



การนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็ก: กระสุนจิ๋วพิชิตมะเร็ง Magnetic Nanoparticles for Drug Targeting: a Magic Bullet for Cancer Therapy

ธีระพงษ์ พวงมะลิ^{1,2}

บทคัดย่อ

เมื่อสารแม่เหล็กมีขนาดเล็กกว่าขนาดวิกฤติจะมีสมบัติซูเปอร์พาราแมกเนติก ซึ่งค่าโมเมนต์แม่เหล็กจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของอนุภาค ดังนั้นแรงที่กระทำกับอนุภาคจะแปรผันตรงกับปริมาตร ทำให้อนุภาคนาโนแม่เหล็กสามารถตอบสนองต่อสนามแม่เหล็กภายนอกได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้มีค่า coercivity เข้าสู่ศูนย์ จึงไม่เกิดการรวมกันเป็นกลุ่มก้อนที่อุณหภูมิห้องเมื่อไม่อยู่ภายใต้สนามแม่เหล็กภายนอก จึงเหมาะต่อการประยุกต์ใช้ในระบบการนำส่งยา เนื่องจากไม่ก่อให้เกิดการอุดตันหลอดเลือด สำหรับระบบการนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็ก อนุภาคจะถูกเคลือบด้วยยา และสารที่สามารถเข้ากับร่างกายของสิ่งมีชีวิตได้ รวมทั้งมีสารหรือโมเลกุลที่มีความจำเพาะกับเซลล์มะเร็ง จากนั้นถูกนำเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วยผ่านระบบหมุนเวียนเลือด และเข้าไปสู่อวัยวะเป้าหมายโดยการควบคุมผ่านสนามแม่เหล็กภายนอก การปลดปล่อยยาที่เซลล์เป้าหมายสามารถควบคุมด้วยค่า pH หรือเอนไซม์จำเพาะของเซลล์เป้าหมาย ทำให้ระบบการนำส่งยาด้วยวิธีนี้มีข้อดีคือ (1) สามารถนำส่งยาไปยังเซลล์มะเร็งในร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ (2) ลดขนาดยาที่นำส่งเข้าสู่ร่างกายโดยที่ปริมาณยายังอยู่ในระดับที่เหมาะสมต่อการรักษาเซลล์มะเร็ง (3) การลดขนาดยาที่นำส่งเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย จะช่วยลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้

¹ ภาควิชาฟิสิกส์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

² ศูนย์วิจัยนาโนเทคโนโลยีบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

ABSTRACT

Ferromagnetic materials exhibit superparamagnetic properties with enhanced magnetic moments when their dimensions are smaller than critical sizes. The magnetic moments are directly proportional to the size of nanoparticles; therefore, the magnetic force is increased with increasing volume. Besides, high response to magnetic force can be observed. Their coercivity is approaching zero making this possible for biological applications. At room temperature these nanoparticles are unable to agglomerate thus reducing embolisation in blood vessels. In magnetic drug targeting, magnetic nanoparticles are coated with therapeutic agents and biocompatible materials including various ligands to enable multifunctionality from a single particle platform. The coated nanoparticles are then injected into the circulatory system and are intentionally directed into the target site by external magnetic field. Releasing of the nanoparticles and conjugated therapeutic agents are controlled by pH or unique molecular signature found on malignant cells. The potential of targeted drug delivery stems from significant advantages as follows : (i) the ability to target specific location in the body; (ii) the reduction of the quantity of drug needed to attain a particular concentration in the vicinity of the target; and (iii) the reduction in the concentration of the drug at non-target sites minimizing severe side effects.

คำสำคัญ: อนุภาคนาโนแม่เหล็ก ซุปเปอร์พาราแมกเนติก โดเมนเดี่ยว การนำส่งยา

Keywords: Magnetic nanoparticles, Superparamagnetic, Single domain, Drug delivery

1. บทนำ

ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคนิคการนำส่งยา (drug delivery) หลากหลายรูปแบบ การนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็ก (magnetic drug targeting: MDT) เป็นอีกหนึ่งวิธีที่กำลังได้รับความสนใจ ข้อดีของระบบการนำส่งยาดังกล่าวคือ (1) สามารถนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายในร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ (2) ลดขนาดยา (dose) ที่จะถูกนำส่งเข้าสู่ร่างกาย โดยที่ปริมาณยาอยู่ในระดับที่เหมาะสมต่อการรักษาบริเวณเป้าหมาย (3) การลดขนาดยาที่นำส่งเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย จะช่วยลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ แต่

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าระบบการนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็กยังมีข้อจำกัดหลายประการ ปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพการนำส่งยา คือ ความเข้มของสนามแม่เหล็กที่สามารถควบคุมตำแหน่งของอนุภาคแม่เหล็กในบริเวณที่ลึกจากผิวหนังมาก ๆ เนื่องจากอนุภาคแม่เหล็กมีขนาดเล็กมาก จะมีการตอบสนองต่อสนามแม่เหล็กภายนอกลดลงตามไปด้วย และกระแสเลือดในร่างกายก็มีผลต่อการควบคุมตำแหน่งของอนุภาคนาโนแม่เหล็กไปยังอวัยวะเป้าหมายเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ ระบบนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนที่มีการศึกษาในปัจจุบันมักมุ่งเน้นไปยัง

มะเร็ง หรือเนื้องอกในระยะที่ตรวจพบ และเห็นได้ชัดเจนแล้วเท่านั้น ในขณะที่มะเร็งในระยะเริ่มต้นยังไม่มีการศึกษามากเท่าที่ควร

ถึงแม้ว่าการนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็กยังอยู่ในช่วงเริ่มต้นการศึกษา และการพัฒนาเทคนิคเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยา แต่จากผลการศึกษาครั้งแรกในกลุ่มสัตว์ทดลอง (Lubbe et al., 1996) พบว่าอนุภาคนาโนแม่เหล็กกว่า 50% สามารถเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้ จากการทดลองดังกล่าวทำให้มีแนวโน้มที่จะประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ เช่น โรคมะเร็ง (Ferrari, 2005) โรคหัวใจ (Wickline et al., 2007) หรือโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท (Corot et al., 2004) เป็นต้น จากความก้าวหน้าในการวิจัยเกี่ยวกับระบบการนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็ก ทำให้แนวคิดของ Paul Ehrlich ที่ถูกนำเสนอในช่วงปี ค.ศ.1854-1915 เกี่ยวกับ *กระสุนวิเศษ* (magic bullet) หรือการรักษาโรคเฉพาะจุดด้วยตัวนำส่งยาที่สามารถเลือกเป้าหมายการรักษาได้ มีแนวโน้มที่จะเข้าใกล้สู่ความจริงมากยิ่งขึ้น

2. ความรู้พื้นฐาน

2.1 สมบัติทางแม่เหล็กของอนุภาคนาโนแม่เหล็ก

รูปที่ 1 แสดงแผนภาพของหลอดเลือดที่ประกอบไปด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็กขนาดต่าง ๆ และชีวโมเลกุลต่าง ๆ ที่อยู่ในกระแสเลือด สมบัติทางแม่เหล็กของอนุภาคนาโนแม่เหล็กที่ถูกฉีดเข้าไปในหลอดเลือด สามารถพิจารณาได้จากกราฟการตอบสนองต่อ

สนามแม่เหล็กที่แตกต่างกัน เพื่อให้เข้าใจสมบัติของอนุภาคนาโนแม่เหล็กที่มีขนาดแตกต่างกัน ในลำดับถัดไปจะกล่าวถึงความรู้พื้นฐานของสมบัติทางแม่เหล็กของสารแม่เหล็ก

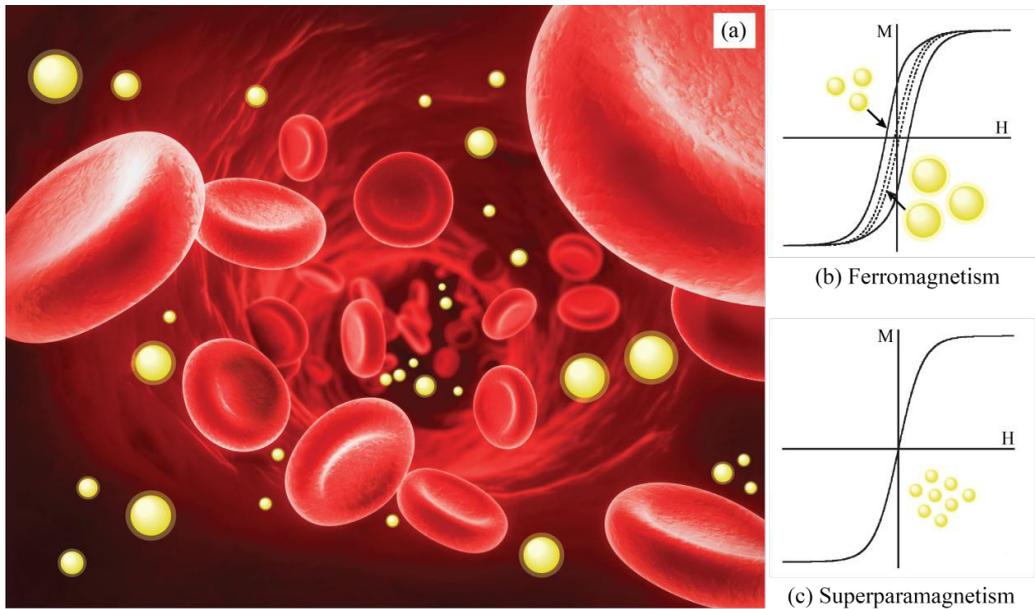
ถ้าสารแม่เหล็กถูกวางอยู่ในสนามแม่เหล็กที่มีความเข้มสนามแม่เหล็ก \vec{H} โมเมนต์แม่เหล็กของแต่ละอะตอมจะเกิดการตอบสนองต่อสนามแม่เหล็กภายนอก โดยเกิดการเหนี่ยวนำแม่เหล็ก (magnetic induction)

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) \quad (1)$$

โดย μ_0 คือความสามารถซึมซับแม่เหล็กในสุญญากาศ ซึ่งเป็นค่าคงที่สากล และมีค่าเท่ากับ $4\pi \times 10^{-7} \text{ H/m}$, และค่าสภาพแม่เหล็ก $M=m/V$ (อัตราส่วนของโมเมนต์แม่เหล็กต่อปริมาตร), m คือค่าโมเมนต์แม่เหล็กในวัสดุ ปริมาตร V โดยวัสดุชนิดต่าง ๆ สามารถจัดจำแนกประเภทตามการตอบสนองต่อสนามแม่เหล็กภายนอก ซึ่งขึ้นอยู่กับโครงสร้างระดับอะตอมและอนุหุมิ โดยสามารถแบ่งประเภทของสารแม่เหล็กตามค่าความไวต่อสภาพแม่เหล็ก χ (magnetic susceptibility) โดย

$$\vec{M} = \chi \vec{H} \quad (2)$$

ซึ่งขนาดของ \vec{M} แปรผันตรงกับสนามแม่เหล็กภายนอก ค่าความไวต่อสภาพแม่เหล็กเชิงปริมาตรจะไม่มีหน่วย ดังนั้นทั้ง \vec{M} และ \vec{H} จึงมีหน่วยเป็น Am^{-1}



รูปที่ 1 (a) อนุภาคนาโนแม่เหล็ก (สีเหลือง) ที่กำลังเคลื่อนที่ไปพร้อมกับระบบหมุนเวียนเลือด (b) การตอบสนองต่อสนามแม่เหล็กภายนอกของสารแม่เหล็กเฟอร์โรทำให้เกิดวงรอบฮิสเทอรีซิส โดยรูปร่างของวงรอบของฮิสเทอเรซิสขึ้นอยู่กับขนาดของอนุภาค (c) วงรอบฮิสเทอเรซิสของสารแม่เหล็กซูเปอร์พาราแมกเนติก มีค่า coercivity เป็นศูนย์

วัสดุแต่ละชนิดจะสามารถแสดงสมบัติความเป็นแม่เหล็กได้แตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับลักษณะการตอบสนองของไดโพลแม่เหล็กจากอิเล็กตรอนและอะตอมของวัสดุนั้น ที่มีต่อสนามแม่เหล็กภายนอก โดยสามารถแบ่งประเภทของวัสดุแม่เหล็กได้ดังต่อไปนี้ (1) สารแม่เหล็กแบบไดอะ (diamagnetism) มีสภาพแม่เหล็กอย่างอ่อน ๆ และไม่ถาวร ซึ่งคงอยู่ได้เฉพาะช่วงเวลาที่มีสนามแม่เหล็กภายนอกกระทำเท่านั้น โดยโมเมนต์แม่เหล็กที่ถูกเหนี่ยวนำขึ้นมา มีขนาดเล็กมาก และมีทิศทางตรงข้ามกับทิศของสนามที่มากกระทำ ดังนั้น χ จะมีค่าน้อย และโดยทั่วไปมีค่าระหว่าง -10^{-6} ถึง -10^{-3} (2) สารแม่เหล็กแบบพารา (paramagnetism) ไดโพล ของโมเมนต์แม่เหล็กระดับอะตอมจะเป็นไปอย่างสุ่ม ทำให้โดยรวมแล้ววัสดุประเภทนี้ไม่มีสภาพแม่เหล็กให้เห็นในระดับมหภาค แต่เมื่ออยู่ภายใต้สนามแม่เหล็กภายนอก ไดโพลพวกนี้

จะช่วยให้เสริมสนามที่เกิดขึ้นในทิศทางเดียวกับสนามแม่เหล็กภายนอก และมีค่า χ ระหว่าง 10^{-6} ถึง 10^{-1} อย่างไรก็ตามวัสดุบางประเภทสามารถแสดงสมบัติแม่เหล็กได้ แม้ไม่ได้อยู่ภายใต้สนามแม่เหล็กภายนอก วัสดุเหล่านี้เรียกว่า (3) สารแม่เหล็กแบบเฟอร์โร (ferromagnetism) เป็นวัสดุที่มีโมเมนต์แม่เหล็กแบบถาวรอยู่ในตัว สามารถแสดงสภาพแม่เหล็กที่แรง และถาวรได้ สำหรับสารแม่เหล็กบางประเภท จะมีผลของปฏิสัมพันธ์คู่ควบ (coupling interaction) ทำให้เกิดการเรียงตัวแบบสวนทางกัน กล่าวคือ การเรียงตัวโมเมนต์แม่เหล็กเนื่องจากการหมุนรอบตัวเอง (ของอิเล็กตรอน) ในอะตอม หรือไอออนที่อยู่ติดกันจะมีทิศทางตรงข้ามกัน เรียกสารแม่เหล็กประเภทนี้ว่า (4) สารแม่เหล็กแบบแอนตี้เฟอร์โร (antiferromagnetism) สำหรับสารแม่เหล็กบางประเภท ซึ่งมีลักษณะเฉพาะในระดับมหภาคคล้าย

กับสารแม่เหล็กแบบเฟอร์โร แต่สิ่งที่แตกต่างกันคือ ต้นกำเนิดของโมเมนต์แม่เหล็กสุทธิที่อยู่ในวัสดุ เรียกสารแม่เหล็กประเภทนี้ว่า (5) สารแม่เหล็กแบบเฟอร์ริ (ferrimagnetism) โดยรวมแล้วค่าความไวต่อสภาพแม่เหล็กของสารแม่เหล็กโดยทั่วไปจะขึ้นอยู่กับโครงสร้างระดับอะตอม อุณหภูมิ รวมทั้งผลจากสนามแม่เหล็กภายนอก สมบัติต่าง ๆ ของสารแม่เหล็กสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1

วัสดุที่มีสภาพแม่เหล็กแบบเฟอร์โรหรือเฟอร์ริทุกชนิดที่อยู่ ณ อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิคูรี (T_c) จะประกอบด้วยบริเวณย่อย ๆ ภายในเนื้อวัสดุ ซึ่งบริเวณย่อยเหล่านี้จะมีการจัดเรียงตัวของโมเมนต์ของไดโพลแม่เหล็กในทิศทางเดียวกันทั้งบริเวณ บริเวณย่อย ๆ เหล่านี้ เรียกว่า โดเมนแม่เหล็ก (magnetic domain) หรือผนังโดเมน (domain wall) เมื่อมีการเพิ่มความเข้มสนามแม่เหล็กภายนอก H สารแม่เหล็กแบบเฟอร์โร หรือ เฟอร์ริ จะถูกเหนี่ยวนำจนถึงสภาพแม่เหล็กอิ่มตัว (saturation magnetization) แต่เมื่อสนาม H ลดค่าต่ำลง เช่น มีการกลับทิศของสนาม ทำให้กราฟเส้นโค้งดังรูปที่ 1(b) ไม่ย้อนกลับตามทิศทางเดิม กล่าวคือ สนาม B (หรือ M) จะเปลี่ยนแปลงตามสนาม H ที่กระทำ นั่นคือ ลดลงด้วยอัตราที่ช้ากว่า เนื่องจากการค้อย ๆ เปลี่ยนทิศทางของไดโพลแม่เหล็กที่บริเวณผนังโดเมน ทำให้เกิดวงรอบที่เรียกว่า วงรอบฮิสเทอรีซิส (hysteresis loop) รูปร่างของวงรอบฮิสเทอรีซิส จะสัมพันธ์โดยตรงกับขนาดของอนุภาคแม่เหล็ก สำหรับในอนุภาคแม่เหล็กขนาดใหญ่ (อยู่ในระดับไมโครเมตร) จะมีกำแพงโดเมนเกิดขึ้นหลายบริเวณ และทำให้เกิดฮิสเทอรีซิสที่มีรูปร่างแคบเนื่องจากใช้พลังงานสนาม (field energy) เพียงเล็กน้อยในการเคลื่อนย้ายกำแพงโดเมน ส่วนอนุภาค

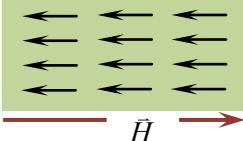
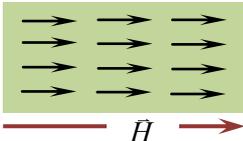
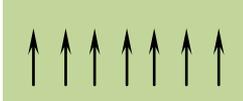
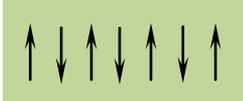
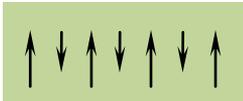
แม่เหล็กที่มีขนาดเล็กกว่าจะเกิดฮิสเทอรีซิสที่มีรูปร่างกว้างกว่า ดังแสดงในรูปที่ 1(b)

ขนาดของอนุภาคนาโนแม่เหล็ก เป็นปัจจัยหลักที่มีผลต่อขอบเขตของโดเมนแม่เหล็กเดี่ยว และขอบเขตของการเป็นซูเปอร์พาราแมกเนติก (superparamagnetic) โดยปกติในสารแม่เหล็กทั่วไปจะประกอบไปด้วยโดเมนแม่เหล็กหลาย ๆ โดเมน ซึ่งในแต่ละโดเมนจะมีการจัดเรียงตัวของแมกเนโตเซชันในทิศทางเดียวกัน และถูกแบ่งขอบเขตของแต่ละบริเวณด้วยกำแพงโดเมนซึ่งเกิดจากการรักษาสมดุลของพลังงาน magnetostatic (E_{MS}) ซึ่งเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของปริมาตรที่เพิ่มขึ้น และพลังงานกำแพงโดเมน (domain-wall energy: E_{dw}) ที่แปรผันตามสัดส่วนของพื้นที่ระหว่างโดเมน ดังนั้นถ้าขนาดของอนุภาคเล็กลงจนต่ำกว่าปริมาตรวิกฤติ (critical volume) จะต้องใช้พลังงานที่จะสร้างกำแพงโดเมนมากกว่าที่จะเพิ่มพลังงาน magnetostatic ของโดเมนเดี่ยว ขนาดของอนุภาคแม่เหล็กที่สามารถรักษาสมดุลของพลังงานทั้งสองเรียกว่า ขนาดวิกฤติ (critical size) โดยทั่วไปมักจะมีค่าอยู่ในช่วง 20-30 นาโนเมตร (Lu et al., 2007) ซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของวัสดุ เมื่ออนุภาคนาโนแม่เหล็กมีขนาดเล็กกว่าขนาดวิกฤติ จะมีการจัดเรียงตัวของแมกเนโตเซชันในทิศทางเดียวกันตลอดทั้งอนุภาค ตัวอย่างเช่น อนุภาคนาโนแม่เหล็กทรงกลมขนาดวิกฤติ (D_c) ของอนุภาคนาโนแม่เหล็กเกิดขึ้นเมื่อ $\Delta E_{MS} = E_{dw}$ และถูกนิยามว่า (Lu et al., 2007)

$$D_c \approx 18 \frac{\sqrt{AK_{eff}}}{\mu_0 M_s^2} \quad (3)$$

โดยที่ A คือค่าคงที่ของการแลกเปลี่ยน (exchange constant), K_{eff} คือ ค่าคงที่ anisotropy, μ_0 คือความสามารถซึมซับแม่เหล็กในสุญญากาศ และ M_s คือแมกเนโตเซชันอิ่มตัว (saturation magnetization)

ตารางที่ 1 สมบัติของสารแม่เหล็กชนิดต่าง ๆ

ชนิดของสารแม่เหล็ก	ความไวต่อสภาพแม่เหล็ก χ	การจัดเรียงตัวของไดโพลแม่เหล็ก	ตัวอย่าง
Diamagnetism	มีค่าน้อยมาก และเป็นค่าลบ (-10^{-6} ถึง -10^{-3})		อะตอมของแก๊สเฉื่อย, โลหะมีตระกูล, บิสมัท
Paramagnetism	มีค่ามาก และเป็นค่าบวก (10^{-6} ถึง 10^{-1})		Al, Ti และโลหะส่วนมาก
Ferromagnetism	มีค่าสูงมาก และเป็นค่าบวก		Fe, Co, Ni, Gd และอัลลอยด์
Antiferromagnetism	มีค่าน้อย แต่เป็นค่าบวก		MnO, NiO, MnF ₂ , เกลือของโลหะทรานซิชัน
Ferrimagnetism	มีค่าสูงมาก และค่าเป็นบวก		Fe ₃ O ₄ , Y ₃ Fe ₅ O ₁₂ เป็นต้น

ตัวอย่างของค่าขนาดวิกฤติของอนุภาคนาโนแม่เหล็กทรงกลมแสดงดังตารางที่ 2 โดยอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าขนาดวิกฤติจะมีค่าโมเมนต์แม่เหล็กสูง ซึ่งสามารถตอบสนองต่อสนามแม่เหล็กภายนอกได้อย่างรวดเร็วมาก รวมทั้งมีค่า coercivity (ค่าสนามแม่เหล็ก

ที่ทำให้ค่าแมกเนไตเซชันกลับเข้าสู่ศูนย์) ที่ต่ำด้วย ทำให้เหมาะต่อการประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์เนื่องจากอนุภาคนาโนแม่เหล็กเหล่านี้จะไม่รวมตัวเป็นกลุ่มก้อนที่อุณหภูมิห้อง จึงไม่ก่อให้เกิดการอุดตันหลอดเลือด (embolisation)

ตารางที่ 2 ขนาดวิกฤติของอนุภาคนาโนแม่เหล็กทรงกลมที่แสดงโดเมนแม่เหล็กเดี่ยว

วัสดุ	D_c (nm)
hcp Co	15
fcc Co	7
Fe	100
Ni	55
SmCo ₅	750
Fe ₃ O ₄	128

2.2 แรงที่กระทำกับอนุภาคนาโนแม่เหล็ก

ขนาดของที่กระทำต่ออนุภาคนาโนแม่เหล็กที่มีค่าโมเมนต์แม่เหล็ก μ และอยู่ภายใต้สนามแม่เหล็ก B มีค่า

$$F = (\mu \cdot \nabla) B \quad (4)$$

โดยถ้าพิจารณาขนาดของแรงใน 1 มิติ (ตามแนวแกน z)

$$F = \mu \frac{\partial B}{\partial z} \quad (5)$$

ในกรณีของอนุภาคโดเมนเดี่ยว ค่าโมเมนต์แม่เหล็กจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาตรของอนุภาค (Pankhurst, 2003) ดังนั้นยิ่งอนุภาคมีขนาดใหญ่มากขึ้น แรงที่กระทำกับอนุภาคจะมีค่าสูงขึ้น อย่างไรก็ตามถ้าอนุภาคมีขนาดใหญ่กว่าขนาดวิกฤติ μ จะมีค่าลดลงและถ้าอนุภาคขนาดใหญ่เหล่านี้ไม่ได้อยู่ภายใต้สนามแม่เหล็กความเข้มสูง จะมีค่าแมกเนโตเซชันต่ำกว่าอนุภาคแม่เหล็กที่มีโดเมนเดี่ยวซึ่งแมกเนโตเซชันเกิดการอิ่มตัวแล้ว ดังนั้นเพื่อให้เกิดแรงที่กระทำต่ออนุภาคแม่เหล็กสูงสุด อนุภาคนั้นจะต้องมีโดเมนแม่เหล็กเดี่ยว ตัวอย่างเช่น ในกรณีของ Fe จะมีขนาดวิกฤติประมาณ 100 นาโนเมตร (Binns, 2010) ดังนั้นสำหรับอนุภาค Fe ที่มีขนาด 100 นาโนเมตร จะประกอบไปด้วยอะตอมทั้งสิ้น 4×10^7 อะตอมเนื่องจากแต่ละอะตอมของ Fe จะมีค่าโมเมนต์แม่เหล็ก $2.2 \mu_B$ โมเมนต์แม่เหล็กรวมจะมีค่าเท่ากับ $\mu = 4 \times 10^7 \times 2.2 \times 9.274 \times 10^{-24} = 8 \times 10^{-16} \text{ A/m}^2$ โดยในทางปฏิบัติแล้วเกรเดียนต์สนามแม่เหล็กสูงสุดที่เหมาะสมต่อร่างกายของสิ่งมีชีวิตมีค่าประมาณ 50 T/m (Binns, 2010) ดังนั้นแรงสูงสุดที่เกิดขึ้นบนอนุภาคแม่เหล็กจะมีค่าเท่ากับ $4 \times 10^{-14} \text{ N}$ เพราะฉะนั้นแรงต้าน (drag force) ที่เกิดขึ้นกับอนุภาคที่มีรัศมี r ที่

อยู่ในของเหลวที่มีความหนืด (viscosity) η และกำลังเคลื่อนที่ด้วยอัตราเร็ว v จะมีค่าเท่ากับ

$$\bar{F} = 6\pi\eta r v \quad (6)$$

ซึ่งปกติแล้วค่าความหนืดของเลือดมีค่าเท่ากับ $\eta = 0.0027 \text{ N}\cdot\text{sec}/\text{m}^2$ ดังนั้นถ้าอนุภาค Fe มีรัศมีเท่ากับ 50 นาโนเมตร อนุภาคเหล่านี้จะถูกกวาดออกไปจากตำแหน่งของอวัยวะเป้าหมาย (ตำแหน่งที่ต้องการให้ปลดปล่อยยา) ด้วยแรงต้านที่เกิดจากกระแสเลือดเมื่ออัตราเร็วของกระแสเลือดมีค่ามากกว่า $15 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ โดยอัตราเร็วดังกล่าวนี้ถือว่าช้ากว่าอัตราเร็วเลือดในเส้นเลือดขนาดเล็ก แต่อย่างไรก็ตาม ในความเป็นจริงแล้วอนุภาคนาโนแม่เหล็กเหล่านี้ จะถูกดึงดูดด้วยแรงที่เกิดขึ้นจากสนามแม่เหล็กภายนอกและมักจะเกาะติดกับเนื้อเยื่อในบริเวณที่ต้องการปลดปล่อยยา รวมทั้งเกิดการยึดเกาะกันของอนุภาคนาโน (agglomeration) ด้วยแรงดึงดูดระหว่างอนุภาคนาโนแม่เหล็ก จึงสามารถหยุดเพื่อปลดปล่อยยาที่ตำแหน่งของเนื้องอก หรือมะเร็งได้

ปัจจัยที่สำคัญอีกหนึ่งอย่างที่มีผลต่อแรงที่กระทำกับอนุภาคแม่เหล็กคือ เกรเดียนต์ของสนามแม่เหล็ก โดยทั่วไปแล้วเกรเดียนต์ของสนามแม่เหล็กจะมีค่าลดลงอย่างรวดเร็วตามระยะทางในกรณีของแม่เหล็กถาวรที่มีค่าเกรเดียนต์ของสนามแม่เหล็ก 50 T/m จะสามารถส่งสนามแม่เหล็กเข้าไปในเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตได้เพียง 2-3 มิลลิเมตร โดยเมื่อไม่นานนี้ได้มีการพัฒนาระบบแม่เหล็กสารกึ่งตัวนำยิ่งยวดซึ่งสามารถส่งสนามแม่เหล็กผ่านชั้นเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตได้เพียงประมาณ 10 มิลลิเมตร (Binns, 2010) ดังนั้นปัญหาเรื่องความเข้มของสนามแม่เหล็กที่สามารถควบคุมตำแหน่งของอนุภาคนาโนแม่เหล็กในบริเวณที่ลึกจากผิวหนังมาก ๆ ยังคง

เป็นประเด็นที่ท้าทายต่อการเพิ่มประสิทธิภาพของระบบการนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็ก

3. การนำส่งยา

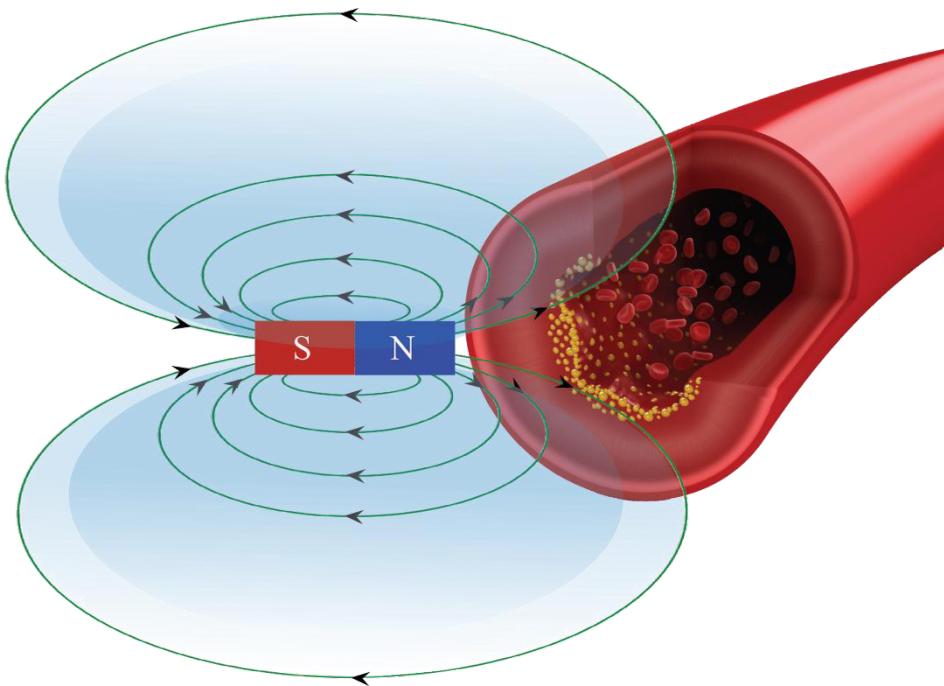
3.1 หลักการนำส่งยา

ข้อเสียหลักของการรักษามะเร็งด้วยวิธีทั่วไป เช่น วิธีเคมีบำบัด (chemotherapy) คือการรักษาไม่เฉพาะจุด ทำให้ผู้ป่วยต้องรับยาด้วยปริมาณที่มากเพียงพอต่อการรักษา ส่งผลต่อเนื้อเยื่อปกติในร่างกายของผู้ป่วย และเกิดผลข้างเคียงตามมา อย่างไรก็ตามหากการรักษาสามารถนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายในร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ และลดขนาดยาที่จะถูกนำส่งเข้าสู่ร่างกาย โดยที่ปริมาณของยายังอยู่ในระดับที่เหมาะสมต่อการรักษาอวัยวะเป้าหมายจะช่วยลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้

แนวคิดการนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมาย (บริเวณที่เกิดเนื้อร้าย หรือมะเร็ง) ด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็กแสดงดังรูปที่ 2 เริ่มขึ้นในปี ค.ศ. 1970 โดยมีเป้าหมายเพื่อ (1) สามารถนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายในร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ (2) ลดปริมาณยาที่จะถูกนำส่งเข้าสู่ร่างกาย โดยที่ขนาดของยายังอยู่ในระดับที่เหมาะสมต่อการรักษาอวัยวะเป้าหมาย (3) ลดปริมาณยาที่นำส่งเข้าสู่ร่างกายจะช่วยลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย โดยการรักษาโรคมะเร็งจะถูกยึดติดกับอนุภาคนาโนแม่เหล็กที่ถูกเคลือบด้วยสารที่สามารถเข้ากับร่างกายของสิ่งมีชีวิต อนุภาคที่ถูกเคลือบด้วยยาเหล่านี้จะถูกฉีดเข้าสู่ร่างกาย และกระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายผ่านระบบ

หมุนเวียนเลือด การควบคุมอนุภาคเหล่านี้ไปยังอวัยวะเป้าหมายทำได้โดยการควบคุมเกรเดียนท์ที่เกิดขึ้นจากสนามแม่เหล็กภายนอก ดังแสดงในรูปที่ 2 เมื่ออนุภาคเหล่านี้มาถึงตำแหน่งเป้าหมาย การควบคุมการปลดปล่อยยาสามารถทำได้โดยกระบวนการควบคุมโดยเอนไซม์เฉพาะที่เกิดขึ้นบริเวณของเนื้อเยื่อที่ผิดปกติหรืออาจควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านเงื่อนไขของค่า pH ที่สามารถเกิดปฏิกิริยาเคมี หรือแม้กระทั่งอุณหภูมิที่เกิดปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างสารที่เคลือบกับอนุภาคนาโนแม่เหล็ก และเอนไซม์ที่เกิดจากเนื้อเยื่อที่ผิดปกติ จะเห็นว่าวิธีการนำส่งยาดังกล่าวจะช่วยลดขนาดยา และสามารถนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ประสิทธิภาพของการนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็กขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ ตัวอย่างเช่น ความเข้มข้นสนามแม่เหล็ก ขนาดและสมบัติของอนุภาคนาโนแม่เหล็ก นอกจากนี้ขณะที่สารแม่เหล็กเหลว (ferrofluid) ที่ประกอบไปด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็กที่เคลือบด้วยยาถูกลำเลียงไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกายผ่านเส้นเลือด มีปัจจัยทางกายภาพหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของการนำส่งยา เช่น อัตราการไหลของเลือด ความเข้มข้นของแม่เหล็กเหลว ความลึกของเนื้อเยื่อที่ผิดปกติจากตำแหน่งที่ให้กำเนิดสนามแม่เหล็กภายนอก ขนาดของก้อนมะเร็ง ความแข็งแรงของการยึดติดระหว่างยาและอนุภาคนาโนรวมทั้งช่วงเวลาที่อนุภาคแม่เหล็กสามารถอยู่ในระบบหมุนเวียนเลือดได้ (half-life) เป็นต้น



รูปที่ 2 การนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็ก แม่เหล็กถาวรจะอยู่ในตำแหน่งอวัยวะเป้าหมายที่ต้องการให้อนุภาคนาโนหยุด และปลดปล่อยยา โดยอนุภาคเหล่านี้จะถูกควบคุมตำแหน่งโดยสนามแม่เหล็กจากแม่เหล็กถาวร

หากพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อช่วงเวลาที้อนุภาคนาโนเหล่านี้อยู่ในระบบหมุนเวียนเลือด ขนาดของอนุภาคนาโนเป็นปัจจัยหลักที่มีผลต่อ half-life ของอนุภาคเหล่านี้ โดยทั่วไปแล้วอนุภาคขนาดใหญ่จะสามารถทนต่อแรงต้านของกระแสเลือดได้ดีกว่าอนุภาคขนาดเล็ก โดยเฉพาะในเส้นเลือดแดงใหญ่ และส่วนมากแล้ว เกรเดียนท์ของสนามแม่เหล็กที่ใช้กันโดยทั่วไปมักใช้แม่เหล็กถาวร Nd-Fe-B อยู่ที่ตำแหน่งนอกร่างกาย และอยู่ใกล้กับอวัยวะเป้าหมายมากที่สุด ซึ่งความเข้มของสนามแม่เหล็กภายนอกที่เหมาะสมมีขนาดประมาณ 0.2 เทสลา และมีค่าเกรเดียนท์สนามแม่เหล็ก 8 เทสลา/เมตร สำหรับบริเวณหลอดเลือดแดงที่ต้นขา (femoral artery) และมากถึง 100 เทสลา/เมตร สำหรับบริเวณหลอดเลือดสมองคอโรติด (carotid artery) จากรายงานผลการทดลอง

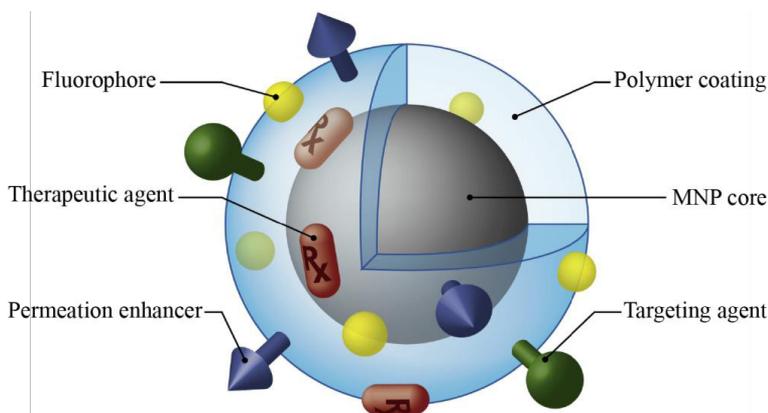
(Pankhurst, 2003) พบว่าการนำส่งยาจะมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นสำหรับบริเวณที่เลือดมีอัตราเร็วต่ำ โดยเฉพาะบริเวณที่อยู่ใกล้กับแหล่งกำเนิดสนามแม่เหล็กภายนอก สำหรับการศึกษาในเชิงทฤษฎี Cummings et al. (2000) ได้พัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ใน 2 มิติ เพื่อพิจารณาการเคลื่อนที่ของอนุภาคนาโนที่มีขนาด และความเข้มข้นสนามแม่เหล็กแตกต่างกัน รวมทั้งศึกษาการเคลื่อนที่ของอนุภาคนาโนบริเวณผนังหลอดเลือด พบว่าการเคลื่อนที่ของอนุภาคนาโนบริเวณหลอดเลือดไม่สามารถอธิบายด้วยกฎของสโตกส์ (Stokes' law) ทำให้ปัจจุบันมีการศึกษา และออกแบบการทดลองเพื่ออธิบายการเคลื่อนที่ตามแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ดังกล่าว รวมทั้งศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเพิ่มประสิทธิภาพของการนำส่งยาด้วยอนุภาคแม่เหล็ก

3.2 โครงสร้างอนุภาคนำส่งยา

อนุภาคนาโนแม่เหล็กแบบต่าง ๆ ถูกออกแบบเพื่อให้สามารถนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายของร่างกายสิ่งมีชีวิตได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด โดยทั่วไปแล้วอนุภาคนาโนแม่เหล็กจะถูกเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่ไม่เป็นพิษ และสามารถเข้ากับสิ่งมีชีวิตได้ ตัวอย่างเช่น PVA, Dextran, ซิลิกา (SiO_2) หรือ ทอง (Au) สารที่เคลือบหับอนุภาคนาโนแม่เหล็กจะป้องกันการเกิดปฏิกิริยากับสารต่าง ๆ ที่อยู่หลอดเลือด และทำหน้าที่ยึดเกาะกับ โมเลกุลอื่น ๆ ดังแสดงในรูปที่ 3 และ โมเลกุลเหล่านี้จะทำหน้าที่ยึดเกาะกับตัวยา หรือ แอนติบอดี (antibodies) ที่จะนำส่งไปยังเซลล์เป้าหมาย

โดยทั่วไปแล้วตัวนำส่งยามักจะประกอบไปด้วยโครงสร้างที่สำคัญ 2 ส่วน คือ (1) อนุภาคนาโนแม่เหล็กที่ทำหน้าที่เป็นแกนกลาง (โดยทั่วไปมักเป็นแมกเนไทต์ Fe_3O_4 หรือ แมกฮีไมต์ $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) และ (2) ถูกเคลือบด้วยสารที่สามารถเข้ากับสิ่งมีชีวิตได้ ปัจจุบันมีการศึกษาและพัฒนาโครงสร้างอนุภาคนำส่ง

ยาที่แตกต่างกันไป ตัวอย่างเช่น การเคลือบสารอนินทรีย์บนอนุภาคแมกเนไทต์ หรือ แมกฮีไมต์ การเคลือบทองบนอนุภาคเหล็ก (Fe) ก็เป็นอีกหนึ่งตัวอย่างที่กำลังได้รับความสนใจเนื่องจาก Fe มีสภาพความเป็นแม่เหล็กสูง แต่เป็นพิษต่อสิ่งมีชีวิต เนื่องจากสามารถรวมตัวกันกับสารอนุมูลอิสระทำให้เกิดอันตรายได้ และอาจเกิดการรวมตัวกันเป็นอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ เป็นผลทำให้มีการอุดตันในเส้นเลือด ด้วยปัญหาเหล่านี้ทำให้ปัจจุบันมีการศึกษาสารที่สามารถนำมาเคลือบอนุภาค Fe โดยพบว่าทอง (Au) เป็นอีกหนึ่งตัวเลือกที่กำลังได้รับความสนใจ เนื่องจากทองสามารถเข้ากับเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตได้ดี แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันได้มีการศึกษาอย่างแพร่หลายทั้งในเชิงทฤษฎี และในเชิงการทดลองถึงผลของการเคลือบทองต่อสมบัติทางแม่เหล็กของอนุภาคนาโน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอนุภาคแม่เหล็กชนิดอื่น ๆ ที่อาจจะเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาให้มากยิ่งขึ้น ตัวอย่างเช่น โคบอลต์ (Co) หรือนิกเกิล (Ni) เป็นต้น



รูปที่ 3 โครงสร้างของอนุภาคนำส่งยา (drug carrier) ประกอบไปด้วย แกนกลางซึ่งเป็นอนุภาคนาโนแม่เหล็ก (Fe_3O_4) และถูกเคลือบด้วย SiO_2 ซึ่งสามารถยึดเกาะกับยา (therapeutic agent) ที่จะนำส่งไปยังอวัยวะเป้าหมาย และอาจประกอบด้วยส่วนอื่น ๆ ที่ช่วยในการติดตามและเพิ่มประสิทธิภาพในการเข้าถึงเซลล์เป้าหมาย เช่น permeation enhancer, targeting agent และ fluorophore (ที่มา: ปรับปรุงจาก Sun et al., 2008)

4. เภสัชจลศาสตร์ (pharmacokinetics)

และการเข้าถึงเซลล์เป้าหมาย

4.1 ครึ่งชีวิตของอนุภาคนาโนแม่เหล็ก

ปัจจัยอย่างหนึ่งที่มีผลต่อประสิทธิภาพการนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนคือ เวลาที่อนุภาคเหล่านี้ อยู่ในระบบหมุนเวียนเลือดของสิ่งมีชีวิต (blood half-life) เนื่องจากอนุภาคเหล่านี้มักจะถูกกำจัดโดยส่วนต่าง ๆ ของสิ่งมีชีวิตผ่านระบบเรติคูลเอนโดทีเลียม (reticuloendothelial system: RES) จึงทำให้ครึ่งชีวิตของอนุภาคเหล่านี้ลดลง จากการศึกษานี้ในปัจจุบันพบว่าสมบัติทางกายภาพของอนุภาคเหล่านี้ เช่น ขนาด รูปร่าง และประจุที่ผิว ล้วนมีผลต่อค่าครึ่งชีวิตของอนุภาคนาโน (Sun et al., 2008)

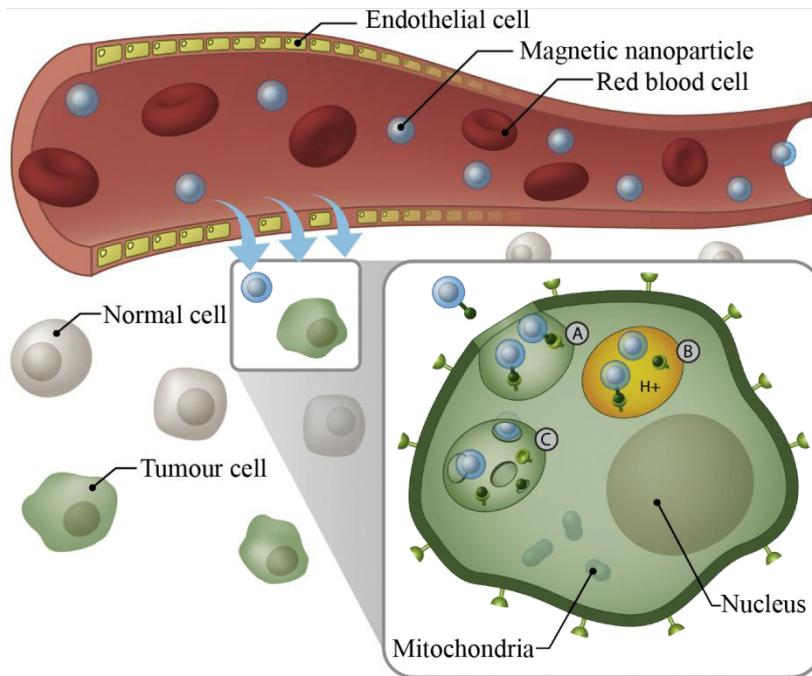
ขนาดของอนุภาคนาโน เป็นสมบัติทางกายภาพอย่างแรกที่ต้องพิจารณา เพื่อให้อนุภาคนำส่งยา สามารถหมุนเวียนอยู่ในระบบหมุนเวียนเลือดได้ยาวนานมากขึ้น โดยทั่วไปแล้วขนาดของอนุภาคนาโนจะต้องไม่เล็กมาก เพื่อหลีกเลี่ยงระบบการกำจัดของเสียผ่านม้าม (splenic filtration) และจะต้องมีขนาดใหญ่พอที่จะไม่ถูกขับออกจากร่างกายผ่านระบบขับปัสสาวะ (renal clearance) จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าถ้าอนุภาคนาโนมีขนาดใหญ่มากกว่า 200 นาโนเมตร จะถูกกำจัดโดยขบวนการกลืนทำลาย (phagocytosis) ของม้าม (Chen and Weiss, 1973) และถ้าอนุภาคมีขนาดเล็กกว่า 5.5 นาโนเมตร จะถูกขับออกผ่านระบบปัสสาวะอย่างรวดเร็ว (Soo Choi et al., 2007) นอกจากนี้ขนาดของอนุภาคแล้ว รูปร่างของอนุภาคแม่เหล็กก็มีผลเช่นกัน

นอกจากนี้แล้ว ประจุที่บริเวณผิวของอนุภาคนาโนมีผลต่อครึ่งชีวิตของอนุภาคนาโนเช่นกัน (Fujita et al., 1994) โดย Papisov et al. (1993) รายงานว่าอนุภาคนาโนที่มีประจุสุทธิที่บริเวณผิวเป็นประจุบวกจะ

มีผลต่อช่วงเวลาครึ่งชีวิตของอนุภาคเหล่านี้ ตัวอย่างเช่น จากการศึกษา MION (monocrystalline iron oxide nanoparticles) ที่ถูกเคลือบด้วย poly-L-lysine สามารถอยู่ในระบบหมุนเวียนเลือดได้เพียง 1-2 นาที เมื่อเปรียบเทียบกับสารเคลือบที่ไม่มีประจุซึ่งอยู่ในระบบหมุนเวียนเลือดได้นานถึง 2-3 ชั่วโมง นอกจากนี้มีการศึกษาอนุภาคนาโนที่ถูกเคลือบด้วยสารที่มีประจุลบ พบว่ามีแนวโน้มที่จะถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยตับเร็วขึ้น (Chouly et al., 1996) เช่นกัน ดังนั้นอนุภาคนาโนที่จะสามารถอยู่ในระบบหมุนเวียนเลือดได้นาน จะต้องมีการประจุที่บริเวณผิวเป็นกลางทางไฟฟ้า

4.2 กลไกการนำส่งยาสู่เซลล์เป้าหมาย

กลไกการนำยาเข้าสู่เซลล์เป้าหมายถือเป็นอีกหนึ่งประเด็นที่กำลังได้รับความสนใจ โดยในปัจจุบันมีหลากหลายเทคนิคในการเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาสู่เซลล์เป้าหมาย โดยทั่วไปแล้วมักมีการเคลือบผิวอนุภาคแม่เหล็กด้วยโมเลกุลที่มีความจำเพาะต่อเนื้อเยื่อที่ผิดปกติ หรือเซลล์มะเร็ง (tumor cell) ตัวอย่างเช่น การเคลือบด้วย receptor-ligand หรือ แอนติเจน-แอนติบอดี (antigen-antibody) ที่มีความจำเพาะกับเซลล์มะเร็งก็จะช่วยให้อนุภาคแม่เหล็กอยู่ในบริเวณเป้าหมายได้นานยิ่งขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 4 ตัวอย่างของลิแกนด์ที่มักถูกใช้ เช่น โปรตีน (Kresse et al., 1998) เปปไทด์ (Wunderbaldinger et al., 2002) หรือโมเลกุลเล็ก ๆ เป็นต้น Monoclonal antibodies (mAbs) เป็นอีกหนึ่งตัวอย่างของแอนติบอดีที่มีการศึกษาอย่างแพร่หลาย (Tiefenauer et al., 1993) เนื่องจากมีความสามารถในการจดจำเชิงโมเลกุล (molecular recognition) และสามารถนำพาอนุภาคแม่เหล็กไปยังเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ



รูปที่ 4 กระบวนการนำส่งยาไปสู่เซลล์เป้าหมายด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็ก และกลไกการเคลื่อนที่ผ่านหลอดเลือดและปลดปล่อยยาภายในเซลล์มะเร็ง (ที่มา: ปรับปรุงจาก Sun et al., 2008)

อีกหนึ่งขั้นตอนที่มีความสำคัญต่อการนำส่งยา คือ กระบวนการภายในอนุภาคนาโนแม่เหล็กและกระบวนการปลดปล่อยยาไปในไซโตพลาซึม (cytoplasm) ของเซลล์มะเร็ง ซึ่งมีกลไกต่าง ๆ มากมายเกิดขึ้นระหว่างการนำยาเข้าสู่เซลล์มะเร็ง ดังแสดงในรูปที่ 4 ปัจจัยที่มีความสำคัญต่อการนำยาผ่านเยื่อหุ้มพลาสมา (plasma membrane) เข้าสู่เซลล์มะเร็งคือ ขนาดและสมบัติพื้นผิวของอนุภาคนาโนแม่เหล็ก Mrsny (2007) รายงานว่าอนุภาคนาโนแม่เหล็กที่มีขนาดเล็กกว่า 50 นาโนเมตร หรืออนุภาคที่ถูกเคลือบด้วย lipophilic polymer เช่น PEG สามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าสู่เซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยในปัจจุบันมีการศึกษาสารชนิดอื่น ๆ ที่มีแนวโน้มในการช่วยพาอนุภาคนาโนแม่เหล็กเหล่านี้เข้าสู่เซลล์มะเร็งมากขึ้น ตัวอย่างเช่น Tat peptide, Tat-labeled CLIO เป็นต้น

กลไกที่ตามมาหลังจากการนำอนุภาคนาโนแม่เหล็กเข้าสู่เซลล์มะเร็งแล้ว ก็คือ การปลดปล่อยยาสู่ออกกานเซลล์ที่อยู่ภายในเซลล์มะเร็ง ตัวอย่างเช่น นิวเคลียส ไมโทคอนเดรีย และไลโซโซม เพื่อที่จะหยุดกลไกการทำงานของอแกเนลล์เหล่านี้ และทำลายเซลล์มะเร็งในที่สุด โดยมีหลากหลายวิธีการที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา ตัวอย่างเช่น การเคลือบทับด้วยตัวยึดเกาะที่ตอบสนองต่อค่า pH (Weissleder et al., 1999) หรือเอนไซม์จำเพาะ (Tung et al., 2000) ที่เกิดขึ้นในบริเวณที่เป็นเซลล์มะเร็ง เป็นต้น

5. สรุป

การศึกษาและพัฒนาการนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็กกำลังได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีคุณสมบัติที่เหมาะสมต่อการนำมาประยุกต์ใช้ในสิ่งมีชีวิต แต่อย่างไรก็ตามระบบการนำส่งยาดัง

อนุภาคนาโนแม่เหล็กยังมีขีดจำกัดหลายประการ ปัจจัยหลักที่ส่งผลกับประสิทธิภาพการนำส่งยาคือ ความเข้มของสนามแม่เหล็กที่สามารถควบคุมตำแหน่งของอนุภาคนาโนแม่เหล็กในบริเวณที่สึกจากผิวหนังมาก ๆ ได้ เนื่องจากอนุภาคแม่เหล็กมีขนาดเล็กมาก จะส่งผลให้การตอบสนองต่อสนามแม่เหล็กภายนอกน้อยลงเช่นกัน อีกทั้งยังมีผลของกระแสเลือดในร่างกายที่ส่งผลให้การควบคุมอนุภาคนาโนแม่เหล็กไปยังอวัยวะเป้าหมายยากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ขนาดและโครงสร้างของอนุภาคนาโน มีผลต่อช่วงเวลาที่อนุภาคนาโนจะสามารถอยู่ในเส้นเลือดเช่นกัน ปัจจัยเหล่านี้ล้วนมีผลต่อประสิทธิภาพของการนำส่งยา และยังเป็นปัญหาที่ท้าทาย ซึ่งคาดว่า ระบบนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็ก จะเป็นอีกหนึ่งนวัตกรรมทางการแพทย์ที่จะนำมาใช้ในการรักษาโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพในอนาคต

6. กิตติกรรมประกาศ

บทความนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนสนับสนุนการวิจัยสำหรับบัณฑิต พสวท. แรกบรรจุ ปีงบประมาณ พ.ศ. 2555

7. เอกสารอ้างอิง

Binns, C. (2010). Introduction to nanoscience and nanotechnology. (1st Edition). New Jersey: John Wiley & Son. 205-262.

Chen, L. T. and Weiss, L. (1973). The role of the sinus wall in the passage of erythrocytes through the spleen. Blood. 41: 529-537.

Chouly, C., Pouliquen, D., Lucet, I., Jeune, J. J. and Jallet, P. (1996). Development of superparamagnetic nanoparticles for MRI: effect of particle size, charge and surface nature on

biodistribution. J. Microencapsulation. 13: 245-255.

- Corot, C., Petry, K. G., Trivedi, R., Saleh, A., Jonkmanns, C., Le Bas, J. F., Blezer, E., Rausch, M., Brochet, B., Foster-Gareau, P., Baleriaux, D., Gaillard, S. and Dousset, V. (2004). Macrophage imaging in central nervous system and in carotid atherosclerotic plaque using ultrasmall superparamagnetic iron oxide in magnetic resonance imaging. Investigative Radiology. 39: 619-625.
- Cummings, L. J., Richardson, G. and Hazelwood, L. (2000). Drug delivery by magnetic microspheres. Proc. Mathematics in Medicine Study Group (Nottingham, UK: University of Nottingham), 69-83.
- Ferrari, M. (2005). Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. Nat. Rev. Cancer. 5: 161-171.
- Fujita, T., Nishikawa, M., Ohtsubo, Y., Ohno, J., Takakura, Y., Sezaki, H. and Hashida, M. (1994). Control of *in vivo* fate of albumin derivatives utilizing combined chemical modification. J. Drug Target. 2: 157-165.
- Kresse, M., Wagner, S., Pfefferer, D., Lawaczek, R. and Elste, V. W. (1998). Semmler targeting of ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) particles to tumor cells *in vivo* by using transferrin receptor pathways. Magn. Reson. Med. 40: 236-242.
- Lu, A. -H., Salabas, E. L. and Schüth, F. (2007). Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. Angew. Chem. Int. Ed. 46: 8.
- Lubbe, A. S., Gallo, J. M. and Hafeli, U. (1996). Preclinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy. Can. Res. 56: 4649-4701.

- Mrsny, R. J. (2007). Active targeting strategies in cancer with a focus on potential nanotechnology applications. (1st Edition). Boca Raton, FL: CRC Press. 19-42.
- Pankhurst, Q. A., Connolly, J., Jones, S. K. and Dobson, J. (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 36: R167.
- Papisov, M. I., Bogdanov, A., Schaffer, B., Nossiff, N., Shen, T., Weissleder, R. and Brady, T. J. (1993). Colloidal magnetic-resonance contrast agents: effect of particle surface on biodistribution. *J. Magn. Mater.* 122: 383–386.
- Soo Choi, H., Liu, W., Misra, P., Tanaka, E., Zimmer, J. B. and Itty Ipe, B., Bawendi, M. G., Frangioni, J. V. (2007). Renal clearance of quantum dots. *Nat. Biotechnol.* 25: 1165–1170.
- Sun, C., Lee, J. S. H. and Zhang, M. (2008). Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60: 1252-1265.
- Tiefenauer, L. X., Kuhne, G. and Andres, R.Y. (1993). Antibody-magnetite nanoparticles: *in vitro* characterization of a potential tumor-specific contrast agent for magnetic resonance imaging. *Bioconjugate Chem.* 4: 347–352.
- Tung, C. H., Mahmood, U., Bredow, S. and Weissleder, R. (2000). In vivo imaging of proteolytic enzyme activity using a novel molecular reporter. *Can. Res.* 60: 4953–4958.
- Weissleder, R., Tung, C. H., Mahmood, U. and Bogdanov, A. Jr. (1999). In vivo imaging of tumors with protease-activated near-infrared fluorescent probes. *Nat. Biotechnol.* 17: 375–378.
- Wickline, S. A., Neubauer, A. M., Winter, P. M., Caruthers, S.D. and Lanza, G.M. (2007). Molecular imaging and therapy of atherosclerosis with targeted nanoparticles. *J. Magn. Reson. Imaging.* 25: 667–680.
- Wunderbaldinger, P., Josephson, L. and Weissleder, R. (2002). Tat peptide directs enhanced clearance and hepatic permeability of magnetic nanoparticles. *Bioconjugate Chem.* 13: 264–268.

