



โครงสร้างระดับนาโนของทอง:  
การสังเคราะห์และการประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง

Gold Nanostructures:  
Synthesis and Applications for Cancer Therapy

อภิวัฒน์ ชมภูสอ<sup>1,2</sup>

บทคัดย่อ

โครงสร้างระดับนาโนของทองได้ถูกนำไปประยุกต์ใช้อย่างกว้างขวางในงานเชิงชีววิทยาและชีวการแพทย์ ด้วยคุณสมบัติเชิงแสงอันโดดเด่น บทความนี้ได้รวบรวมวิธีการสังเคราะห์โครงสร้างระดับนาโนของทองที่มีรูปร่างแบบต่างๆ ได้แก่ แบบทรงกลม แบบแท่ง แบบเปลือก และแบบกรง โดยคุณสมบัติทางแสงที่เรียกว่าเซอร์เฟซพลาสมอน เรโซแนนซ์ ของทองสามารถปรับเปลี่ยนจากความยาวคลื่นช่วงที่ตามองเห็น ไปเป็นความยาวคลื่นในย่านอินฟราเรดช่วงสั้นได้ โดยการควบคุมขนาด รูปร่าง และโครงสร้างของทอง ในส่วนที่สองจะกล่าวถึงการนำโครงสร้างระดับนาโนของทองไปประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง คือ การรักษาด้วยความร้อน และการนำส่งยา จากความสามารถในการควบคุมคุณสมบัติเชิงแสงของทองและความเฉื่อยของทอง ทำให้ทองสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในเชิงชีวการแพทย์ได้

ABSTRACT

Gold nanostructures have been used in a broad range of biological and biomedical applications due to their brilliant optical properties. This review provides the synthesis of gold nanostructures for examples nanospheres, nanorods, nanoshells, and nanocages. By engineering the size, shape and structure of gold, the surface plasmon resonance can be tailored from the visible to the near infrared region. In the second part, cancer therapies that take benefit of the radiative properties resulting from surface plasmon oscillation are presented. Tunable optical properties coupled with the inertness of gold make them an excellent platform for biomedical applications.

<sup>1</sup>ภาควิชาฟิสิกส์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

<sup>2</sup>ศูนย์วิจัยนาโนเทคโนโลยีบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

E-mail: apiwat@kku.ac.th

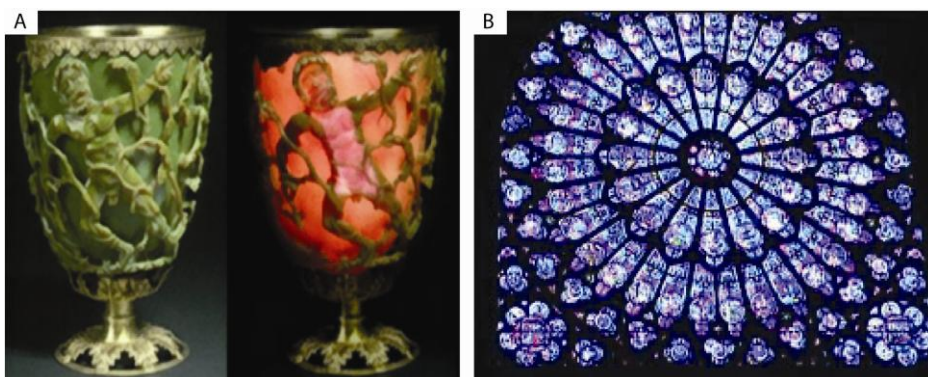
**คำสำคัญ:** โครงสร้างระดับนาโนของทอง อนุภาคระดับนาโนของทอง เซอร์เฟซ พลาสมอน เรโซแนนซ์ การรักษาด้วยความร้อน การนำส่งยา

**Keywords:** Gold nanostructures, Gold nanoparticles, Surface plasmon resonance, Photothermal therapy, Drug delivery

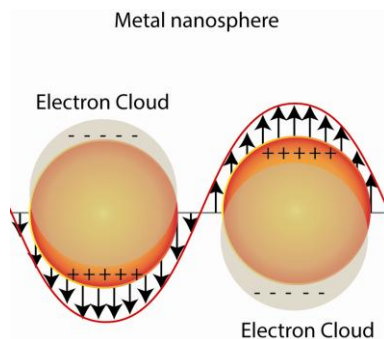
## 1. บทนำ

โครงสร้างระดับนาโนของทองได้รับความสนใจจากนักวิจัยอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีคุณสมบัติที่โดดเด่นในเรื่อง เซอร์เฟซ พลาสมอน เรโซแนนซ์ (surface plasmon resonance, SPR) ซึ่ง SPR ก็คือปรากฏการณ์เชิงแสง ซึ่งเกิดจากอันตรกิริยาของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าและอิเล็กตรอนที่อยู่ในโลหะระดับนาโน กล่าวคือเมื่อมีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าจากภายนอกมาตกกระทบโลหะ กลุ่มอิเล็กตรอนที่ถูกจำกัดอยู่ในอนุภาคระดับนาโนจะเกิดการสั่นรวม (collective oscillation) และเมื่อคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าจากภายนอก มีความยาวคลื่นเดียวกับความยาวคลื่นที่อิเล็กตรอนสั่นในอนุภาคนาโน จะทำให้เกิดการกำทอนขึ้น (Eustis and El-Sayed, 2006) ซึ่งอันตรกิริยาที่แสงกระทำต่อโลหะจะเกิดได้สองแบบ คือแสงจะตกกระทบและสะท้อนออกไปด้วยความยาวคลื่นเท่าเดิม ทุกทิศทุกทาง เรียกว่าการกระเจิง (scattering) และในขณะเดียวกัน บางโฟตอนก็จะถูกดูดกลืนและถูกเปลี่ยนไปเป็นพลังงานการสั่น ซึ่งเรียกว่าการดูดกลืนแสง (absorption) ซึ่งโดยทั่วไปแล้วโครงสร้างระดับนาโนของทองจะเกิดทั้งกระบวนการ

กระเจิงแสงและการดูดกลืนแสง ซึ่งคุณสมบัติเหล่านี้ จะขึ้นอยู่กับขนาดและรูปร่างของอนุภาคนาโน ยกตัวอย่างเช่น อนุภาคแบบทรงกลมของทอง เส้นผ่าศูนย์กลางขนาด 50 นาโนเมตร จะดูดกลืนแสงที่มีความยาวคลื่นประมาณ 520 นาโนเมตร ซึ่งจะให้สีแดงทับทิมไม่เคิลฟาราเดย์ เป็นนักวิทยาศาสตร์คนแรกที่สามารถสังเคราะห์อนุภาคระดับนาโนของทองได้โดยวิธีการทางเคมี โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างโกลด์คลอไรด์กับฟอสฟอรัสในน้ำ ซึ่งอนุภาคที่เตรียมได้ยังคงเก็บไว้ที่พิพิธภัณฑสถานในกรุงลอนดอน ประเทศอังกฤษ (Faraday, 1857) ด้วยคุณสมบัติ SPR ของทอง ทำให้ทองถูกนำไปประยุกต์ใช้ได้อย่างหลากหลาย ยกตัวอย่างเช่น อนุภาคนาโนแบบทรงกลมถูกนำไปประยุกต์ใช้ในการทำให้เกิดสีในแก้ว ตั้งแต่สมัยโบราณ ดังรูปที่ 1 ในสมัยโรมัน มีการนำอนุภาคนาโนของทองมาผสมในแก้วไลเคอร์กัส และสีของกระจกโบสถ์ ซึ่งเป็นตัวอย่างแรก ๆ ที่มีการนำวัสดุนาโนมาใช้ แม้ว่าในตอนนั้นผู้คนอาจจะยังไม่เข้าใจกลไกการเกิดสีของแก้วก็ตาม แก้วไลเคอร์กัสซึ่งสะท้อนแสงสีเขียวและส่งผ่านแสงสีแดงทับทิม ซึ่งกลไกการเกิดสีก็มาจากการกระเจิงและการดูดกลืนแสงของอนุภาคระดับนาโนของทองที่ฝังอยู่ในแก้วนั่นเอง



**รูปที่ 1** แสดงรูปการใช้อนุภาคระดับนาโนของทองในสมัยโบราณ (A) แก้วไลเคอร์กัส (B) สีของกระจกโบสถ์ Notre Dame Cathedral (ที่มา: ปรับปรุงจาก <http://szou.cos.ucf.edu/outreach/webpage/Page383.htm>)



**รูปที่ 2** ภาพแสดงการเกิดเซอร์เฟซ พลาสมอน เรโซแนนซ์ โดยแสดงการสั่นของกลุ่มอิเล็กตรอนในแถบเหนียวน้ำ เมื่อมีแสงจากภายนอกส่องผ่าน (ที่มา: ปรับปรุงจาก Cobley et al., 2011)

ในบทความนี้จะครอบคลุมเนื้อหาเกี่ยวกับการสังเคราะห์โครงสร้างระดับนาโนของทองที่มีรูปร่างต่างกัน 4 แบบ คือแบบทรงกลม แบบแท่ง แบบเปลือก และแบบกรวย โดยอนุภาคนาโนที่สังเคราะห์ขึ้นนี้จะมี SPR อยู่ในช่วงความยาวคลื่นอินฟราเรดสั้น (near Infrared, 800-1200 nm) ซึ่งความยาวคลื่นนี้จะสามารถทะลุทะลวงเข้าไปในเนื้อเยื่ออ่อนได้ดี และไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ (West and Halas, 2003) ในส่วนที่สองจะกล่าวถึงการนำโครงสร้างระดับนาโนของทองไปประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง ได้แก่ การรักษาด้วยความร้อนและการนำส่งยา

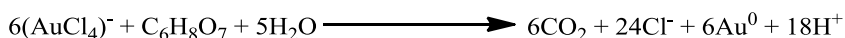
เมื่อแสงตกกระทบบนโครงสร้างระดับนาโนของทอง อิเล็กตรอนจะถูกกระตุ้นไปยังแถบเหนียวน้ำ และเกิดการสั่นพ้องกับแสงที่มากดกระทบ ซึ่งจะทำให้เกิดพลาสมอนโพลาไรตรอน (รูปที่ 2) ซึ่งจะสามารถถ่ายโอนพลังงานของโลหะและไดอิเล็กทริก ซึ่งปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นนี้จะเกิดอยู่บริเวณเปลือกชั้นนอกของโลหะนาโน เพราะแสงจากภายนอกไม่สามารถส่องทะลุผ่านเข้าไปภายในวัสดุได้ โดยทั่วไปจึงเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า localized surface plasmon resonance, LSPR (Cobley et al., 2011) แสงที่ตกกระทบบนพื้นผิวของวัสดุจะทำอันตรกิริยากับวัสดุสองแบบคือ การดูดกลืนและการกระเจิง โดยแสงที่ถูกดูดกลืนจะทำให้เกิดการสั่นภายในอิเล็กตรอนของวัสดุนาโนและจะก่อให้เกิดความร้อนขึ้น ซึ่งสามารถนำไป

ประยุกต์ใช้ในการฆ่าเซลล์มะเร็งด้วยความร้อนได้ ขณะที่แสงที่เกิดการกระเจิงซึ่งมีความยาวคลื่นเท่ากับแสงที่ตกกระทบบจะสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการกระบวนการสร้างภาพถ่ายได้

## 2. การสังเคราะห์โครงสร้างระดับนาโนของทอง

### 2.1 การสังเคราะห์โครงสร้างระดับนาโนของทองแบบทรงกลม

โดยทั่วไป อนุภาคนาโนของทองที่สังเคราะห์ในรูปแบบสารละลายจะมีโครงสร้างเป็นแบบทรงกลม เนื่องจากรูปร่างแบบนี้ จะมีพื้นที่ผิวน้อยที่สุด เมื่อเทียบกับรูปร่างแบบอื่น ๆ (เมื่อมีปริมาตรเท่ากัน) แต่อย่างไรก็ตามอนุภาคแบบทรงกลมไม่ได้มีรูปร่างเป็นแบบทรงกลมโดยแท้จริง อนุภาคที่เกิดขึ้นเกิดจากการรวมตัวกันของอะตอมหลายอะตอม ซึ่งจะทำให้มีรูปร่างแบบหลายเหลี่ยม จึงควรจะเรียกอนุภาคแบบนี้ว่า quasi-spheres มากกว่าแบบทรงกลม โดยวิธีการที่นิยมใช้ในการเตรียมอนุภาคนาโนแบบนี้ได้แก่ วิธีการเตรียมแบบตอคีวิช (Turkevich method) (Turkevich et al., 1951) โดยอาศัยปฏิกิริยารีดักชันของ ไฮโดรเจนเตตระคลอโรออร์เตต ( $\text{HAuCl}_4$ ) ด้วยซิเตรตในน้ำ ซึ่งในวิธีการนี้ซิเตรตจะทำหน้าที่สองแบบ คือเป็นตัวรีดิวซ์และเป็นตัวเคลือบทองไว้ อนุภาคที่ได้จะมีขนาดประมาณ 15 นาโนเมตร และมีขนาดใกล้เคียงกัน โดยปฏิกิริยาเกิดดังนี้



ซึ่งวิธีการสังเคราะห์แบบเตอร์คิวซ์ จะมีข้อจำกัดในเรื่องของขนาด กล่าวคือจะสามารถสังเคราะห์อนุภาคได้ในช่วง 10-20 นาโนเมตร ถ้าต้องการอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ขึ้นจะต้องเพิ่มปริมาณของซิเตรต ซึ่งจะทำให้อนุภาคเกิดการรวมตัวกัน ซึ่งจะทำให้ได้อนุภาคที่มีรูปร่างเปลี่ยนไป ในเวลาต่อมา นักวิจัยได้ปรับปรุงวิธีการสังเคราะห์แบบเตอร์คิวซ์ เพื่อให้สามารถสังเคราะห์อนุภาคระดับนาโนที่มีขนาดระหว่าง 15 ถึง 150 นาโนเมตร โดยการปรับอัตราส่วนของซิเตรตกับทอง (Hayat, 1989) และการฉายรังสีแกมมา (Henglein and Meisel, 1998) Murphy, C. J. ได้เสนอวิธีการปลูกเมล็ดทอง (seeded-growth) การสังเคราะห์จะประกอบด้วย 2 ขั้นตอนได้แก่การสังเคราะห์เม็ดทอง โดยวิธีของเตอร์คิวซ์ ตามด้วยการปลูกด้วยการเติม Au(III) และกรดแอสคอร์บิก วิธีนี้จะสามารถสังเคราะห์อนุภาคนาโนที่มีขนาดต่าง ๆ ได้ โดยการควบคุมอัตราส่วนของ เม็ดทองและ Au(III) ที่เติมลงไป (Jana et. al., 2001)

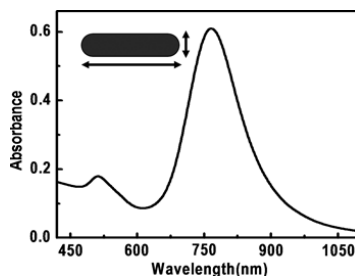
## 2.2 การสังเคราะห์โครงสร้างระดับนาโนของทองแบบแท่ง

SPR ในโครงสร้างระดับนาโนแบบแท่ง จะแสดงพีคสองตำแหน่ง ซึ่งตรงกับการสั่นของอิเล็กตรอนในแนวขวาง และแนวยาวของอนุภาค โดยการสั่นพ้องของอิเล็กตรอนในแนวขวางจะเกิดขึ้นที่ความยาวคลื่นสั้นกว่า ซึ่งตำแหน่งของ SPR จะขึ้นอยู่กับ ค่า aspect ratio (ความยาว/ความกว้าง) ดังแสดงในรูปที่ 3 การสังเคราะห์โครงสร้างระดับนาโนแบบแท่ง สามารถทำ

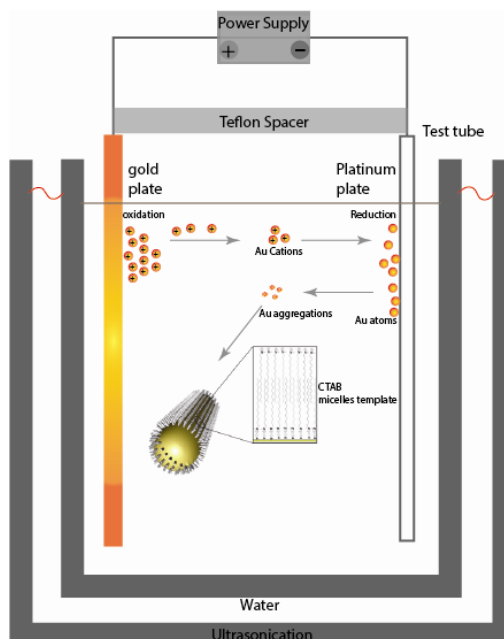
ได้หลายวิธีได้แก่ วิธีเคมีไฟฟ้า วิธีการปลูกเมล็ด และวิธีรีดักชันโดยใช้แสง

### วิธีทางเคมีไฟฟ้า (electrochemical method)

(Chang et al., 1999) การสังเคราะห์โดยวิธีนี้จะใช้ขั้วอิเล็กโทรดสองขั้ว โดยขั้วแอโนดเป็นแผ่นทอง และขั้วแคโทดเป็นแผ่นแพลตตินัมโดยขั้วทั้งสองจะจุ่มอยู่ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ ซึ่งก็คือ เฮกซะเดซิลไตรเมทิลแอมโมเนียมโบรไมด์ ( $C_{16}TAB$ ) และ เตตระโอดีลไตรเมทิลแอมโมเนียมโบรไมด์ ( $TC_{12}AB$ ) โดย  $C_{16}TAB$  จะทำหน้าที่เป็นตัวเคลือบทอง เพื่อป้องกันไม่ให้ทองขยายออกด้านข้าง ขณะที่  $TC_{12}AB$  ทำหน้าที่เป็นตัวเหนี่ยวนำให้เกิดโครงสร้างแบบแท่ง โดยปฏิกิริยาการสังเคราะห์จะทำใน ultrasonic bath ในการทำปฏิกิริยาจะเติม อะซิโตน และเฮกเซนลงไปเล็กน้อย เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโครงร่างโมเชลล์ที่แข็งแรง และเฮกเซนจะเป็นตัวช่วยเหนี่ยวนำให้  $C_{16}TAB$  มีโครงสร้างแบบแท่ง (Toernblom and Henriksson, 1997) ในการทำปฏิกิริยาจะให้กระแสไฟฟ้าคงที่ เป็นเวลาประมาณ 20 นาที ปฏิกิริยาเคมีไฟฟ้าที่เกิดขึ้นดังนี้ ทองที่ขั้วแอโนดจะเปลี่ยนไปเป็น  $AuBr_4^-$  สารประกอบทองที่เกิดขึ้นจะถูกกระแสไฟฟ้าผลักดันให้เคลื่อนที่ไปยังขั้วแคโทด ซึ่งเป็นจุดที่จะเกิดปฏิกิริยารีดักชัน หลังจากเกิดปฏิกิริยารีดักชันจะได้  $Au^0$  ซึ่งจะรวมตัวกันเกิดเป็นอนุภาคต่อไป (รูปที่ 4)



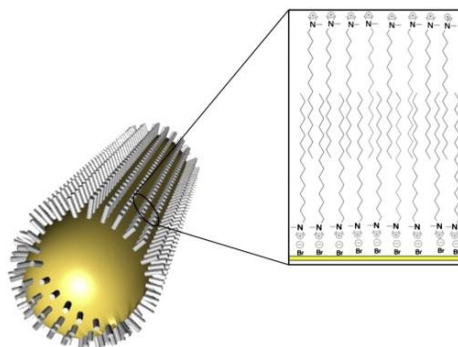
รูปที่ 3 แสดงสเปกตรัมการดูดกลืนแสงของโครงสร้างระดับนาโนแบบแท่ง (ที่มา: จาก Sajanlal et al., 2011)



รูปที่ 4 กระบวนการสังเคราะห์โครงสร้างระดับนาโนแบบแท่งด้วยวิธีเคมีไฟฟ้า (ที่มา: ปรับปรุงจาก Sajanal et al., 2011)

**วิธีการปลูกเมล็ด** (seed-mediated growth method) (Murphy et al., 2005) การสังเคราะห์ทองด้วยวิธีนี้ ได้รับความนิยมน้อยกว่าหลายเช่นเดียวกัน และอนุภาคที่ได้จะมีขนาดใกล้เคียงกัน ตัวรีดิวซ์ที่ใช้มีหลายตัว เช่น ไฮดรอกซิลเอมีน, โซเดียมซัลไฟด์ และกรดแอสคอร์บิก โดยกลุ่มวิจัยที่ศึกษาอย่างกว้างขวางก็คือ Murphy โดยในขั้นแรกจะเตรียมเมล็ดทอง ขนาด 3.5 นาโนเมตร ด้วยการทำปฏิกิริยาระหว่าง  $\text{HAuCl}_4$  กับ  $\text{NaBH}_4$  และใช้ซิเตรตเป็นตัวเคลือบ ซึ่งในปฏิกิริยานี้ ซิเตรตจะทำหน้าที่เป็นแคตไอออน เพราะซิเตรตไม่สามารถเป็นตัวรีดิวซ์ได้ที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งจะต่างจากวิธีของเตอร์คิวชี่ที่ทำปฏิกิริยาในน้ำเดือด (Jana et al., 2001) ในขั้นต่อมาคือ เติมน้ำละลายผสมของ  $\text{HAuCl}_4$ ,  $\text{C}_{16}\text{TAB}$  และกรดแอสคอร์บิก ลงในเมล็ดทองที่เตรียมไว้ในขั้นแรก โดย

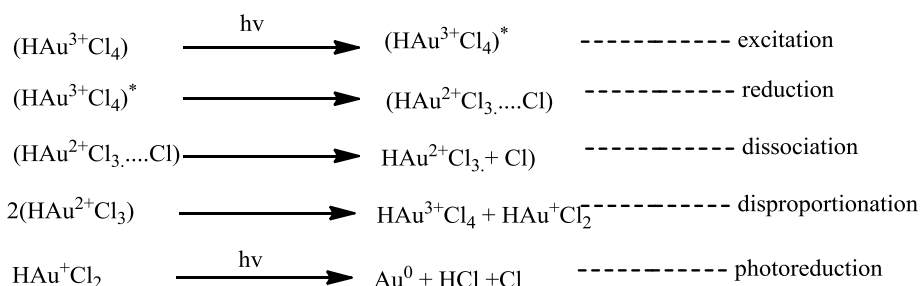
กรดแอสคอร์บิกจะทำหน้าที่เป็นตัวรีดิวซ์อ่อน ๆ ในการเตรียมทองด้วยวิธีนี้อาจจะได้อนุภาคแบบทรงกลมเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ซึ่งสามารถแยกออกได้โดยการปั่นเหวี่ยงด้วยความเร็วสูง (Gao et al., 2003)  $\text{C}_{16}\text{TAB}$  ซึ่งเป็นตัวเคลือบโครงสร้างนาโนแบบแท่ง จะใช้หมู่ไตรเมธิลแอมโมเนียม (ส่วนหัว) จับกับเปลือกของ เม็ดทองหรือแท่ง ส่วนด้านไฮโดรคาร์บอนจะเกิดเป็นชั้นสองชั้นเคลือบไว้ โดยยึดกันไว้ด้วยแรงแวนเดอร์วาลส์ ซึ่งชั้นไฮโดรคาร์บอนนี้จะเป็นตัวช่วยทำให้เกิดโครงสร้างแบบแท่ง ความยาวของสายโซ่ไฮโดรคาร์บอนก็มีผลต่อความยาวของแท่งนาโนเช่นเดียวกัน โดยพบว่าถ้าสายโซ่ไฮโดรคาร์บอนยาวขึ้นจะทำให้ได้แท่งนาโนที่ยาวกว่าสายไฮโดรคาร์บอนที่สั้นกว่า (รูปที่ 5) (Pérez-Juste et al., 2004)



รูปที่ 5 แสดงอันตรกิริยาระหว่าง C<sub>16</sub>TAB กับโครงสร้างระดับนาโนแบบแท่ง (ที่มา: จาก Alkilany et al., 2012)

วิธีการรีดักชันโดยใช้แสง (photochemical reduction method) (Kim et al., 2002) วิธีนี้สามารถทำได้โดยการฉายแสงที่มีความยาวคลื่น 250-400 นาโนเมตร ไปยังสารละลาย HAuCl<sub>4</sub> ในเอทิลีนไกลคอลและพอลิไวนิลไพโรลิโดนเป็นตัวเคลือบ กลไกการเกิดอนุภาคนาโนเกิดจากแสงไปกระตุ้น Au<sup>3+</sup> ให้ไปยังสภาวะกระตุ้น หลังจากนั้นเอทิลีนไกลคอลจะรีดิวซ์

Au<sup>3+</sup> ไปเป็น Au<sup>2+</sup> ซึ่ง Au<sup>2+</sup> จะเกิดการสลายตัวไปเป็น Au<sup>3+</sup> และ Au<sup>+</sup> หลังจากนั้นอาจเกิดปฏิกิริยาได้สองแบบคือ ปฏิกิริยารีดักชันด้วยเอทิลีนไกลคอลและเกิดปฏิกิริยาการสลายตัวไปเป็น Au<sup>0</sup> ซึ่งก็จะเกิดการนิวเคลียชันต่อไปดังสมการเคมี (Eustis et al., 2005)

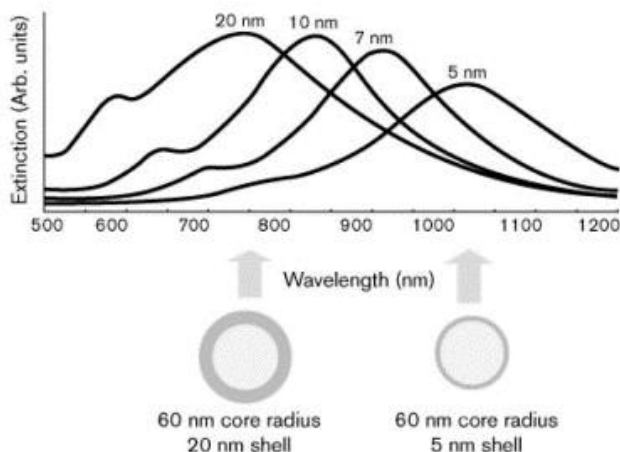


### 2.3 การสังเคราะห์โครงสร้างระดับนาโนของทองแบบเปลือก

โครงสร้างนาโนแบบเปลือก ได้รับการพัฒนาจากกลุ่มวิจัยของ Halas โดยการสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิลิกา ก่อน แล้วจึงเคลือบทองลงบนพื้นผิวของซิลิกา (Averitt et al., 1997) ซึ่ง SPR ของโครงสร้างระดับนาโนแบบเปลือกสามารถควบคุมได้ โดยการ

ควบคุมอัตราส่วนของชั้นทองต่อเส้นผ่าศูนย์กลางของอนุภาค โดยค่า SPR ของโครงสร้างนาโนชนิดนี้จะเปลี่ยนแปลงอย่างมาก เมื่อความหนาของเปลือกนาโนเปลี่ยนไป (Oldenburg et al., 1998) ยกตัวอย่างเช่น ถ้าความหนาลดจาก 10 นาโนเมตรไปเป็น 5 นาโนเมตร จะทำให้ค่า SPR เพิ่มขึ้นจาก 820 นาโนเมตร ไปเป็น 1050 นาโนเมตร (รูปที่ 6)

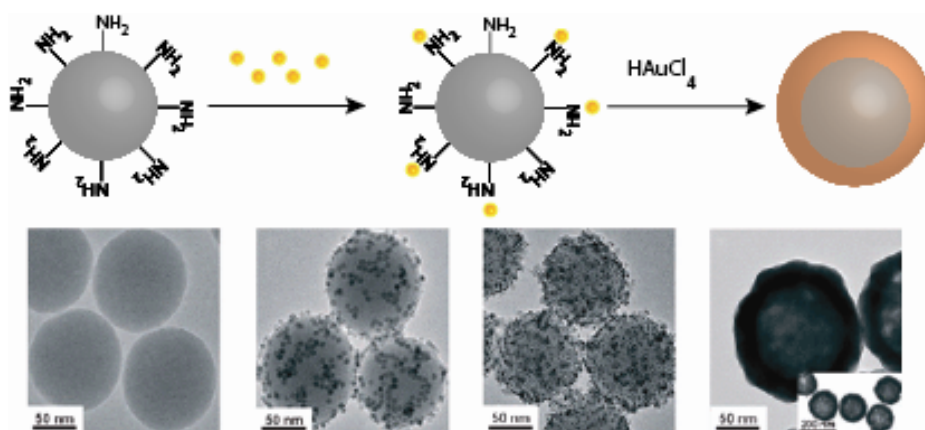




**รูปที่ 6** แสดงตำแหน่ง ของ SPR ของโครงสร้างระดับนาโนแบบเปลือกที่มีความหนาต่าง ๆ กัน (ที่มา: จาก West and Halas, 2000)

โดยทั่วไปแล้ว การสังเคราะห์โครงสร้างแบบเปลือกจะประกอบไปด้วย 2 ขั้นตอน (Averitt et al., 1999) ขั้นแรกเป็นการสังเคราะห์แกนกลาง (core) และขั้นที่สองเป็นการเคลือบอนุภาคทองลงบนแกนกลางที่เตรียมไว้ (shell) โดยอนุภาคนาโนซิลิกาจะเตรียมได้จากวิธีการของสโตเบอร์โดยพื้นผิวของซิลิกาจะถูกปรับให้เป็นหมู่อะมิโน เพื่อเพิ่มความสามารถในการจับกับอิมออนของทอง โดยทั่วไปแล้วนิยมใช้

3-aminopropyltriethoxysilane ขั้นตอนที่สองเคลือบทองลงบนหมู่อะมิโน แต่ปัญหาที่พบในการสังเคราะห์วิธีนี้คือการควบคุมความหนาและความสม่ำเสมอในการเคลือบ ซึ่งการสังเคราะห์โครงสร้างแบบนี้จะให้อนุภาคที่มีเกรนใหญ่และพื้นผิวขรุขระ หรืออาจจะได้อนุภาคที่เคลือบด้วยทองแค่บางส่วน (รูปที่ 7) (Charnay et al., 2003)



**รูปที่ 7** แสดงวิธีการสังเคราะห์โครงสร้างระดับนาโนแบบเปลือก และภาพ TEM ของอนุภาคที่สังเคราะห์ได้ (ที่มา: ปรับปรุงจาก Kim et al., 2009)

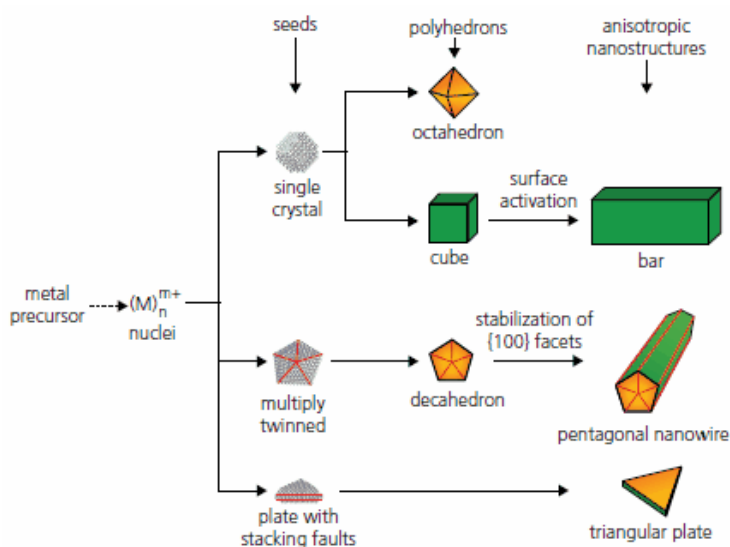
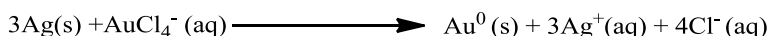
## 2.4 การสังเคราะห์โครงสร้างระดับนาโนของทองแบบกรง

โครงสร้างระดับนาโนแบบนี้ได้รับการพัฒนาจากกลุ่มวิจัยของ Xia โดยสามารถควบคุมค่า SPR ได้จากการควบคุมความหนาและรูพรุนของเปลือกทอง หลักการสังเคราะห์จะประกอบไปด้วย 2 ขั้นตอน คือ การสังเคราะห์แม่แบบของกล่องสี่เหลี่ยมนาโนเงิน หลังจากนั้นทำปฏิกิริยาการแทนที่แบบกัลวานิก โดยกล่องสี่เหลี่ยมนาโนเงิน จะเตรียมได้จากกระบวนการโพลิออล ซึ่งคำว่าโพลิออลหมายถึงเอธิลีนไกลคอล ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นทั้งตัวทำละลายและตัวรีดิวซ์ ในการสังเคราะห์จะฉีดสารละลายของซิลเวอร์ไนเตรดลงไป ในเอธิลีนไกลคอล ที่อุณหภูมิสูง ๆ (ประมาณ 150 องศาเซลเซียส) เพื่อสร้างเม็ดเงิน หลังจากนั้นจึงเติมสารละลายซิลเวอร์ไนเตรดเพิ่มลงไปอีก ในสารละลายผสมจะมีพอลิโพรลิดอน ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่เลือกจับกับอนุภาคนาโนที่หน้า (100) เท่านั้น ดังนั้นอะตอมของเงินจะเลือกจับในระนาบ (111) ทำให้ได้รูปร่างที่เป็นเหลี่ยมมุม ซึ่งอนุภาคที่สังเคราะห์ได้จะถูกเคลือบด้วย

พอลิโพรลิดอน กล่องสี่เหลี่ยมนาโนเงินสามารถแยกออกได้โดยการปั่นเหวี่ยงด้วยความเร็วสูง (Sun and Xia, 2002; Sun and Xia, 2004; Chen et al., 2005)

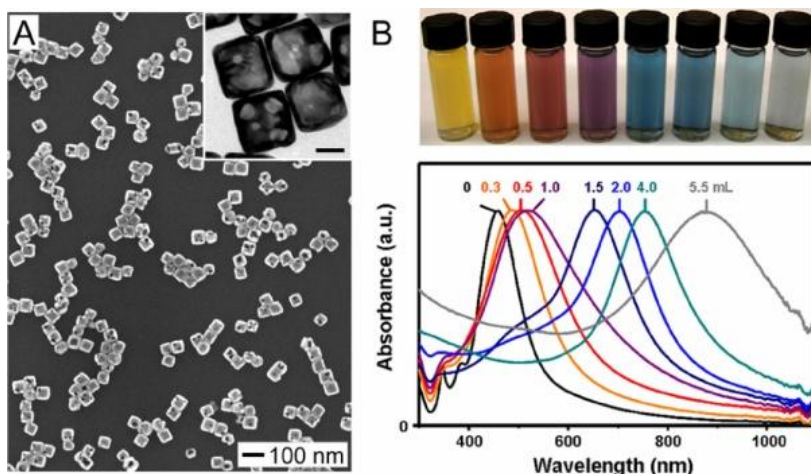
รูปร่างของผลึกในเม็ดเงินมีความสำคัญอย่างมากต่อโครงสร้างนาโน (รูปที่ 8) ถ้าในกระบวนการเตรียมเม็ดเงินได้ผลิตภัณฑ์ที่มีหลายเหลี่ยม จะต้องมีการกำจัดเหลี่ยมออกไปก่อนโดยการทำปฏิกิริยาออกซิเดทีฟ เอทซิง โดยใช้ออกซิเจนจากอากาศและคลอไรด์ หลังจากปฏิกิริยาก็จะมีแค่เม็ดผลึกเดี่ยวเหลืออยู่ ซึ่งวิธีการนี้จะสามารถสังเคราะห์โครงสร้างทรงสี่เหลี่ยม ได้ขนาดตั้งแต่ 30-200 นาโนเมตร (ความยาวด้านขอบ) ซึ่งจะสามารถควบคุมขนาดได้ จากระยะเวลาที่ทำปฏิกิริยา (Wiley et al., 2004)

ค่าศักย์รีดักชันมาตรฐานจะเป็นแรงผลักดันที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาการแทนที่แบบกัลวานิกเพราะค่าศักย์รีดักชันมาตรฐานของ  $\text{AuBr}_4^-/\text{Au}$  ที่สูงกว่า  $\text{Ag}^+/\text{Ag}$  โดยปฏิกิริยารวมจะเป็นดังนี้



รูปที่ 8 แสดงการเตรียมโครงสร้างระดับนาโนที่มีรูปร่างแบบต่าง ๆ (ที่มา: จาก Sajanlal et al., 2011)





รูปที่ 9 (A) แสดงภาพ TEM ของอนุภาคนาโนแบบกริ่ง (B) แสดงภาพสารละลายของอนุภาคนาโนแบบกริ่ง และสเปกตร้าการดูดกลืนแสง (ที่มา: จาก Skrabalak et al., 2007)

กลไกการเกิดปฏิกิริยาเป็นดังนี้ ในขั้นแรกปฏิกิริยาจะเกิดที่ระนาบ (100) ก่อน โดยอะตอมของเงินจะทำปฏิกิริยากับ  $\text{HAuCl}_4$  ทำให้เกิดรูเล็ก ๆ บนกล่องสี่เหลี่ยมของเงิน และอะตอมของทองที่เกิดขึ้นจะค่อย ๆ เคลือบลงบนกล่องสี่เหลี่ยมทำให้เกิดเปลือกบาง ๆ ขึ้น และขณะเดียวกันก็อาจจะเกิดอัลลอยด์ของ Au-Ag ด้วย ในขั้นต่อมาจะเกิดปฏิกิริยาที่อัลลอยด์ที่ระนาบ (111) ที่มุมของกล่องสี่เหลี่ยม ทำให้เกิดช่องว่างที่มุมของกล่องนาโนโดยจะสามารถควบคุมขนาดของรูพรุน และความหนาของผนังได้ ด้วยการควบคุมอัตราส่วนโดยโมลของกล่องนาโนเงินต่อ  $\text{HAuCl}_4$  ซึ่งปฏิกิริยาแบบกัลวานิกนี้ยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับอนุภาคเงินที่มีรูปร่างแบบอื่นได้ด้วย เช่น ทรงกลม และแบบแท่ง เพื่อสร้างวัสดุนาโนที่มีรูปร่างอื่น ๆ ได้อีก (Sun and Xia, 2004)

ตำแหน่งพิกัด SPR ของอนุภาคนาโนแบบกริ่งสามารถควบคุมได้ โดยการควบคุมระดับของการเกิดปฏิกิริยาแทนที่แบบกัลวานิก เพื่อให้ได้โครงสร้างที่มีความหนาและความพรุนตามต้องการ จากรูปที่ 9 แสดงรูปสารละลายของอนุภาคนาโนแบบกริ่ง และสเปกตร้าการดูดกลืนแสง โดยการไทเทรต กล่อง

สี่เหลี่ยมนาโนเงิน ขนาด 30 นาโนเมตร ด้วยสารละลาย  $\text{HAuCl}_4$  ความเข้มข้น 1 มิลลิโมลาร์ จะเห็นว่าพิกัดของ SPR จะค่อย ๆ เลื่อนไปทางด้านขวามือ เริ่มจาก 400 นาโนเมตร ไปถึง 1200 นาโนเมตร (Skrabalak et al., 2007)

### 3. การนำโครงสร้างนาโนแบบต่างๆไปใช้ในด้านการรักษาโรคมะเร็ง

#### 3.1 การรักษามะเร็งด้วยความร้อน

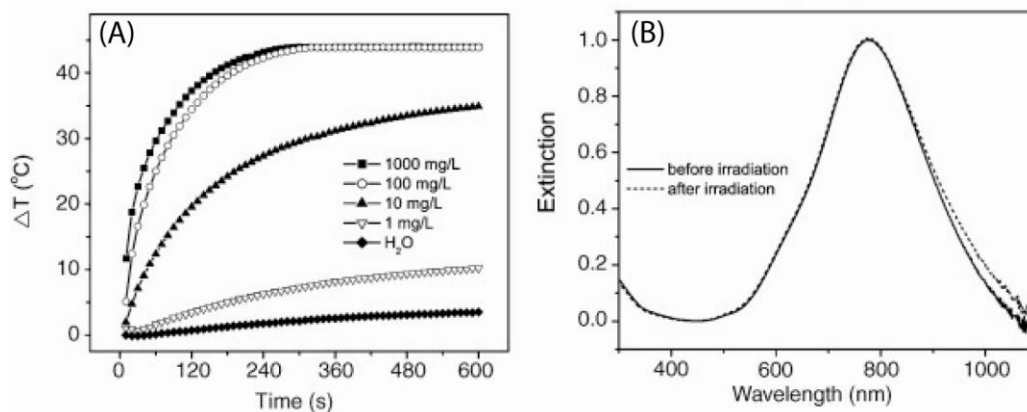
เมื่อแสงจากภายนอกที่มีความยาวคลื่นเดียวกันกับ SPR ของโครงสร้างนาโนจะทำให้อิเล็กตรอนในแถบเหนี่ยวนำสั่นและปลดปล่อยพลังงานความร้อนออกมา ความร้อนที่เกิดขึ้นนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในฆ่าเซลล์มะเร็งได้โดยตรง ซึ่งเรียกว่า photothermal ความร้อนจะถูกถ่ายเทไปยังตัวกลางรอบ ๆ วัสดุนาโน เมื่ออุณหภูมิของตัวกลางเพิ่มขึ้นถึง 42 องศาเซลเซียสจะทำให้โปรตีนของเซลล์เสียสภาพและผนังเซลล์แตก ทำให้เซลล์มะเร็งตาย ซึ่งวิธีนี้เริ่มพัฒนาจากการใช้สีย้อมที่ดูดกลืนแสงในช่วงอินฟราเรดสั้น แต่โครงสร้างทางนาโนของทอง สามารถดูดกลืนแสงได้

ดีกว่าจึงทำให้โครงสร้างทางนาโนของทองเป็นตัวเลือกที่น่าสนใจมากสำหรับการรักษาด้วยวิธีนี้ (Alkilany et al., 2012)

โครงสร้างแบบเปลือก ซึ่งสามารถดูดกลืนแสงในช่วงอินฟราเรดสั้นได้ดีสามารถนำไปใช้ในการฆ่ามะเร็งด้วยความร้อนได้ West ได้เสนอวัสดุแบบเปลือกของทอง เพื่อใช้ในการฆ่าเซลล์มะเร็งเต้านมโดยใช้แสงเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่น 820 นาโนเมตร ความเข้ม 35 วัตต์/ตารางเซนติเมตร โดยความร้อนที่เกิดขึ้นเท่ากับ  $37.4 \pm 6.6$  องศาเซลเซียส ภายในเวลา 4-6 นาที (Hirsch et al., 2003) สำหรับโครงสร้างนาโนแบบกรง ความร้อนที่ปลดปล่อยออกมาจะขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ความเข้มข้นของอนุภาค ความเข้มของแสงที่ฉาย และระยะเวลาในการฉายแสง ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** แสดงอุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลง ( $\Delta T$ ) ของอนุภาคนาโนแบบกรงที่ละลายในน้ำ เมื่อมีการฉายแสงเลเซอร์เป็นเวลา 10 นาที

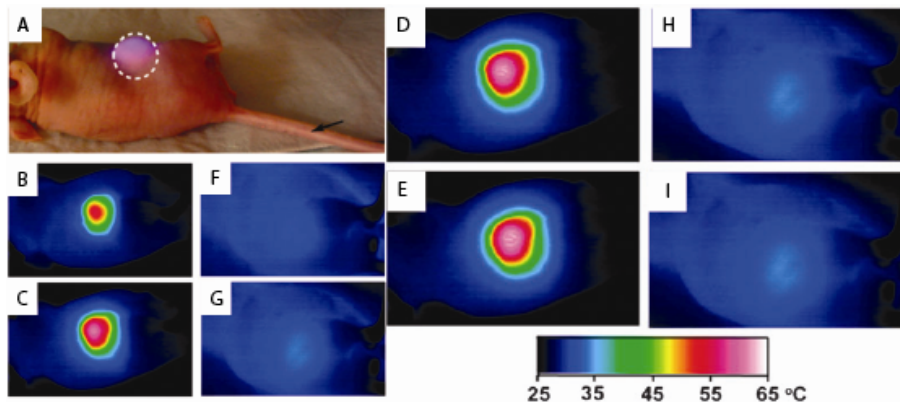
| Power density ( $\text{W}/\text{cm}^2$ ) | Nanocage concentration (particle/mL) |         |           |           |
|------------------------------------------|--------------------------------------|---------|-----------|-----------|
|                                          | 0                                    | $10^9$  | $10^{10}$ | $10^{11}$ |
| 1                                        | 3.5 °C                               | 10.2 °C | 34.9 °C   | 43.9 °C   |
| 0.5                                      | 2.3 °C                               | 6.1 °C  | 23.7 °C   | 34.5 °C   |



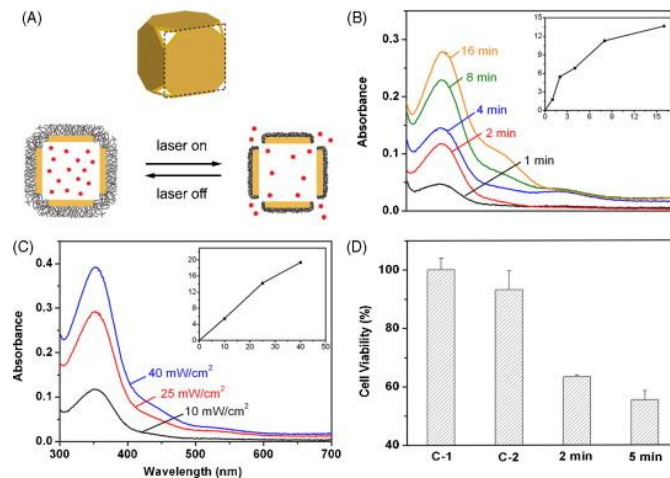
**รูปที่ 10** (A) แสดงการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิของสารละลายอนุภาคนาโนแบบกรงที่มีความเข้มข้นต่างกัน (B) แสดงสเปกตร้าการดูดกลืนแสงก่อนและหลังการฉายแสง (ที่มา: ปรับปรุงจาก Chen et al., 2010)

และรูปที่ 10 ซึ่งจะเห็นว่าอุณหภูมิมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมาก จะเห็นได้อย่างชัดเจน เมื่อความเข้มข้นของอนุภาคเพิ่มขึ้น อุณหภูมิก็จะเพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก

นอกจากนี้ ยังมีการทดลองโดยติดตามการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิในหนู จากรูปที่ 11 จะเห็นว่าเมื่อฉีดอนุภาคนาโนแบบกรงเข้าไปในหนู หลังจากนั้น 72 ชั่วโมง จึงฉายแสงเลเซอร์พบว่าอุณหภูมิบริเวณนั้น จะสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด (รูป B-E) เมื่อเปรียบเทียบกับ รูป F-I ที่ไม่ได้ฉีดอนุภาคนาโนแบบเปลือกเข้าไป พบว่าอุณหภูมิเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย จึงสรุปได้ว่าความร้อนที่เกิดขึ้นมาจากอนุภาคนาโนของทอง ไม่ได้มาจากความร้อนที่มาจากแหล่งกำเนิดแสง (Chen et al., 2010)



รูปที่ 11 กระบวนการรักษาโดยใช้ความร้อนจากอนุภาคนาโนแบบกรงใน (A-E) ภาพแสดงความร้อนที่เกิดขึ้นเมื่อฉีดอนุภาคระดับนาโนแบบกรง แล้วฉายแสงเป็นเวลา 1 3 5 และ 10 นาที ตามลำดับ (F-I) ภาพแสดงความร้อนที่เกิดขึ้นเมื่อฉีดเกลือซาลิน แล้วฉายแสงเป็นเวลา 1 3 5 และ 10 นาที ตามลำดับ (ที่มา: ปรับปรุงจาก Chen et al., 2010)



รูปที่ 12 (A) แสดงกลไกการนำส่งและการปลดปล่อยยาจากโครงสร้างระดับนาโนแบบกรง (B) แสดงสเปกตร้าการดูดกลืนแสงของ alizarin เมื่อฉายแสงในเวลาต่างกัน (C) แสดงสเปกตร้าการดูดกลืนแสงของ alizarin เมื่อฉายแสง ด้วยเลเซอร์ที่มีความเข้มต่างกัน (D) แสดงจำนวนเซลล์ที่รอดชีวิตในสภาวะต่าง ๆ C-1 ฉายแสงแต่ไม่มีอนุภาคและไม่มี doxorubicin, C-2 ฉายแสงและมีอนุภาคนาโนแต่ไม่มี doxorubicin, 2 min ฉายแสงเป็นเวลา 2 นาที และมีอนุภาคนาโนและ doxorubicin, 5 min ฉายแสงเป็นเวลา 5 นาที และมีอนุภาคนาโนและ doxorubicin (ที่มา: ปรับปรุงจาก Yavuz et al., 2009)

### 3.2 การนำส่งยา

วัตถุประสงค์ของการนำส่งยาโดยใช้โครงสร้างระดับนาโน ก็เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งและลดผลข้างเคียงของการรักษา

Halas ได้เสนอระบบนำส่งที่ประกอบไปด้วยนาโนคอม-โพสิตของพอลิโนแพมและอนุภาคนาโนแบบเปลือก เพื่อใช้ในการนำส่งยา โดยระบบนำส่งนี้มีข้อดีคือ สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้โดยการกระตุ้น

ด้วยแสงเลเซอร์จากภายนอก เมื่ออนุภาคทองถูกคลื่นแสงจะปลดปล่อยความร้อนออกมา ซึ่งจะทำให้พอลิเมอร์ที่เคลือบทองไว้เกิดการหดตัวทำให้เกิดช่องว่างขึ้น ส่งผลให้ยาที่ฝังอยู่ในชั้นของพอลิเมอร์สามารถแพร่ออกมาได้ (Serksen et al., 2000)

กลุ่มวิจัยของ Xia, Y. ได้เสนอการนำส่งยาโดยใช้โครงสร้างนาโนแบบกรง ซึ่งโครงสร้างแบบนี้มีพื้นที่ว่างภายในวัสดุ และสามารถบรรจุยาได้ โดยระบบนำส่งนี้จะสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาจากภายนอกได้เช่นเดียวกัน โดยการติดพอลิเมอร์ที่อ่อนไหวต่อความร้อนนั้นก็คือ พอลิไอโซโพรพิลอะคริลาไมด์ เมื่อฉายแสงเลเซอร์ลงบนอนุภาคนาโน แสงจะถูกดูดกลืนและจะถูกเปลี่ยนไปเป็นพลังงานความร้อน ความร้อนนี้จะถูกถ่ายเทไปยัง พอลิไอโซโพรพิลอะคริลาไมด์ที่เคลือบอยู่ที่ผิวของอนุภาค จะทำให้พอลิเมอร์หดตัว ทำให้ยาที่ฝังอยู่ภายในอนุภาคถูกปลดปล่อยออกมา (รูปที่ 12) โดยทั่วไป พอลิไอโซโพรพิลอะคริลาไมด์จะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่ช่วง 32-50 องศาเซลเซียส ซึ่งอยู่ในช่วงของความร้อนที่เกิดขึ้นจากโครงสร้างระดับนาโนของทอง ทำให้พอลิเมอร์ชนิดนี้นิยมนำมาติดกับโครงสร้างระดับนาโนของทองเพื่อการนำส่งยา (Yavuz et al., 2009) จากรูปที่ 12 B และ C แสดงการปลดปล่อยของสีย้อม alizarin พบว่าปริมาณสีย้อมที่ถูกปลดปล่อยจะขึ้นอยู่กับ ระยะเวลาการฉายแสงและความเข้มของแสงเลเซอร์ แต่ถ้าให้ความเข้มแสงสูงมากประมาณ  $40 \text{ mW/cm}^2$  อนุภาคนาโนจะเริ่มหลอมละลายในรูปที่ 12D แสดงการปลดปล่อย doxorubicin ในเซลล์มะเร็งเต้านม โดย doxorubicin เป็นยารักษาโรคมะเร็ง ในสถานะที่มีการฉายแสงเลเซอร์แต่ไม่มีอนุภาคนาโน จากผลการทดลองพบว่าเซลล์ตายน้อยมาก (รูป D, C-1) แต่ถ้ามีการเติมอนุภาคนาโน (ไม่ได้บรรจุยา doxorubicin) เข้าไปแล้วทำการฉายแสง

พบว่าเซลล์ตายเพิ่มมากขึ้นเพียงเล็กน้อย ทั้งนี้อาจจะเกิดจากความร้อนที่เกิดขึ้นจากอนุภาคทอง (รูป D, C-2) ในสถานะที่มี doxorubicin พบว่ามีเซลล์ตายประมาณ 50 % จากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าอนุภาคนาโนของทองสามารถนำส่งและปลดปล่อยยา doxorubicin ได้ด้วยแสงเลเซอร์

#### 4. สรุป

บทความนี้ได้แสดงวิธีการสังเคราะห์อนุภาคนาโนที่มีรูปร่างแบบต่าง ๆ กันคือ รูปร่างแบบกลม รูปร่างแบบแท่ง รูปร่างแบบเปลือก และรูปร่างแบบกรง โดยโครงสร้างระดับนาโนที่มีรูปร่างต่างกัน จะมีค่า SPR ที่อยู่ในช่วงอินฟราเรดสั้น ซึ่งช่วงความยาวคลื่นนี้สามารถส่องทะลุเนื้อเยื่อที่อยู่ลึก ๆ ได้ และไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ โดยโครงสร้างทางนาโนของทองสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งได้ทั้งแบบการรักษาด้วยความร้อนและการนำส่งยา

#### 5. เอกสารอ้างอิง

- Alkilany, A. M., Thompson, L. B., Boulos, S. P., Sisco, P. N. and Murphy, C. J. (2012). Gold nanorods: their potential for photothermal therapeutics, tempered by the complexity of their biological interactions. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64: 190-199.
- Averitt, R. D., Sarkar, D. and Halas, N. J. (1997). Plasmon resonance shifts of Au-coated Au<sub>2</sub>S nanoshells: insight into multicomponent nanoparticle growth. *Phys. Rev. Lett.* 78: 4217-4220.
- Averitt, R. D., Westcott, S. L. and Halas, N. J. (1999). The linear optical properties of gold nanoshells. *J. Opt. Soc. Am. B.* 16: 1824-1832.

- Chang, S. S., Shih, C. W., Chen, C. D., Lai, W. C. and Wang, C. R. C. (1999). The shape transition of gold nanorods. *Langmuir* 15: 701-709.
- Charnay, C., Lee, A., Man, S.-Q., Moran, C. E., Radloff, C., Bradley, R. K. and Halas, N. J. (2003). Reduced symmetry metalodielectric nanoparticles: synthesis and plasmonic properties. *J. Phys. Chem. B* 107: 7327-7333.
- Chen, J., Glaus, C., Laforest, R., Zhang, Q., Yang, M., Gidding, M., Welch M. J. and Xia, Y. (2010). Gold nanocages as photothermal transducers for cancer treatment. *Small* 6: 811-817.
- Chen, J., Wiley, B., Li, Z.-Y., Campbell, D., Saeki, F., Cang, H., Au, L., Lee, J., Li, X. and Xia, Y. (2005). Gold nanocages: engineering their structure for biomedical applications. *Adv. Mater.* 17: 2255-2261.
- Coble, C. M., Chen, J., Cho, E. C., Wang, L. V. and Xia, Y. (2011). Gold nanostructures: a class of multifunctional materials for biomedical applications. *Chem. Soc. Rev.* 40: 44-56.
- Eustis, S. and El-Sayed, M. A. (2006). Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: Noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes. *Chem. Soc. Rev.* 35: 209-217.
- Eustis, S., Hsu, H. Y. and El-Sayed, M. A. (2005). Gold nanoparticle formation from photochemical reduction of Au<sup>3+</sup> by continuous excitation in colloidal solutions. A proposed molecular mechanism. *J. Phys. Chem. B* 109: 4811-4815.
- Faraday, M. (1857). Experimental relations of gold (and other metals) to light. *Philos. Trans. R. Soc. London*. 147: 145-181.
- Gao, J., Bender, C. M. and Murphy, C. J. (2003). Dependence of gold nanorod aspect ratio on the nature of the directing surfactant in aqueous solution. *Langmuir* 19: 9065-9070.
- Hayat, M. A. (1989). *Colloidal Gold: Principles, Methods and Applications*, San Diego: Academic Press pp. 215-212.
- Henglein, A. and Meisel, D. (1998). Radiolytic control of the size of colloidal gold nanoparticles. *Langmuir* 14: 7392-7396.
- Hirsch, L. R., Stafford, R. J., Bankson, J. A., Sershen, S. R., Rivera, B., Price, R. E., Hazle, J. D., Halas, N. J. and West, J. L. (2003). Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 13549-13554.
- Jana, N. R., Gearheart, L. and Murphy, C. J. (2001). Evidence for seed-mediated nucleation in the formation of gold nanoparticles from gold salts. *Chem. Mater.* 13: 2313-2322.
- Jana, N. R., Gearheart, L. and Murphy, C. J. (2001). Wet chemical synthesis of high aspect ratio gold nanorods. *J. Phys. Chem. B* 105: 4065-4067.
- Kim, F., Song, J. H. and Yang, P. D. (2002). Photochemical synthesis of gold nanorods. *J. Am. Chem. Soc.* 124: 14316-14367.
- Kim, J., Piao, Y. and Hyeon, T. (2009). Multifunctional nanostructured materials for multimodal imaging, and simultaneous imaging and therapy. *Chem. Soc. Rev.* 38: 372-390.
- Murphy, C. J., Sau, T. K., Gole, A., Orendorff, C. J., Gao, J., Gou, L., Hunyadi, S. and Li, T. (2005). Anisotropic metal nanoparticles: synthesis, assembly, and optical applications. *J. Phys. Chem. B* 109: 13857-13870.
- Oldenburg, S., Averitt, R. D., Westcott, S. and Halas, N. J. (1998). Nanoengineering of optical resonances. *Chem. Phys. Lett.* 288: 243-247.

- Pérez-Juste, J., Liz-Marzán, L. M., Carnie, S., Chan, D.Y.C. and Mulvaney, P. (2004). Electric field directed growth of gold nanorods in aqueous surfactant solutions. *Adv. Funct. Mater.* 14: 571-579.
- Sajanlal, P. R., Sreeprasad, T. S., Samal, A. K. and Pradeep, T. (2011). Anisotropic nanomaterials: structure, growth, assembly, and, functions. *Nano. Rev.* 2: 1-62.
- Sershen, S. R., Westcott, S. L., Halas, N. J. and West, J. L. (2000). Temperature-sensitive polymer-nanoshell composites for photothermally modulated drug delivery. Young Investigator Award World Biomaterials Congress 2000, Kamuela, HI, May 15–20, 2000.
- Skrabalak, S. E., Au, L., Li, X. and Xia, Y. (2007). Facile synthesis of Ag nanocubes and Au nanocages. *Nat. Protoc.* 2: 2182–2190.
- Sun, Y. and Xia, Y. (2004). Mechanistic study on the replacement reaction between silver nanostructures and chloroauric acid in aqueous medium. *J. Am. Chem. Soc.* 126: 3892-3901.
- Sun, Y. and Xia, Y. (2002). Shape-controlled synthesis of gold and silver nanoparticles. *Science.* 298: 2176-2179.
- Toernblom, M. and Henriksson, U. (1997). Effect of solubilization of aliphatic hydrocarbons on size and shape of rodlike C<sub>16</sub>TABr micelles studied by <sup>2</sup>H-NMR relaxation. *J. Phys. Chem. B.* 101: 6028-6035.
- Turkevich, J., Stevenson, P. C. and Hillier, J. (1951). A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discuss. Faraday. Soc.* 11: 55–75.
- West, J. L. and Halas, N. J. (2003). Engineered nanomaterials for biophotonics applications: improving sensing, imaging, and therapeutics. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 5: 285-292.
- West, J. L. and Halas, N. J. (2000). Applications of nanotechnology to biotechnology. *Curr. Opin. in Biotechnol.* 11: 215–217.
- Wiley, B., Herricks, T., Sun, Y. and Xia, Y. (2004). Polyol synthesis of silver nanoparticles: use of chloride and oxygen to promote the formation of single-crystal, truncated cubes and tetrahedrons. *Nano Lett.* 4: 1733-1739.
- Yavuz, M. S., Cheng, Y., Chen, J., Cobley, C. M., Zhang, Q., Rycenga, M., Xie, J., Kim, C., Song, K. H., Schwartz, A. G., Wang, L. V., and Xia, Y. (2009). Gold nanocages covered by smart polymers for controlled release with near-infrared light. *Nat. Mater.* 8: 935–939.

