



อนุภาคนาโนสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง

Nanoparticles for the Cancer Therapeutics

บุรพล สิงห์นา*

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครพนม อำเภอเมือง จังหวัดนครพนม 48000

*E-mail: burapol@gmail.com

บทคัดย่อ

การประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ได้รับความสนใจจากนักวิทยาศาสตร์เป็นอย่างมาก โดยเฉพาะการประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนในการรักษาโรคมะเร็งเพื่อเพิ่มผลสัมฤทธิ์ในการรักษาซึ่งอนุภาคนาโนบางตัว เช่น Doxil และ Abraxane ได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งและอีกหลายๆตัวอยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางการแพทย์ อนุภาคนาโนที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันเกือบทุกชนิดใช้กลไกการแทรกซึมและสะสมที่เซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการที่เรียกว่า Enhanced Permeability and Retention (EPR) บทความนี้ได้กล่าวถึงองค์ความรู้พื้นฐานของอนุภาคนาโนในการนำส่งยาสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งผู้เขียนได้อธิบายผลขององค์ประกอบทางเคมี รูปร่าง ขนาด และสมบัติพื้นผิวของอนุภาคนาโนที่มีต่อการประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง ตลอดจนอุปสรรคของการใช้อนุภาคนาโนในการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันรวมทั้งแนวโน้มของงานวิจัยด้านอนุภาคนาโนสำหรับการรักษาโรคมะเร็งในอนาคต

คำสำคัญ: อนุภาคนาโน, การรักษาโรคมะเร็ง, กระบวนการ EPR

Received: May 26, 2014

Revised: June 26, 2014

Accepted: June 26, 2014

Abstract

Nanoparticles have been gained more attention in biomedical applications particularly for the cancer therapeutics in order to enhance the therapeutic efficacy. Some of nanoparticles (e.g. Doxil and Abraxane) were already approved by US FDA for cancer treatments and some others have been investigated in clinical trials. Almost nanoparticles in current cancer treatments penetrate and accumulate in the cancer cells by using the passive mechanism through the Enhanced permeability and retention (EPR) effect. In this article, the basic concepts of nanoparticles for drug delivery in cancer therapeutics are discussed. The chemical compositions, shapes, sizes, and surfaces (charge, area, and reactivity) of nanoparticles, which play a crucial role for applying nanoparticles in cancer treatments, are explained. In addition, the obstacles and the future trends of nanoparticle research for cancer therapeutics are discussed as well.

Keywords: Nanoparticle, cancer therapeutic, EPR effect

1. บทนำ

ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์ในสาขาต่างๆ ได้วิจัยและพัฒนา นาโนเมดิซีน (Nanomedicine) ซึ่งเป็นการนำเอาประโยชน์ของนาโนเทคโนโลยี (อนุภาคนาโน หรือ Nanoparticles) มาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์เพื่อใช้ในการรักษาโรคต่างๆ เช่น โรคเบาหวาน [1] โรคหัวใจ [2] โรคมะเร็ง [3] และโรคอื่นๆ [4] เป็นต้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคและความปลอดภัยมากกว่าเทคโนโลยีการรักษาแบบดั้งเดิม นักวิทยาศาสตร์ในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา หรือกลุ่มประเทศยุโรป เช่น เยอรมัน เดนมาร์ก รวมทั้งนักวิจัยในกลุ่มประเทศเอเชีย เช่น จีน ญี่ปุ่น เกาหลีใต้ อินเดีย และสิงคโปร์ ได้ทำการวิจัยศึกษาค้นคว้าศาสตร์สาขานี้อย่างแพร่หลายจนทำให้ประเทศเหล่านี้กลายเป็นประเทศที่มีความเจริญก้าวหน้าด้านนวัตกรรมนาโนเมดิซีนเป็นอย่างมาก เหตุผลหนึ่งที่นักวิทยาศาสตร์ในสาขาต่างๆ ให้ความสนใจนวัตกรรมอนุภาคนาโนเพื่อประยุกต์ใช้ในวงการแพทย์อย่างมากเป็นผลเนื่องมาจากความสำเร็จที่ได้จากการใช้อนุภาคนาโนเพื่อใช้ในการนำส่งยา (Drug Delivery System) เพื่อรักษาโรคต่างๆ [5] ตัวอย่างเช่น ปี ค.ศ. 1960 นักวิทยาศาสตร์ได้ค้นคว้าทำการทดลองใช้ไลโปโซม (Liposome) เพื่อเป็นตัวนำส่งยาและโปรตีนในการรักษาโรคต่างๆ และในปี ค.ศ. 1995 ตัวนำส่งยาระดับนาโน หรือ นาโนแคริเออร์ (Nanocarrier) ที่เตรียมจากไลโปโซมสำหรับใช้ในการนำส่งยาเคมีบำบัด Doxorubicin ไปยังเซลล์มะเร็งก็ได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Food and Drug Administration หรือ US FDA) เพื่อใช้ในการรักษามะเร็งที่เกิดในผู้ป่วยเอดส์ (HIV-related Kaposi's sarcoma) [6] ภายใต้ชื่อทางการค้าว่า "Doxil" ซึ่งยาอนุภาคนาโนชนิดนี้สามารถลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาเคมีบำบัด Doxorubicin ในผู้ป่วย ดังนั้น Doxil จึงถือว่าเป็นนาโนเมดิซีนตัวแรกที่ได้รับการอนุมัติและถูกผลิตในเชิงพาณิชย์เพื่อใช้รักษาโรคมะเร็ง นอกจากนี้ ปี ค.ศ. 1970 นักวิทยาศาสตร์ได้เตรียมอนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์-ดรักคอนจูเกต (Polymer-drug Conjugates) เพื่อทดลองใช้

ในการรักษาโรคมะเร็ง ปี ค.ศ. 2005 พอลิเมออร์-ดริคคอนจูเกตที่เตรียมมาจากโปรตีนไข่ขาว (Albumin) และยาเคมีบำบัด Paclitaxel ก็ถูกบันทึกเป็นอนุภาคนาโนตัวที่สองที่ได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อใช้ในการรักษามะเร็ง [7] ภายใต้ชื่อในทางการค้าว่า "Abraxane" หลังจากนั้นอนุภาคนาโนชนิดอื่น ๆ ก็ได้ถูกวิจัยและได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็งและโรคอื่นๆ [4,8] ดังแสดงในตารางที่ 1

ความก้าวหน้า ความรู้ และความเข้าใจทางด้านเทคโนโลยีวัสดุศาสตร์และวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ในปัจจุบันยังช่วยให้ นักวิทยาศาสตร์ได้ทำการออกแบบและการพัฒนาอนุภาคระดับนาโนให้มีความสามารถในการป้องกันและหลบหลีกการตรวจจับจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายหลังจากอนุภาคนาโนเหล่านี้ถูกฉีดเข้าสู่ร่างกาย [5,9] ซึ่งปัจจุบันองค์ความรู้และเทคโนโลยีเหล่านี้ได้ส่งเสริมให้อนุภาคนาโนถูกพัฒนาให้มีขีดความสามารถสูงขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการใช้รักษาโรคต่างๆ บทความนี้ผู้เขียนจะกล่าวถึงคุณสมบัติพื้นฐานของอนุภาคนาโนเพื่อเป็นความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการใช้อนุภาคนาโนในการรักษามะเร็ง โดยผู้เขียนจะอธิบายในหัวข้อต่อไปนี้โดยสังเขป 1) ชนิดและคุณสมบัติของอนุภาคนาโน 2) กลไกการการแทรกซึมและสะสมในเซลล์มะเร็งของอนุภาคนาโน 3) ทิศทางของการใช้อนุภาคนาโนสำหรับการรักษาโรคมะเร็งในอนาคต ทั้งนี้ผู้เขียนไม่สามารถรวบรวมรายละเอียดทั้งหมดเกี่ยวกับงานวิจัยและเทคโนโลยีของอนุภาคนาโนสำหรับการประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ไว้ในบทความนี้ได้ครบเนื่องจากฐานข้อมูลงานวิจัยด้านนี้มีจำนวนมาก ดังนั้นผู้อ่านที่สนใจอยากทราบข้อมูลรายละเอียดเพิ่มเติมในเชิงลึก ผู้เขียนแนะนำให้อ่านบทความที่ถูกตีพิมพ์ในวารสารชั้นนำตามที่อ้างอิงในเอกสารอ้างอิงของบทความนี้ [5,9-13]

ตารางที่ 1 ตัวอย่างอนุภาคนาโนที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้รักษาโรคต่างๆ

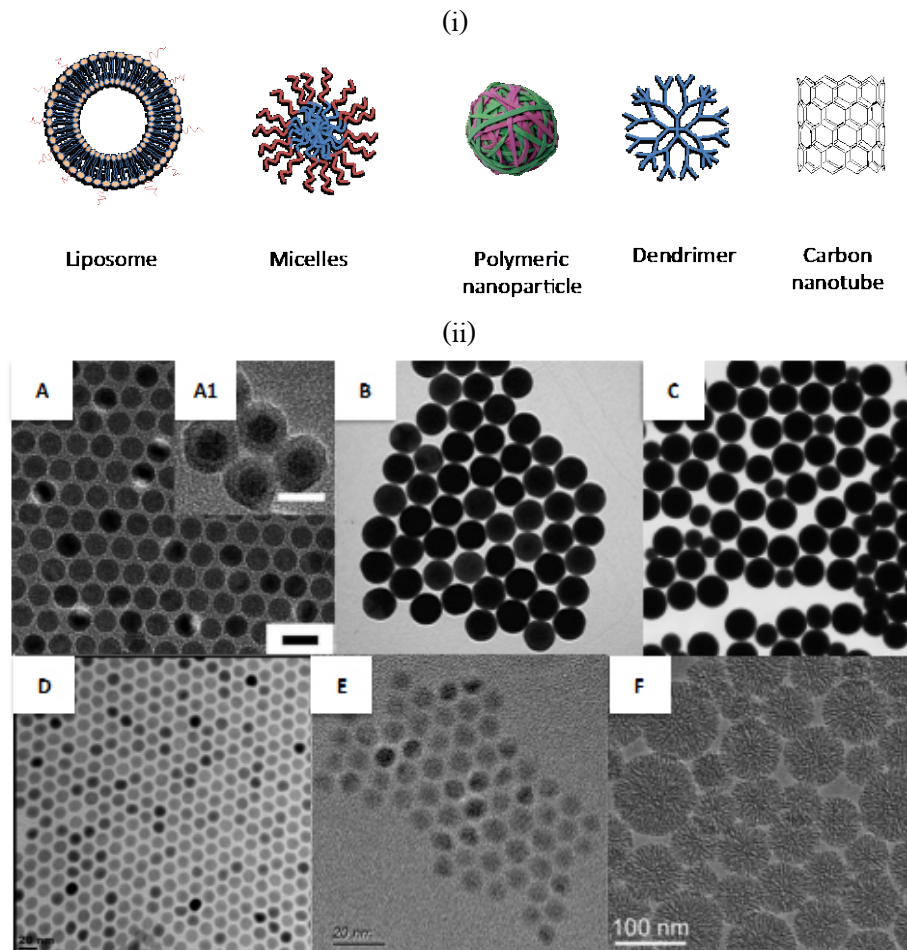
ชนิดและองค์ประกอบของอนุภาค	ตัวยา	ชื่อทางการค้า	ผู้ผลิต	ข้อบ่งใช้ในการรักษา
ลิพิดคอมเพล็กซ์ (Lipid Complex)	Amphotericin B	Abelcet	EnzonPharma	-โรคมดเลือดจากเชื้อรา
ไลโปโซม	Amphotericin B	Ambisome	Gilead Sciences	-โรคมดเลือดจากเชื้อราและโปรโตซัว
ลิพิดคอมเพล็กซ์	Amphotericin B	Ampholip	Bharat Serums and Vaccines (India)	-โรคมดเลือดจากเชื้อรา
ลิพิดคอมเพล็กซ์	Amphotericin B	Amphotec	KadmonPharma	-โรคมดเลือดจากเชื้อรา
มัลติเวสิคูลาร์ ไลโปโซม (Multivesicular Liposome)	Bupivacaine	EXPAREL	PaciraPharma	-ระงับการปวดหลังการผ่าตัด (Postsurgical Analgesia)

ตารางที่ 1 ตัวอย่างอนุภาคนาโนที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้รักษาโรคต่างๆ (ต่อ)

ชนิดและองค์ประกอบของอนุภาค	ตัวยา	ชื่อทางการค้า	ผู้ผลิต	ข้อบ่งใช้ในการรักษา
ไลโปโซม	Daunorubicin	DaunoXome	Gilead Sciences	-มะเร็งที่เกิดในผู้ป่วยเชไอวี (HIV-related Kaposi's sarcoma)
ไลโปโซม	Doxorubicin	Doxil/Caelyx	Johnson & Johnson	-มะเร็งรังไข่ (Ovarian Cancer) -มะเร็งเลือดชนิดมัลติเพิลมีอิลโลมา (Multiple Myeloma) -มะเร็งที่เกิดในผู้ป่วยเชไอวี
ไลโปโซม	Doxorubicin	Lipodox	Sun Pharma (India)	-มะเร็งรังไข่ (Ovarian Cancer) - มะเร็งเลือดชนิดมัลติเพิลมีอิลโลมา -มะเร็งที่เกิดในผู้ป่วยเชไอวี
Methoxy-PEG-poly(D,L-lactide) copolymer micelle	Paclitaxel	Genexol-PM	Samyang	-การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านม (Metastatic Breast Cancer)
L-Glutamic acid, L-alanine, L-lysine, and L-tyrosine copolymer	-	Copaxone	TEVA Pharmaceuticals	-โรคปลอกประสาทอักเสบ (Multiple Sclerosis)
Albumin	Paclitaxel	Abraxane	AbraxisBioScience AstraZeneca	-การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านม

2. ชนิดและคุณสมบัติของอนุภาคนาโน

อนุภาคนาโนที่ได้รับการพัฒนาและถูกสังเคราะห์ขึ้นเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ (โดยเฉพาะการประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนในการรักษาโรคมะเร็ง) สามารถถูกแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ๆ โดยอาศัยองค์ประกอบทางเคมีที่ถูกใช้ในการสังเคราะห์อนุภาคนาโนเหล่านี้ ซึ่งสามารถจำแนกออกได้ดังต่อไปนี้ (รูปที่ 1) [9,14]



รูปที่ 1 i.) อนุภาคนาโนที่เตรียมจากวัสดุอินทรีย์ เช่น พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในธรรมชาติ (Biodegradable Polymers) เช่น Poly (Lactic-co-Glycolic Acid) หรือ PLGA ฟอสโฟลิพิด และอื่นๆ

ii.) ตัวอย่างรูปภาพอนุภาคนาโนที่เตรียมจากวัสดุอนินทรีย์ที่มีขนาดและรูปร่างแตกต่างกัน ถ่ายโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (TEM) กำลังขยายสูง เช่น A) Fe_3O_4 Nanoparticle A1) Fe_3O_4 Nanoparticle ที่ถูกเคลือบด้วยซิลิกา ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) B) AuNPs C) Silica Nanoparticles D) NaYF_4 Nanocrystals (Upconverting Nanophosphors) E) CdSe Nanoparticles F) Mesoporous Silica Nanoparticles รูปภาพ A ถึง F ได้ถูกคัดแปลงและได้รับอนุญาตพิมพ์ซ้ำจากเอกสารอ้างอิง [19–24] ตามลำดับ ภายใต้ลิขสิทธิ์ของสมาคมเคมีประเทศสหรัฐอเมริกา (American Chemical Society)

1. อนุภาคนาโนที่เตรียมมาจากวัสดุอินทรีย์ (Organic Materials) ได้แก่ โพลีโชม ไมเซลล์ (Micelle) เดนไดรเมอร์ (Dendrimer) คาร์บอนนาโนทิว (Carbon Nanotube) และนาโนเจล (Nanogel) เป็นต้น

2. อนุภาคนาโนที่เตรียมมาจากวัสดุอนินทรีย์ (Inorganic Materials) ได้แก่ ควอนตัมดอท (Quantum Dot) เช่น แคดเมียมซัลไฟด์ (CdSe) และ เลดซัลไฟด์ (PbS) อนุภาคนาโนทองคำ (Gold Nanoparticles หรือ AuNPs) อนุภาคแม่เหล็ก (Magnetic Nanoparticles) เช่น เหล็กออกไซด์แมกนีไทต์ (Fe_3O_4) อนุภาคเหล็กพลาตินัม (FePt) และ MFe_2O_4 (M = Mn, Zn, Co) อนุภาคซิลิกา (Silica Nanoparticles) รวมทั้ง Mesoporous Silica Nanoparticles และ Silica Nanoshells และ Upconverting Nanophosphors (UCNPs) ซึ่งเป็นอนุภาคนาโนที่เตรียมได้จากธาตุโลหะทรานซิชัน เช่น กลุ่มแลนทาไนด์ [15] เป็นต้น

คุณสมบัติทางเคมีและทางกายภาพ (Chemical and Physical Properties) ของอนุภาคนาโนเหล่านี้ขึ้นอยู่กับ 1) องค์ประกอบทางเคมีของวัสดุ/สารเคมีที่ใช้เตรียม (Chemical Compositions) 2) ขนาดของอนุภาค (Particle Sizes) 3) รูปร่างของอนุภาค (Particle Shape) และ 4) คุณสมบัติพื้นผิวของอนุภาคนาโน เช่น ประจุ (Charges) พื้นที่ผิว (Area) และความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยา (Reactivity) [9,16] โดยทั่วไป อนุภาคนาโนที่ถูกสังเคราะห์เพื่อใช้ในทางการแพทย์นั้น จะต้องมีความเสถียรสูงและมีความสามารถที่จะหลบหลีกการตรวจจับจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อที่จะคงอยู่ในกระแสเลือดให้นานๆ ซึ่งการอยู่ในกระแสเลือดได้นานๆ ของอนุภาคนาโนจะช่วยให้อนุภาคนาโนมีเวลามากขึ้นในการแทรกซึมเข้าไปในเซลล์มะเร็งและสะสมในเซลล์มะเร็ง ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งด้วยอนุภาคนาโนเพิ่มขึ้น [5,9] ประจุของอนุภาคนาโนเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อความเสถียรของอนุภาคนาโนในกระแสเลือด อนุภาคนาโนที่มีประจุบวกจะเสถียรภาพเมื่อถูกฉีดเข้าสู่กระแสเลือดเพราะอนุภาคนาโนที่มีประจุบวกจะจับกับโปรตีนพลาสมาที่มีประจุลบทำให้เกิดการจับกันเป็นก้อน ซึ่งจะถูกระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและถูกกำจัดออกจากร่างกายในที่สุด ดังนั้น อนุภาคนาโนที่มีประจุเป็นกลางจึงเหมาะสมในการใช้เป็นตัวนำส่งยาทางกระแสเลือด [9] นอกจากนี้เอ็นไซม์ในเลือด เช่น โปรติเอส ยังสามารถทำให้อนุภาคนาโนเสถียรภาพได้ ดังนั้นการเคลือบอนุภาคนาโนด้วยลิแกนด์หรือพอลิเมอร์ เช่น Poly (ethylene glycol) (PEG) เป็นต้น สามารถป้องกันอนุภาคนาโนจากเอ็นไซม์ในเลือดได้ [5,9] ขนาดของอนุภาคนาโนถือเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญต่อการแทรกซึมและสะสมของอนุภาคนาโนในเซลล์มะเร็งซึ่งอนุภาคนาโนที่มีขนาดใหญ่กว่า 100 นาโนเมตร จะถูกขับออกจากร่างกายโดยตับ ม้าม และไต [3,9] ในขณะที่อนุภาคนาโนที่มีขนาดเล็กกว่า 10 นาโนเมตร จะถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยผ่านกระบวนการกรองของไต [17] รูปร่างของอนุภาคนาโนก็มีผลอย่างมากต่อการแทรกซึมเข้าสู่เซลล์มะเร็ง ซึ่ง Geng และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบความเสถียรและความสามารถในการแทรกซึมและสะสมของอนุภาคที่มีรูปร่างและขนาดแตกต่างกันในหลอดทดลองที่เป็นมะเร็ง ทิมวิจัยพบว่า ไฟโลไมเซลล์ (Filomicelles) ซึ่งเป็นอนุภาคที่มีรูปร่างเรียวยาวคล้ายเส้นด้ายสามารถแทรกซึมเข้าสู่เซลล์มะเร็งได้ดีกว่าอนุภาคนาโนที่มีรูปร่างทรงกลม ทั้งนี้เพราะไฟโลไมเซลล์สามารถอยู่ในกระแสเลือดได้นานกว่าอนุภาคทรงกลม (ประมาณสิบเท่า) โดยไม่เสถียรภาพ [18] นอกจากนี้ วัสดุที่ใช้ในการสังเคราะห์อนุภาคนาโนก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญต่อการประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนในทางการแพทย์ (โดยเฉพาะในการรักษาโรคมะเร็ง) วัสดุที่ใช้ในการสังเคราะห์หรือเตรียมอนุภาคนาโนควรจะเป็นวัสดุที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย (Biodegradable) และเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกาย (Biocompatible)

[5] ซึ่งจะทำให้อนุภาคนาโนแสดงความเป็นพิษต่ำหรือไม่เป็นพิษต่อร่างกายเมื่อถูกนำเข้าสู่ร่างกาย ด้วยเหตุผลนี้ทำให้ควอนตัมดอทในขณะนี้ไม่สามารถใช้ในทางการแพทย์ได้เพราะมีความเป็นพิษสูงต่อเซลล์ ถึงแม้ว่าควอนตัมดอทจะมีศักยภาพสูงมากสำหรับการประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งด้วยรังสีวินิจฉัยระดับโมเลกุล (Molecular Imaging) ก็ตาม [9]

3. กลไกการแทรกซึมและสะสมของอนุภาคนาโนในเซลล์มะเร็ง

ปัจจุบัน อนุภาคนาโนที่ใช้รักษาโรคมะเร็งอาศัยกระบวนการแทรกซึมผ่านรูรั่วของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงเซลล์มะเร็งและการสะสมของอนุภาคนาโนภายในเซลล์มะเร็ง ซึ่งกระบวนการนี้เรียกว่า Enhanced Permeability and Retention (EPR) ถูกรายงานครั้งแรกโดยนักวิทยาศาสตร์ชาวญี่ปุ่น [25] รอยรั่วที่เกิดขึ้นจะมีขนาดอยู่ระหว่าง 30-200 นาโนเมตร [5,9] ซึ่งรอยรั่วนี้จะไม่พบในเซลล์ปกติ [26] นอกจากนี้ เซลล์มะเร็งไม่มีระบบน้ำเหลือง (Lymphatic System) ที่จะป้องกันการแทรกซึมของอนุภาคนาโนเข้าสู่เซลล์มะเร็ง [25] ดังนั้นอนุภาคนาโนที่มีขนาดระหว่าง 30 – 100 นาโนเมตร จึงเหมาะสมที่จะถูกสังเคราะห์เพื่อใช้ในการรักษามะเร็ง นอกจากนี้การเคลือบอนุภาคนาโนด้วย PEG (Pegylation) ยังช่วยให้อนุภาคนาโนมีความเสถียรและอยู่ในกระแสเลือดได้นานทำให้อนุภาคนาโนสามารถแทรกซึมและสะสมในเซลล์มะเร็งได้มากขึ้น โดยอาศัยกระบวนการ EPR [5] ซึ่งจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาให้มากขึ้น

4. อุปสรรคและทิศทางของงานวิจัยด้านอนุภาคนาโนในการรักษาโรคมะเร็ง

แม้ว่านวัตกรรมนาโนเทคโนโลยีด้านการใช้อนุภาคนาโนสำหรับการรักษามะเร็งจะมีความก้าวหน้าเป็นอย่างมาก แต่การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันยังใช้อนุภาคนาโนที่ปราศจากลิแกนด์ที่จับกับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของเซลล์มะเร็ง ซึ่งอนุภาคเหล่านี้ขาดการออกฤทธิ์อย่างจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง ทำให้การรักษาโรคมะเร็งไม่ได้ผลเท่าที่ควรและยังก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อเซลล์ข้างเคียงที่ไม่เป็นมะเร็ง [5,27] นอกจากนี้กระบวนการ EPR ไม่ได้เกิดขึ้นกับทุกเซลล์มะเร็ง เช่น มะเร็งสมองไม่มีกระบวนการดังกล่าว [9] ดังนั้น การรักษามะเร็งสมองโดยอาศัยกลไกนี้จึงไม่ได้ผล อุปสรรคอีกอย่างที่พบในการใช้อนุภาคนาโนในทางการแพทย์คือ อนุภาคนาโนที่เตรียมได้มีสมบัติทั้งทางกายภาพและทางเคมีไม่คงที่และอนุภาคนาโนบางชนิดยากต่อการเตรียมในปริมาณมาก ปัญหาเหล่านี้ทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์อนุภาคนาโนได้ในปริมาณเพียงพอต่อการใช้ในการทดลองทางการแพทย์และบางครั้งไม่เพียงพอต่อการทำการทดลองซ้ำได้ นอกจากนี้นักวิทยาศาสตร์ยังขาดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการเกิดปฏิสัมพันธ์ (Interaction) ที่อินเทอร์เฟซ (Interface) ระหว่างอนุภาคนาโนและชีวโมเลกุลในร่างกาย [28] ดังนั้น ทำให้นักวิทยาศาสตร์มีความรู้ความเข้าใจในพฤติกรรมของอนุภาคนาโนเมื่อถูกนำเข้าสู่ร่างกายอย่างไม่เพียงพอ ซึ่งปัญหาเหล่านี้ทำให้นักวิทยาศาสตร์ไม่สามารถพัฒนาและออกแบบอนุภาคนาโนให้มีความสามารถในการนำส่งยาได้อย่างแม่นยำและมีประสิทธิภาพสูง

เนื่องด้วยอุปสรรคข้างต้นที่กล่าวมา ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์ได้พยายามวิจัยและสังเคราะห์อนุภาคนาโนที่มีความจำเพาะเจาะจงในการออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็ง โดยสังเคราะห์อนุภาคนาโนที่มีลิแกนด์ที่จำเพาะต่อ

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของเซลล์มะเร็งเพื่อรักษามะเร็งตามเป้าหมาย (Targeted Therapy) [5,9,26] รวมทั้งพยายามค้นคว้าวิธีการสังเคราะห์อนุภาคนาโนชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์รักษามะเร็งและสามารถเตรียมได้ง่ายจากวัสดุหรือสารเคมีที่ย่อยสลายได้และเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกาย [5] ดังนั้น พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายในร่างกาย หรือ สารเคมีที่ไม่เป็นพิษและสลายได้ในร่างกาย เช่น PLGA Poly (lactic acid) (PLA) Poly (caprolactone) (PCL) และ poly (glutamic acid) (PGA) เป็นต้น [5] จึงถูกนำมาใช้เป็นวัตถุดิบในการเตรียมหรือสังเคราะห์อนุภาคนาโนอย่างแพร่หลาย นอกจากนี้งานวิจัยด้านสังเคราะห์อนุภาคนาโนที่มีการแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพเฉพาะเมื่อถูกเร่งด้วยสิ่งเร้า เช่น อุณหภูมิ ความเป็นกรด-เบส เอนไซม์ ความต่างศักย์ สนามแม่เหล็ก เป็นต้น ได้มีการวิจัยกันอย่างกว้างขวาง [29,30] ทั้งนี้เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพ ซึ่งจะช่วยให้การรักษาโรคประสบความสำเร็จมากขึ้นและลดอันตรายที่เกิดจากการใช้อนุภาคนาโนในการรักษาโรค อย่างไรก็ตามงานวิจัยเกี่ยวกับพิษวิทยาและการกำจัดอนุภาคนาโนออกจากระบบต่างๆของร่างกายก็ถือเป็นสิ่งที่จำเป็นต้องศึกษาควบคู่กับการพัฒนาอนุภาคนาโนชนิดใหม่ๆ

5. สรุป

อนุภาคนาโนมีศักยภาพสูงสำหรับประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ โดยเฉพาะการประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนในการรักษาโรคมะเร็ง วัสดุหรือสารเคมีที่ใช้ในการเตรียมอนุภาคนาโนควรเป็นวัสดุที่ย่อยสลายได้ในร่างกายและไม่เป็นพิษต่อร่างกาย อีกทั้ง ประจุ รูปร่าง ขนาด และสมบัติอื่นๆของพื้นผิวอนุภาคนาโนมีผลต่อความสามารถในการแทรกซึมและสะสมในเซลล์มะเร็ง โดยผ่านกระบวนการ Enhanced Permeability and Retention (EPR) การออกแบบและการสังเคราะห์อนุภาคนาโนให้มีความจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งและลดผลข้างเคียงต่อเซลล์ที่ไม่เป็นมะเร็งถือเป็นสิ่งจำเป็นในการพัฒนานวัตกรรมอนุภาคนาโนชนิดใหม่สำหรับการรักษาโรคมะเร็ง นอกจากนี้แนวโน้มในการใช้อนุภาคนาโนในทางการแพทย์จะมีมากขึ้นในอนาคต และอนุภาคนาโนที่สามารถตอบสนองต่อสิ่งเร้า (Smart Nanoparticles) จะเป็นนวัตกรรมใหม่สำหรับการประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์

6. เอกสารอ้างอิง

- [1] Z. Gu, A.A. Aimetti, Q. Wang, T.T. Damg, Y. Zhang, S.O. Veiseh, H. Cheng, R.S. Langer, D. G. Anderson. Injectable nano-network for glucose-mediated insulin delivery. *ACS Nano*. 7(2013): 4194–4201.
- [2] K. Donaldson, R. Duffin, J.P. Langrish, M.R. Miller, N.L. Mills, C.A. Poland, J. Raftis, A. Shah, C.A. Shaw, D.E. Newby. Nanoparticles and the cardiovascular system: a critical review. *Nanomedicine*. 8(2013): 403–423.
- [3] M.E. Davis, Z. Chen, D.M. Shin. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 7(2008): 771–782.

- [4] L. Zhang, F.X. Gu, J.M. Chan, A.Z. Wang, R.S. Langer, O.C. Forokhzad. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clin Pharmacol Ther.* **83**(2008): 761–769.
- [5] N. Kamaly, Z. Xiao, P.M. Valencia, A.F. Radovic-Moreno, O.C. Forokhzad. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: design, development, and clinical translation. *Chem Soc Rev.* **41**(2012): 2971–3010.
- [6] A. Udhrain, K.M. Skubitz, D.W. Northfelt. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Int J Nanomedicine.* **2**(2007): 345–352.
- [7] M. Montana, C. Ducros, P. Verhaeghe, T. Terme, P. Vanelle, P. Rathelot. Albumin-bound paclitaxel: the benefit of this new formulation in the treatment of various cancers. *J Chemother.* **23**(2011): 59–66.
- [8] T. Ta, T.M. Porter. Thermosensitive liposomes for localized delivery and triggered release of chemotherapy. *J Control Release.* **169**(2013): 112–125.
- [9] F.M. Kievit, M. Zhang. Cancer nanotheranostics: improving imaging and therapy by targeted delivery across biological barriers. *Adv Mater.* **23**(2011): H217–H247.
- [10] D.M. Smith, J.K. Simon, J.R.Jr. Baker. Applications of nanotechnology for immunology. *Nat Rev Immunol.* **13**(2013): 592–605.
- [11] J. Shi, Z. Xiao, N. Kamaly, O.C. Forokhzad. Self-assembled targeted nanoparticles: evolution of technologies and bench to bedside translation. *Acc Chem Res.* **44**(2011): 1123–1134.
- [12] E.K. Chow, D.C. Ho. Cancer nanomedicine: from drug delivery to imaging. *Sci Transl Med.* **5**(2013): 1–12.
- [13] E. Blanco, A. Hsiao, A. P. Mann, M.G. Landry, F. Meric-Bernstam, M. Ferrari. Nanomedicine in cancer therapy: innovative trends and prospects. *Cancer Sci.* **102**(2011): 1247–1152.
- [14] F. Jia, X. Liu, L. Li, S. Mallapragada, B. Narasimhan, Q. Wang. Multifunctional nanoparticles for targeted delivery of immune activating and cancer therapeutic agents. *J Control Release.* **172**(2013): 1020–1034.
- [15] S. Gai, C. Li, P. Yang, J. Lin. Recent progress in rare earth micro/nanocrystals: soft chemical synthesis, luminescent properties, and biomedical applications. *Chem Rev.* **114**(2014): 2343–2389.
- [16] H.F. Krug, P. Wick. Nanotoxicity: an interdisciplinary challenge. *Angew Chem Int Ed.* **50**(2011): 1260–1278.
- [17] H.S. Choi, W. Liu, P. Misra, E. Tanaka, J.P. Zimmer, B.I. Ipe, M.G. Bawendi, J.V. Frangioni. Renal clearance of quantum dots. *Nat Biotechnol.* **25**(2007): 1165–1170.
- [18] Y. Geng, P. Dallhaimer, S. Cai, R. Tsai, M. Tewari, T. Minko, D.E. Discher. Shape effects of filaments versus spherical particles in flow and drug delivery. *Nat Biotechnol.* **2**(2007): 249–255.

- [19] H. Yamada, C. Urata, Y. Aoyama, S. Osada, Y. Yamauchi, K. Kuroda. Preparation of colloidal mesoporous silica nanoparticles with different diameters and their unique degradation behavior in static aqueous systems. *Chem Mater.* **24**(2012): 1462–1471.
- [20] H.L. Ding, Y.X. Zhang, S. Wang, J.M. Xu, S.C. Xu, G.H. Li. Fe₃O₄@SiO₂ core/shell nanoparticles: the silica coating regulations with a single core for different core sizes and shell thicknesses. *Chem Mater.* **24**(2012):4572–4580.
- [21] Y.-J. Lee, N.B. Schade, L. Sun, J.A. Fan, D.R.Bae, M.M. Mariscal, G. Lee, F.Capasso, S.Sacanna, V.N. Manoharan, G.-R. Yi. Ultrasoother, highly spherical monocrystalline gold particles for precision plasmonics. *ACS Nano.* **7**(2013): 11064–11070.
- [22] N.J.J. Johnson, A. Korinek, C. Dong, F.C.J.M. van Veggel. Self-focusing by ostwald ripening: a strategy for layer-by-layer epitaxial growth on upconverting nanocrystals. *J Am Chem Soc.* **134**(2012): 11068–11071.
- [23] B. Mahler, N. Lequeux, B. Dubertret. Ligand-controlled polytypism of thick-shell CdSe/CdS nanocrystals. *J Am Chem Soc.* **132**(2010): 953-959.
- [24] M. Nakamura, K.Ishimura. Synthesis and characterization of organosilica nanoparticles prepared from 3-mercaptopropyltrimethoxysilane as the single silica source. *J Phys Chem C.* **111**(2007): 18892–18898.
- [25] Y. Matsumura, H. Maeda. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res.* **46**(1986): 6387–6392.
- [26] T. Lammers, F. Kiessling, W.E. Hennink, G. Storm. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and preclinical progress. *J Control Release.* **161**(2012): 175–187.
- [27] B. Singhana, P. Slattery, A. Chen, M. Wallace, M.P. Melancon. Light-activatable gold nanoshells for drug delivery applications. *AAPS Pharm Sci Tech.* **(2014)**. DOI: 10.1208/s12249-014-0097-8
- [28] A.A. Shemetov, I. Nabiev, A. Sukhanova. Molecular interaction of proteins and peptides with nanoparticles. *ACS Nano.* **6**(2012): 4585–4602.
- [29] Z. Cheng, A.A. Zaki, J.Z. Hui, V.R. Muzykantov, A. Tsourkas. Multifunctional nanoparticles: cost versus benefit of adding targeting and imaging capabilities. *Science.* **338**(2012): 903–910.
- [30] Z. Ge, S. Liu. Functional block copolymer assemblies responsive to tumor and intracellular microenvironment for site-specific drug delivery and enhanced imaging performance. *Chem Soc Rev.* **7**(2013): 7289–7325.