดดเด่น ทำให้สามารถควบคุมการนำส่งยาและการปลดปล่อยได้ด้วยสนามแม่เหล็ก อนุภาคนาโนนี้ถูกนำไปใช้ในทั้งการรักษาและการวินิจฉัย เช่น การตรวจด้วยวิธีการสร้างภาพด้วยเรโซแนนซ์แม่เหล็ก (magnetic resonance imaging) และระบบนำส่งยาที่ควบคุมทิศทางได้ อย่างไรก็ตาม หากมีการสะสมของอนุภาคในปริมาณมากเกินไป อาจก่อให้เกิดความเป็นพิษในร่างกายได้¹²

อนุภาคนาโนเงิน (silver nanoparticles) เป็นวัสดุที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพสูงและถูกนำไปใช้ในการรักษาการติดเชื้อ อนุภาคนี้นี้สามารถบรรจุยาและสารต้านการอักเสบ รวมถึงนำไปใช้ในผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ เช่น พลาสเตอร์ฆ่าเชื้อ หรือสารเคลือบอุปกรณ์ทางการแพทย์ อย่างไรก็ตาม การสะสมของอนุภาคนาโนเงินในระดับเซลล์อาจก่อให้เกิดความเป็นพิษได้ โดยเฉพาะในกรณีที่ใช้ในปริมาณสูงหรือนานเกินไป¹³

อนุภาคนาโนที่เตรียมจากสารอนินทรีย์มีข้อได้เปรียบด้านเสถียรภาพ การควบคุมการปลดปล่อยยา และการนำส่งแบบมุ่งเป้า อย่างไรก็ตาม การเลือกใช้วัสดุชนิดนี้จำเป็นต้องพิจารณาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงข้อจำกัดด้านการสะสมในร่างกายและความเป็นพิษ เพื่อให้การนำไปใช้มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในทางคลินิก

3. ระบบนำส่งยามุ่งเป้า

การพัฒนากระบวนการนำส่งยามุ่งเป้าจากอนุภาคนาโนมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง โดยระบบดังกล่าวแบ่งออกเป็น การนำส่งยามุ่งเป้าแบบพาสซีฟ (passive targeting) ซึ่งอาศัยการสะสมของอนุภาคนาโนในบริเวณก้อนมะเร็งผ่านปรากฏการณ์สภาพซึมได้และความคงไว้แบบเพิ่มสมรรถนะ (Enhanced Permeability and Retention; EPR Effect) และการนำส่งยามุ่งเป้าแบบแอคทีฟ (active targeting) ซึ่งอาศัยลิแกนด์ที่ยึดเหนี่ยว (bind) กับโปรตีนหรือตัวรับเฉพาะในบริเวณเป้าหมาย ระบบนี้ช่วยลดขนาดยาและความถี่ในการใช้ยา เพิ่มสภาพพร้อมใช้ทางชีวภาพและประสิทธิภาพของยา โดยปรับเปลี่ยนเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา รวมถึงเพิ่มการนำส่งเข้าสู่ภายในเซลล์และเพิ่มเสถียรภาพของยาที่กักเก็บอยู่ นอกจากนี้ยังมีการนำส่งยามุ่งเป้าแบบกายภาพ เป็นเทคโนโลยีที่ใช้กระบวนการทางกายภาพเพื่อเพิ่มความแม่นยำในการส่งยาหรือสารออกฤทธิ์ไปยังบริเวณเป้าหมายในร่างกาย วิธีการนี้ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา ลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับเนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่ไม่เกี่ยวข้อง โดยอาศัยสมบัติทางกายภาพหรือปัจจัยสิ่งแวดล้อมเฉพาะที่ของบริเวณเป้าหมายในการควบคุมการปล่อยยา

การนำส่งยามุ่งเป้าแบบพาสซีฟอาศัยปรากฏการณ์สภาพซึมได้และความคงไว้แบบเพิ่มสมรรถนะซึ่งอนุภาคนาโนที่มีขนาดในช่วง 100-200 นาโนเมตรสามารถซึมผ่านผนังหลอดเลือดฝอยที่ล้อมรอบก้อนมะเร็งได้ง่ายกว่าเนื้อเยื่อปกติ¹⁴ ส่งผลให้อนุภาคนาโนสะสมตัวในปริมาณที่มากขึ้น ทำให้สามารถนำส่งยาต้านมะเร็งเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้¹⁵ ตัวอย่างเช่น ลิโพโซม อนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์ และอนุภาคนาโนจากสารอนินทรีย์

การนำส่งยามุ่งเป้าแบบแอคติฟายการควบคุมลิแกนด์บนผิวอนุภาคนาโน ลิแกนด์ที่ใช้มีหลากหลายชนิด เช่น แอนติบอดี แอปทาเมอร์ หรือสารโมเลกุลเล็ก ลิแกนด์เหล่านี้ช่วยเพิ่มความจำเพาะเจาะจงในการนำส่งยา ตัวอย่างเช่น แอนติบอดีสามารถยึดเหนี่ยวกับแอนติเจนบนเซลล์มะเร็งได้อย่างจำเพาะเจาะจง แต่มีข้อเสียคือโมเลกุลมีขนาดใหญ่ ซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ไม่ดี กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน และต้นทุนการผลิตสูง แอปทาเมอร์ซึ่งเป็นโพลิเมอร์ชีวเคมี มีข้อดีคือละลายน้ำได้ดีและซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ง่าย ไม่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน แต่ถูกทำลายด้วยเอนไซม์ในร่างกายอย่างรวดเร็ว สารโมเลกุลเล็ก เช่น กรดโฟลิก มีต้นทุนต่ำ สังเคราะห์ง่าย ไม่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน แต่มีความจำเพาะเจาะจงต่ำ¹⁶ เพปไทด์เป็นอีกหนึ่งลิแกนด์ที่นิยมใช้ เนื่องจากมีขนาดโมเลกุลปานกลาง มีความจำเพาะเจาะจงและความชอบยึดเหนี่ยวกับตัวรับสูง สังเคราะห์ง่าย และสามารถดัดแปลงเพื่อเพิ่มเสถียรภาพหรือความสามารถในการยึดเหนี่ยวกับตัวรับ ไม่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน และมีต้นทุนการผลิตต่ำ อย่างไรก็ตาม เพปไทด์อาจสลายตัวด้วยปฏิกิริยาการแยกสลายโปรตีน (proteolysis) ในร่างกาย

การนำส่งยามุ่งเป้าอีกประเภทหนึ่งคือแบบกายภาพ ใช้กลไกทางกายภาพ เช่น สนามแม่เหล็ก คลื่น อัลตราซาวด์ แสง กระแสไฟฟ้า และแรงดัน เพื่อเพิ่มความแม่นยำและลดผลข้างเคียงของการรักษา ตัวอย่างเช่น การใช้อนุภาคนาโนไฮโดรเจลควบคุมด้วยสนามแม่เหล็กเพื่อส่งยาไปยังเนื้องอกหรือการใช้คลื่นอัลตราซาวด์กระตุ้นอนุภาคนาโนให้ปล่อยยาในบริเวณเป้าหมาย วิธีเหล่านี้เหมาะสำหรับโรคที่ต้องการความจำเพาะสูง เช่น มะเร็งและโรคทางสมอง เนื่องจากช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดผลกระทบต่อเนื้อเยื่อปกติ

4. วิธีการเตรียมอนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์

4.1 วิธีการระเหยตัวทำละลาย

วิธีการระเหยตัวทำละลายเป็นวิธีดั้งเดิมและเป็นวิธีแรกที่ใช้ในการเตรียมอนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์ และยังคงได้รับความนิยมใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ขั้นตอนเริ่มต้นด้วยการเตรียมอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil in water) หรือชนิดน้ำมันในน้ำในน้ำมัน (oil in water in oil) โดยวัสดุภาคน้ำมันประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ ขณะที่วัสดุภาคน้ำประกอบด้วยน้ำและสารลดแรงตึงผิว (surfactant) การใช้วิธีการทำเป็นเนื้อเดียวกันด้วยความเร็วสูง (high speed homogenization) หรือการใช้คลื่นอัลตราโซนิก (ultrasonication) ช่วยทำให้หยดอิมัลชันมีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตร จากนั้น ระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วยการกวนที่อุณหภูมิห้องหรือภายใต้ความดันต่ำเพื่อให้เกิดอนุภาคนาโน ขั้นตอนถัดไปคือการกำจัดสารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายส่วนเกิน โดยการปั่นเหวี่ยงอนุภาคนาโนออกจากสารละลายแล้วนำอนุภาคนาโนที่ได้ไปทำแห้งด้วยกระบวนการแห้งเยือกแข็ง (freeze-drying) วิธีนี้เหมาะสำหรับการผลิตอนุภาคนาโนในระดับ

ห้องปฏิบัติการเนื่องจากสามารถควบคุมขนาดอนุภาคและสมบัติพื้นผิวได้ดี นอกจากนี้ยังสามารถใช้ได้กับพอลิเมอร์หลากหลายชนิด ทำให้เป็นวิธีที่มีประโยชน์ทั้งในด้านการวิจัยและการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์¹⁷

4.2 วิธีการแยกด้วยเกลือ

วิธีการแยกด้วยเกลือช่วยลดการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์และสารลดแรงตึงผิวที่อาจเป็นอันตรายต่อร่างกาย เริ่มต้นด้วยการละลายพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์ที่เข้ากับน้ำ เช่น แอซีโตน วัฏภาคน้ำประกอบด้วยสารละลายอิเล็กโทรไลต์หรือซูโครสที่มีความเข้มข้นสูง เพื่อกระตุ้นการตกตะกอนของพอลิเมอร์เป็นอนุภาคนาโน อิเล็กโทรไลต์ที่นิยมใช้ เช่น แมกนีเซียมคลอไรด์ แคลเซียมคลอไรด์ และแมกนีเซียมอะซิเตท อิมัลชันที่เกิดขึ้นจะถูกเจือจางด้วยน้ำปริมาณมาก ทำให้ตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากหยดอิมัลชันและพอลิเมอร์ตกตะกอน วิธีนี้ไม่ต้องใช้แรงเฉือนสูงในการทำอิมัลชัน ทำให้ช่วยรักษาความคงตัวของสารออกฤทธิ์ที่ไวต่อแรงเฉือน เช่น โปรตีนหรือเปปไทด์ ลดการเสี่ยงต่อการรวมกลุ่มกันของอนุภาค (aggregation) และลดการใช้พลังงานในการผลิต¹⁸

4.3 วิธีแทนที่ตัวทำละลาย

วิธีแทนที่ตัวทำละลาย หรือวิธีการตกตะกอนอนุภาคนาโน ได้รับการพัฒนาโดย Fessi และคณะ¹⁹ โดยอาศัยหลักการตกตะกอนของพอลิเมอร์ผ่านการแทนที่ตัวทำละลายอินทรีย์กับน้ำที่เข้ากันได้กับน้ำ เมื่อตัวทำละลายอินทรีย์แพร่ออกสู่วัฏภาคน้ำอย่างรวดเร็ว จะลดแรงตึงผิวระหว่างวัฏภาคและเพิ่มพื้นที่ผิวของหยดตัวทำละลายอินทรีย์ ทำให้หยดตัวทำละลายมีขนาดเล็กและจำนวนมาก เมื่อตัวทำละลายอินทรีย์กระจายออกไปในวัฏภาคน้ำจะเกิดการตกตะกอนของพอลิเมอร์และก่อตัวเป็นอนุภาคนาโน องค์ประกอบของระบบอนุภาคนาโนที่เตรียมด้วยวิธีนี้ ได้แก่ พอลิเมอร์ที่อาจเป็นชนิดสังเคราะห์ กึ่งสังเคราะห์ หรือจากธรรมชาติ ตัวทำละลายสำหรับละลายพอลิเมอร์ เช่น แอซีโตน ไดมethylคลอโรไมเทน และเอทานอล ซึ่งระเหยง่าย และน้ำหรือสารลดแรงตึงผิวที่อาจเป็นสารธรรมชาติหรือสังเคราะห์ ทั้งนี้ วิธีนี้เหมาะสำหรับการเตรียมอนุภาคนาโนที่มีขนาดเล็กกระจายตัวดี และควบคุมสมบัติได้อย่างเหมาะสม ทำให้ได้รับความนิยมในงานวิจัยและพัฒนาระบบนำส่งยาอย่างแพร่หลาย

4.4 วิธีการแยกสารผ่านเยื่อ

วิธีการแยกสารผ่านเยื่อเป็นกระบวนการเตรียมอนุภาคนาโนที่ง่ายและมีประสิทธิภาพ สามารถควบคุมขนาดอนุภาคนาโนให้เล็กและกระจายตัวได้แคบ เริ่มต้นด้วยการละลายพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์ และบรรจุสารละลายนี้ลงในถุงแยกสารผ่านเยื่อที่มีรูพรุนเหมาะสม สารละลายภายนอกเป็นวัฏภาคน้ำที่ไม่ละลายพอลิเมอร์ หลักการทำงานคือการแทนที่ตัวทำละลายอินทรีย์

ด้วยน้ำ ทำให้พอลิเมอร์เกาะกลุ่มกันและตกตะกอนเป็นอนุภาคนาโน วิธีนี้คล้ายกับวิธีแทนที่ตัวทำละลายแต่ไม่ต้องการสารลดแรงตึงผิว และเป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับการควบคุมขนาดและคุณภาพของอนุภาคนาโนในงานวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์²⁰

5. unสรุป

การพัฒนาและประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนในระบบนำส่งยามีวัตถุประสงค์เพื่อแก้ไขข้อจำกัดของระบบนำส่งยาแบบดั้งเดิม เช่น ยาเม็ด แคปซูล และยาฉีด ที่ไม่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้อย่างเหมาะสม และมักมีผลข้างเคียงเนื่องจากขาดความจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์เป้าหมาย อนุภาคนาโนได้รับการพัฒนาเพื่อเพิ่มสภาพพร้อมใช้ทางชีวภาพของยา โดยการปรับปรุงการละลาย เสถียรภาพ และการปลดปล่อยยาอย่างช้า ๆ ทำให้ลดผลกระทบต่อเซลล์ปกติ และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคที่ซับซ้อน เช่น โรคมะเร็งและโรคทางพันธุกรรม ระบบนำส่งยามุ่งเป้าช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาโดยแบ่งออกเป็นการนำส่งยามุ่งเป้าแบบแพสซีฟ ซึ่งอาศัยปรากฏการณ์สภาพซึมได้และความคงไว้แบบเพิ่มสมรรถนะ และการนำส่งยามุ่งเป้าแบบแอกทีฟที่ใช้ลิแกนด์ในการเพิ่มความจำเพาะเจาะจงระบบดังกล่าวช่วยลดผลข้างเคียงและเพิ่มประสิทธิภาพของยาได้อย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการรักษาโรคมะเร็งและโรคที่ซับซ้อนในอนาคต อนุภาคนาโนจำแนกตามวัสดุที่ใช้ ได้แก่ อนุภาคนาโนจากไขมัน พอลิเมอร์ และสารอนินทรีย์ ซึ่งมีสมบัติและข้อได้เปรียบเฉพาะตัว เช่น อนุภาคนาโนจากไขมันเหมาะสำหรับการเพิ่มการละลายของยา อนุภาคนาโนจากสารอนินทรีย์มีเสถียรภาพสูงและเหมาะสำหรับการวินิจฉัยโรค วิธีการเตรียมอนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์ ได้แก่ วิธีการระเหยตัวทำละลาย การแยกด้วยเกลือ การแทนที่ตัวทำละลาย และการแยกสารผ่านเยื่อ

เอกสารอ้างอิง

- (1) Kawabata, Y.; Wada, K.; Nakatani, M.; Yamada, S.; Onoue, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. *Int J Pharm* 2011, 420 (1), 1-10.
- (2) Mishra, A. P.; Kumar, R.; Harilal, S.; Nigam, M.; Datta, D.; Singh, S.; Waranuch, N.; Chittasupho, C. Demystifying the management of cancer through smart nano-biomedicine via regulation of reactive oxygen species. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2024.
- (3) Stalmans, S.; Bracke, N.; Wynendaele, E.; Gevaert, B.; Peremans, K.; Burvenich, C.; Polis, I.; De Spiegeleer, B. Cell-penetrating peptides selectively cross the blood-brain barrier *in vivo*. *PLoS One* 2015, 10 (10), e0139652.
- (4) Adepu, S.; Ramakrishna, S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules* 2021, 26 (19).
- (5) Mitchell, M. J.; Billingsley, M. M.; Haley, R. M.; Wechsler, M. E.; Peppas, N. A.; Langer, R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery* 2021, 20 (2), 101-124.
- (6) Shi, L.; Zhang, J.; Zhao, M.; Tang, S.; Cheng, X.; Zhang, W.; Li, W.; Liu, X.; Peng, H.; Wang, Q. Effects of polyethylene glycol on the surface of nanoparticles for targeted drug delivery. *Nanoscale* 2021, 13 (24), 10748-10764.
- (7) Chatterjee, S.; Kon, E.; Sharma, P.; Peer, D. Endosomal escape: A bottleneck for LNP-mediated therapeutics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2024, 121 (11), e2307800120.
- (8) Khan, S.; Sharma, A.; Jain, V. An overview of nanostructured lipid carriers and its application in drug delivery through different routes. *Adv Pharm Bull* 2023, 13 (3), 446-460.
- (9) Okonogi, S.; Chittasupho, C.; Sassa-deepaeng, T.; Khumpirapang, N.; Anuchpreeda, S. Modification of polyethylene glycol-hydroxypropyl methacrylate polymeric micelles loaded with curcumin for cellular internalization and cytotoxicity to wilms tumor 1-expressing myeloblastic leukemia K562 cells. *Polymers* 2024, 16 (7), 917.
- (10) Trzeciak, K.; Chotera-Ouda, A.; Bak, S., II; Potrzebowski, M. J. Mesoporous silica particles as drug delivery systems-the state of the art in loading methods and the recent progress in analytical techniques for monitoring these processes. *Pharmaceutics* 2021, 13 (7).
- (11) Duman, H.; Akdaşçı, E.; Eker, F.; Bechelany, M.; Karav, S. Gold nanoparticles: multifunctional properties, synthesis, and future prospects. *Nanomaterials* 2024, 14 (22), 1805.

- (12) Stiufluc, G. F.; Stiufluc, R. I. Magnetic nanoparticles: synthesis, characterization, and their use in biomedical field. *Applied Sciences* 2024, 14 (4), 1623.
- (13) Bruna, T.; Maldonado-Bravo, F.; Jara, P.; Caro, N. Silver nanoparticles and their antibacterial applications. *Int J Mol Sci* 2021, 22 (13).
- (14) Wang, H.; Yu, J.; Lu, X.; He, X. Nanoparticle systems reduce systemic toxicity in cancer treatment. *Nanomedicine* 2016, 11 (2), 103-106.
- (15) Yu, H.; Ning, N.; Meng, X.; Chittasupho, C.; Jiang, L.; Zhao, Y. Sequential drug delivery in targeted cancer therapy. *Pharmaceutics* 2022, 14 (3).
- (16) Chittasupho, C. Multivalent ligand: design principle for targeted therapeutic delivery approach. *Ther Deliv* 2012, 3 (10), 1171-1187.
- (17) Gurny, R.; Peppas, N. A.; Harrington, D. D.; Banker, G. S. Development of biodegradable and injectable latices for controlled release of potent drugs. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1981, 7 (1), 1-25.
- (18) Mendoza-Muñoz, N.; Quintanar-Guerrero, D.; Allémann, E. The impact of the salting-out technique on the preparation of colloidal particulate systems for pharmaceutical applications. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2012, 6 (3), 236-249.
- (19) Fessi, H.; Puisieux, F.; Devissaguet, J. P.; Ammoury, N.; Benita, S. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *International Journal of Pharmaceutics* 1989, 55 (1), R1-R4.
- (20) Liu, M.; Zhou, Z.; Wang, X.; Xu, J.; Yang, K.; Cui, Q.; Chen, X.; Cao, M.; Weng, J.; Zhang, Q. Formation of poly(l,d-lactide) spheres with controlled size by direct dialysis. *Polymer* 2007, 48 (19), 5767-5779.

นาโนเทคโนโลยีได้พลิกโฉมวงการเภสัชศาสตร์และการแพทย์ โดยเฉพาะในด้าน “ระบบนำส่งยาแบบมุ่งเป้า” ซึ่งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยา ลดผลข้างเคียง และเพิ่มความจำเพาะต่อเซลล์เป้าหมาย หนังสือเล่มนี้จะเจาะลึกเทคนิคการพัฒนาอนุภาคนาโนเพื่อนำส่งยาและสารจากธรรมชาติ ตั้งแต่หลักการพื้นฐาน วิธีการสังเคราะห์ ไปจนถึงกลยุทธ์การนำส่งยาไปยังเป้าหมายเฉพาะ

เนื้อหาครอบคลุมแนวทางการออกแบบอนุภาคนาโนจากวัสดุหลากหลายชนิด การวิเคราะห์ลักษณะเฉพาะที่ส่งผลต่อการควบคุมการปลดปล่อยและความคงตัวของยา รวมถึงเทคนิคการควบคุมสรีรเคมีแบบมุ่งเป้าเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความจำเพาะของระบบนำส่ง

หนังสือเล่มนี้เรียบเรียงจากประสบการณ์ของผู้เขียนในการสอนและวิจัยด้านนาโนเทคโนโลยีเพื่อการนำส่งยา โดยอ้างอิงจากตำรา หนังสือ และวารสารทางวิชาการ ทั้งในและต่างประเทศ เหมาะสำหรับนักศึกษา นักวิจัย อาจารย์ และบุคลากรทางการแพทย์ที่ต้องการเรียนรู้แนวทางในการพัฒนาระบบนำส่งยา ด้วยเนื้อหาที่กระชับ เข้าใจง่าย และเสริมด้วยตัวอย่างงานวิจัยจริง



"เจาะลึกนาโนเทคโนโลยีเพื่อการนำส่งยา – คำตอบของการรักษาที่มีประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียง!"



CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS



9 786166 200195