นาโนพาร์ทิเคิลทองกับการเพิ่มการซึมผ่านของสารผ่านผิวหนัง

Gold nanoparticles for enhancing skin permeation of substances

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1006-1-000-004-09-2568
จำนวนหน่วยกิต 3.00
วันที่รับรอง 19 กันยายน 2568
วันที่หมดอายุ 18 กันยายน 2569

ปราณีต โอปณะโสภิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมอุตสาหการ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
*ติดต่อผู้นิพนธ์: ปราณีต โอปณะโสภิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
6 ถ.ราชมรรคาใน ต.พระปฐมเจดีย์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
E-mail: opanasopit_p@su.ac.th

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบความรู้พื้นฐานของผิวหนังและช่องทางการนำส่งสารผ่านผิวหนัง
2. เพื่อให้ทราบถึงความหมาย ความสำคัญ และประโยชน์ของนาโนพาร์ทิเคิลทอง
3. เพื่อให้ทราบถึงกลไก ประสิทธิภาพ และปัจจัยที่มีผลต่อการซึมผ่านของนาโนพาร์ทิเคิลทองในการนำส่งสารผ่านทางผิวหนัง

บทคัดย่อ

นาโนพาร์ทิเคิลทองเป็นอนุภาคขนาดเล็กที่มีขนาดในช่วง 1-100 นาโนเมตร เป็นหนึ่งในวัสดุนาโนที่มีความสำคัญและได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก มีการพัฒนาและประยุกต์ใช้นาโนพาร์ทิเคิลทองอย่างกว้างขวางรวมถึงการนำมาใช้ทางการแพทย์ เนื่องจากมีคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ที่เป็นเอกลักษณ์ เป็นวัสดุที่สามารถเข้ากับเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ดี มีความเป็นพิษต่ำ สังเคราะห์ง่าย มีสเถียรภาพสูง และสามารถเติมหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิวของนาโนพาร์ทิเคิลทองได้ สำหรับงานทางด้านเภสัชกรรม เช่น การพัฒนาระบบนำส่งยา ระบบนำส่งสารพันธุกรรม และภาพถ่ายทางชีวภาพ การนำส่งยาผ่านทางผิวหนังเป็นช่องทางการนำส่งยาที่น่าสนใจ เนื่องจากเป็นช่องทางการนำส่งยาที่ง่ายต่อการบริหารยาและไม่ก่อให้เกิดการเจ็บปวด แต่เนื่องจากผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเป็นอุปสรรคที่สำคัญต่อการซึมผ่านของยา บทความนี้ได้รวบรวมเกี่ยวกับความรู้พื้นฐานของผิวหนังและช่องทางการนำส่งสารผ่านผิวหนัง ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของนาโนพาร์ทิเคิลทอง เช่น ขนาดอนุภาค รูปร่าง ประจุพื้นผิว และการเติมหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิวของนาโนพาร์ทิเคิลทอง ตลอดจนการนำนาโนพาร์ทิเคิลทองมาใช้เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านสารเข้าสู่ผิวหนัง

คำสำคัญ: นาโนพาร์ทิเคิลทอง ระบบนำส่งทางผิวหนัง การซึมทางผิวหนัง

Abstract

Gold nanoparticles (AuNPs) are defined as small-sized particles ranging from 1-100 nm, which have become increasingly interesting in recent years. They have been broadly developed and applied in nanomedicine because of their distinctive characteristics: biocompatibility, low toxicity, ease of synthesis, high stability, and suitability for functionalization on the surface of AuNPs. In the pharmaceutical field, AuNPs have been applied in drug delivery, gene delivery, and bioimaging. Transdermal delivery is an attractive route for the delivery of drugs due to its ease of administration and non-invasiveness. However, the stratum corneum is the major barrier to drug permeation. AuNPs can be used as penetration enhancers to overcome the skin barrier and deliver the drug to deeper layers of the skin. This review provides the theoretical basis of the skin structure, skin penetration pathways, the factors affecting the skin permeability of AuNPs i.e., particle size, morphology, surface charge, and chemical functionalization; and the application of AuNPs for enhancing skin permeation.

Keywords: Gold nanoparticles, transdermal drug delivery, skin permeation

บทนำ

ตั้งแต่ช่วงศตวรรษที่ 20 นาโนเทคโนโลยี (nanotechnology) เริ่มเป็นที่รู้จักและได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ (นาโนเทค) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) ได้กำหนดนิยามของนาโนเทคโนโลยีไว้ว่า “นาโนเทคโนโลยี เป็นเทคโนโลยีประยุกต์ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจัดการ การสร้าง การสังเคราะห์วัสดุหรืออุปกรณ์ในระดับของอะตอม โมเลกุลหรือชิ้นส่วนที่มีขนาดเล็กในช่วง 1 ถึง 100 นาโนเมตร ซึ่งส่งผลให้วัสดุหรืออุปกรณ์ต่าง ๆ มีหน้าที่ใหม่ ๆ และมีสมบัติที่พิเศษขึ้นทั้งทางด้านกายภาพ เคมี และชีวภาพ ทำให้มีประโยชน์ต่อผู้ใช้และเพิ่มมูลค่าทางเศรษฐกิจได้” นาโนเทคโนโลยีจึงกลายเป็นวิทยาศาสตร์สาขาหนึ่งที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในด้านเทคโนโลยีและนวัตกรรมในแขนงต่าง ๆ

ปัจจุบันมีการนำนาโนเทคโนโลยีมาประยุกต์ใช้เพื่อแก้ไขปัญหาทางการแพทย์หรือที่เรียกว่าการแพทย์นาโน (nanomedicine) โดยเริ่มต้นจากการพัฒนาวัสดุนาโน (nanomaterials) ช่วงหลายปีที่ผ่านมาวัสดุนาโนหลายชนิดได้รับความนิยมและพัฒนาขึ้นอย่างแพร่หลาย ทางด้านเภสัชกรรมโดยทั่วไปตัวพาหรือระบบนำส่งที่มีขนาดอนุภาคระดับนาโนเมตร (1-100 นาโนเมตร) เรียกว่า นาโนพาร์ทิเคิล (nanoparticles; NPs) นาโนแคริเออร์ (nanocarriers) หรือตัวพายารูปแบบคอลลอยด์ (colloidal drug carriers) มีการใช้นาโนพาร์ทิเคิลสำหรับเป็นระบบนำส่งยา/สารพันธุกรรม และเป็นที่ยอมรับว่านาโนพาร์ทิเคิลสามารถช่วยนำส่งยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ[1] รวมถึงการบริหารยาที่แม่นยำและตรงเป้าหมาย การเพิ่มการซึมผ่านยาทางผิวหนัง และการควบคุมการปล่อยยาได้อย่างแม่นยำ ข้อดีเหล่านี้ทำให้นาโนพาร์ทิเคิลเป็นวัสดุที่มีคุณค่าทางการแพทย์[2]

นาโนพาร์ทิเคิลแบ่งตามวัสดุที่ใช้เตรียมได้แก่ 1) เตรียมจากลิพิด (lipid-based NPs) เช่น ลิพิดนาโนพาร์ทิเคิล ไมโครอิมัลชัน (microemulsion) นาโนอิมัลชัน (nanoemulsion) หรือลิพิดอิมัลชัน (lipid emulsion) โซลิดลิพิดนาโนพาร์ทิเคิล (solid lipid nanoparticles; SLN) และนาโนสตรักเจอร์ลิพิดแคริเออร์ (nanostructured lipid carriers; NLC) และลิโพโซม (liposomes) 2) เตรียมจากพอลิเมอร์ (polymeric NPs) เช่น พอลิเมอริกไมเซลล์ (polymeric micelles) และพอลิเมอริกนาโนพาร์ทิเคิล (polymeric NPs) 3) เตรียมจากโลหะ (metal-based NPs) หรือนาโนพาร์ทิเคิลอนินทรีย์ (inorganic NPs) เช่น นาโนพาร์ทิเคิลทอง (AuNPs) นาโนพาร์ทิเคิลแม่เหล็ก (magnetic NPs หรือ superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs)) นาโนพาร์ทิเคิลเงิน (AgNPs) นาโนพาร์ทิเคิลทองแดง (CuNPs) และ 4) เตรียมจากคาร์บอน (carbon-based NPs) คาร์บอนควอนตัมดอต (carbon quantum dots; CQDs, C-dots หรือ CDs) หรือ เรียกสั้นๆ ว่า คาร์บอนดอต (carbon dots หรือ C-dots)[3] โดยที่นาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโลหะมีข้อได้เปรียบที่โดดเด่นคือ มีสเถียรภาพสูง สัณฐานวิทยาที่ปรับได้ และสามารถเติมหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิวของอนุภาคได้[4] นาโนพาร์ทิเคิลอนินทรีย์เข้ามามีบทบาทในการพัฒนาด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีสมบัติเฉพาะตัวที่แตกต่างจากโลหะแบบเก่า โดยสมบัติเหล่านี้ขึ้นอยู่กับขนาด รูปร่าง

มีการนำนาโนพาร์ทิเคิลทองมาใช้งานที่หลากหลาย ทั้งนี้เป็นเพราะนาโนพาร์ทิเคิลทองมีสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ที่เฉพาะสำหรับการบรรจุและการนำส่งยา โดยนาโนพาร์ทิเคิลทองไม่เป็นพิษ[5] สังเคราะห์ง่าย ได้ขนาดอนุภาคที่มีขนาดสม่ำเสมอและช่วงกว้าง ขึ้นกับวิธีการสังเคราะห์ มีขนาดตั้งแต่ 1 นาโนเมตร ถึง 150 นาโนเมตร สามารถเปลี่ยนแปลงผิวโดยการเติมหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิว สามารถบรรจุสารได้ตั้งแต่สารที่มีโมเลกุลขนาดเล็กจนถึงสารที่มีโมเลกุลใหญ่ เช่น โปรตีน นิวคลีโอไทด์ และนำส่งสารสู่เป้าหมายได้โดยการควบคู่นาโนพาร์ทิเคิลทองกับโมเลกุลของสารอินทรีย์ได้ ตัวอย่างงานวิจัยที่ใช้นาโนพาร์ทิเคิลทองในการนำส่งยาต้านมะเร็งหลายชนิด เช่น ยา paclitaxel โดย Gibson และคณะ[6] เป็นคนแรกที่นำอนุภาคทองขนาด 2 นาโนเมตร มาควบคู่กับยา paclitaxel ด้วยพันธะโควาเวนต์ Hwu และคณะ[7] สังเคราะห์ paclitaxel-PEG-thiol ที่ตำแหน่ง C-2 โดยใช้ phosphodiester เป็นตัวเชื่อมกับผิวของอนุภาคทอง ระบบนี้จะไม่ปลดปล่อยยาในกระแสเลือด แต่จะปลดปล่อยยาในเซลล์มะเร็งเท่านั้น ทั้งนี้เป็นเพราะในเซลล์มะเร็งมีเอนไซม์ phosphodiesterases ที่ตัดพันธะ phosphodiester ได้และเกิดการปลดปล่อยยา มีการนำพอลิเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol ;PEG) มาเคลือบที่ผิวของนาโนพาร์ทิเคิลทองและใช้นำส่งยาต้านมะเร็งหลายชนิด เช่น ยา doxorubicin[8] ยา cisplatin[9] ยา tamoxifen[10] และ ยา β-lapachone[11] นอกจากนี้นาโนพาร์ทิเคิลทองสามารถซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังได้ ดังนั้นจึงมีความน่าสนใจอย่างมากในการนำนาโนพาร์ทิเคิลทองมาพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาทางผิวหนังและเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านเพื่อการนำส่งยาทางผิวหนัง การซึมผ่านผิวหนังของนาโนพาร์ทิเคิลทองนั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น ขนาดอนุภาค รูปร่าง ประจุพื้นผิว และการเติมหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิวของนาโนพาร์ทิเคิลทอง[12] บทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโครงสร้างของผิวหนังและช่องทางการนำส่งสารผ่านผิวหนัง สารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง และปัจจัยที่มีผลต่อการนำส่งยาผ่านผิวหนัง รวมถึงกลไกและประสิทธิภาพของนาโนพาร์ทิเคิลทองในการเพิ่มการซึมผ่านของสารผ่านผิวหนัง ตลอดจนปัจจัยที่ส่งผลต่อการเพิ่มการซึม

ผ่านของสารผ่านผิวหนังของนาโนพาร์ทิเคิลทอง เช่น ขนาดอนุภาค รูปร่าง ประจุพื้นผิว และการเติมหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิว

โครงสร้างของผิวหนัง (structure of skin)

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในร่างกายโดยคิดเป็นร้อยละ 16 ของน้ำหนักตัว มีพื้นที่ผิวประมาณ 2 ตารางเมตร มีโครงสร้างที่สลับซับซ้อน ผิวหนังมีลักษณะแตกต่างกันตามแต่ละส่วนของร่างกาย ทั้งในด้านโครงสร้าง ความหนาและสีผิว สามารถจำแนกได้เป็น 3 ชั้น จากด้านนอกสู่ด้านใน คือ ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ชั้นหนังแท้ (dermis) และชั้นใต้ผิวหนังแท้ (subcutaneous tissue) หรือชั้นไขมัน (subcutaneous fat)

1. ชั้นหนังกำพร้าหรือผิวหนังชั้นนอก เป็นผิวหนังที่อยู่ด้านบนสุดของชั้นผิวหนัง มีความหนาระหว่าง 0.4-1.5 มิลลิเมตร ขึ้นอยู่กับบริเวณของร่างกาย ชั้นผิวหนังกำพร้าจะมีความบางมากที่บริเวณเปลือกตา และมีความหนาเป็นพิเศษที่บริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า ชั้นผิวหนังกำพร้านี้ไม่มีโครงสร้างหลอดเลือดมาหล่อเลี้ยงเหมือนในผิวหนังชั้นอื่นๆ ดังนั้นสารอาหารและของเสียต่างๆ จะถูกขนย้ายโดยอาศัยกระบวนการแพร่ (diffusion) ภายในเซลล์ และกระบวนการซึมผ่าน (permeation) ระหว่างเซลล์ ต่อเนื่องสลับกันไปจนถึงบริเวณหลอดเลือดฝอยที่มาหล่อเลี้ยงที่อยู่ในชั้นหนังแท้ ชั้นหนังกำพร้านี้ประกอบด้วยเนื้อเยื่อที่แตกต่างกัน 5 ชั้น เรียงลำดับจากด้านนอกถึงด้านในได้ดังนี้ สตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum หรือ horny layer) สตราตัมลูสิดัม (stratum lucidum) สตราตัมแกรนูโลซัม (stratum granulosum) สตราตัมสไปโนซัม (stratum spinosum หรือ prickle cell layer) และสตราตัมเบเซล (stratum basale หรือ stratum germinativum) โดยสตราตัมคอร์เนียมเป็นชั้นผิวหนังที่อยู่ด้านนอกสุดและมีความสำคัญที่สุดในการควบคุมการผ่านเข้าออกของยาและสารเคมีต่าง ๆ โดยสตราตัมคอร์เนียมและสตราตัมลูสิดัมประกอบด้วยเซลล์ที่ไม่มีชีวิต (non-viable epidermis) ส่วนชั้นผิวหนังกำพร้าทั้งหมดที่อยู่ถัดลงมาจากชั้นผิวหนังสตราตัมคอร์เนียมและสตราตัมลูสิดัมจะเป็นชั้นผิวหนังกำพร้าที่มีชีวิต (viable epidermis)

สตราตัมคอร์เนียมเป็นผิวหนังชั้นนอกสุด ซึ่งถือเป็นชั้นที่เป็นปัญหาหลักของการนำส่งยาทางผิวหนัง เนื่องจากชั้นนี้จะเป็นตัวป้องกันไม่ให้สารซึมผ่านทางผิวหนัง และเป็นตัวกำหนดอัตราการซึมผ่านผิวหนังของสารต่าง ๆ เข้าสู่ร่างกาย (rate limiting barriers) โดยในชั้นนี้ประกอบด้วยเซลล์ที่ไม่มีชีวิต ไม่มีนิวเคลียส รูปร่างแบน เรียกว่า คอร์นิโอไซต์ (corneocytes) ซึ่งเป็นเซลล์ที่ตายแล้วเรียงซ้อนเหลื่อมกัน 10-30 ชั้น หนาประมาณ 10-20 ไมโครเมตร ขึ้นกับบริเวณของรางกาย มีบทบาทสำคัญคือช่วยป้องกันการสูญเสียน้ำจากผิวหนังและเป็นเกราะป้องกันสารแปลกปลอมจากภายนอก (skin barrier) โดยภายในเซลล์ประกอบด้วยน้ำและเคราติน ส่วนช่องว่างระหว่างเซลล์มีลักษณะเป็นชั้นคู่ลิพิด (lipid bilayer) ซึ่งประกอบไปด้วยเซราไมด์ (ceramide) กรดไขมัน (fatty acid) และคอเลสเตอรอล (cholesterol) การจัดเรียงตัวในชั้นนี้จะมีการเรียงตัวของคอร์นีโอไซต์สลับกับชั้นไขมัน เปรียบเสมือนการเรียงตัวของก้อนอิฐที่ถูกฉาบติดกันด้วยปูน จึงถูกเรียกว่า “brick and mortar model”[13]

โดยชั้นหนังกำพร้านี้มีเซลล์หลัก 4 ชนิด ได้แก่

เคอราติโนไซต์ (keratinocytes) เป็นเซลล์หลักของชั้นหนังกำพร้า ทำหน้าที่ในการสร้างเคราติน และเส้นใยโปรตีนต่างๆ โดยเซลล์จะมีการแบ่งตัวและเจริญเติบโตจากชั้นล่างสุด และเคลื่อนตัวสู่ ชั้นบนสุด เรียกว่ากระบวนการเคราติไนเซชัน โดยใช้ระยะเวลาโดยรวมประมาณ 4 สัปดาห์ กระบวนการการผลัดเซลล์ผิวเกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลา หากกระบวนการนี้ผิดปกติจะทำให้เกิดการเกาะตัวกันของเซลล์เคอราติโนไซต์เก่าเกิดเป็นผิวแห้งแตกหรืออาจก่อให้เกิดโรคทางผิวหนัง ภายในเซลล์ชนิดนี้มีโปรตีนเคราตินเป็นส่วนประกอบหลัก จึงมีชื่อเรียกว่า เซลล์เคราติน เซลล์เคราตินเรียงตัวอยู่ในผิวหนังชั้นนอกประมาณ 18-20 ชั้น ขึ้นอยู่กับกายวิภาคของร่างกายบริเวณต่างๆ เซลล์เคราตินมีต้นกำเนิดจากเยื่อรองรับพื้นฐาน เมื่อเจริญเติมโตมากขึ้นจะค่อยๆ เคลื่อนตัวจากผิวหนังสตราตัมเบเซลและเข้าสู่ผิวหนังชั้นบนต่อไปจนในที่สุดไปอยู่ที่ชั้นสตราตัมคอร์เนียมซึ่งเป็นผิวหนังชั้นนอกสุดและหลุดออกเป็นขี้ไคลนั่นเอง

เมลาโนไซต์ (melanocytes) พบในชั้นสตราตัมเบเซลมีรูปร่างคล้ายดาว มีนิวเคลียสและเมลาโนโซม (melanosomes) ทำหน้าที่สร้างเม็ดสีเมลานิน (melanin) แล้วส่งออกไปยังเซลล์เคอราติโนไซต์ด้วยกระบวนการฟาโกไซโทซิส ทำให้เกิดลักษณะสีผิวที่แตกต่างกัน นอกจากผิวหนังเซลล์เม็ดสีนี้อาจพบได้ที่บริเวณเส้นผม ขน และตา เพื่อกระจายการเปลี่ยนแปลงสีผิวให้เกิดขึ้นอย่างสม่ำเสมอ บทบาทสำคัญของเม็ดสีบริเวณผิวหนัง คือ การปกป้องอันตรายจากสิ่งแวดล้อมแก่ผิวหนัง เช่น รังสีอัลตราไวโอเลต โดยเซลล์เม็ดสีจะมีการเพิ่มจำนวนเซลล์อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อได้รับปัจจัยมากระตุ้น เช่น แสงแดง สารสื่อให้เกิดการอักเสบ ฮอร์โมนเพศ ภาวะการตั้งครรภ์[14]

เซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (langerhans cells) มีอีกชื่อหนึ่งว่า antigen-presenting cells เป็นเซลล์เดนไดรติก (dendritic cells) พบในชั้นสตราตัมสไปโนซัม มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนังและตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอม โดยทำหน้าที่ตรวจหาสารก่อภูมิแพ้ (allergens) หรือสิ่งที่มาสัมผัสกับผิวหนังและแสดงต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T cell (T lymphocyte) ทำให้มีการหลั่งน้ำเหลืองออกจากต่อมน้ำเหลือง ซึ่งบทบาทที่สำคัญของการรับรู้ต่ออาการแพ้ต่อการสัมผัส บริเวณผิวสัมผัสจะมีการเปลี่ยนแปลงและเพิ่มขนาดตามสิ่งแปลกปลอมที่มาสัมผัสกับผิวหนัง

เซลล์เมอร์เกิล (merkel cells) เป็นเซลล์รับความรู้สึกชนิดเซลล์เดนไดรติกที่พบบริเวณชั้นสตราตัมเบเซล แตกต่างจากเคอราติโนไซต์ คือ บริเวณไซโทพลาซึมจะมีความใสและไม่มีโทโนฟิลาเมนท์ พบแกรนูลที่บรรจุสารสื่อประสาทกลุ่มแคทีโคลามีน (catecholamine) อยู่ภายในไซโทพลาซึม เซลล์รับความรู้สึกนี้เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นจะปล่อยสารสื่อประสาทกลุ่มแคทีโคลามีน ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นและควบคุมการแบ่งเซลล์เคราติน เซลล์รับความรู้สึกนี้พบบางบริเวณของร่างกายที่รับสัมผัสเท่านั้น เช่น บริเวณปลายนิ้ว ริมฝีปาก ฝ่ามือ ฝ่าเท้า เยื่อบุในช่องปากและอวัยวะเพศ เป็นต้น ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการสัมผัส

2. หนังแท้ (dermis)

ชั้นหนังแท้เป็นชั้นที่อยู่ถัดจากชั้นหนังกำพร้า ชั้นหนังกำพร้าเชื่อมต่อกับชั้นหนังแท้โดยยึดติดกันด้วยเฮมิเดสโมโซม มีความหนาประมาณ 1-2 มิลลิเมตร ประกอบด้วยเซลล์ที่สำคัญคือ ไฟโบรบลาสต์ ซึ่งมีหน้าที่ในการสร้างเส้นใยคอลลาเจนที่ทำให้เกิดความเหนียว ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างของผิวหนัง และเส้นใยอิลาสตินที่ทำให้เกิดความยืดหยุ่นในชั้นหนังแท้ นอกจากนี้ยังพบ แมคโครฟาจ เซลล์รับความรู้สึก และเซลล์ของระบบเลือด (ลิมโฟไซต์และเซลล์พลาสมา) ชั้นหนังแท้นี้มีเส้นเลือดและเส้นประสาทมาเลี้ยงจำนวนมาก และยังพบเซลล์ภูมิคุ้มกันในผิวหนังในชั้นนี้อีกด้วย นอกจากนี้ยังประกอบด้วยระยางค์ของผิวหนัง (skin appendages) ได้แก่ ต่อมเหงื่อชนิดอะโพไครน์ (apocrine sweat gland) ต่อมเหงื่อชนิดเอคครีน (eccrine sweat gland) ต่อมไขมัน (sebaceous gland) กล้ามเนื้อเรียบ (arrector pili muscle) และเส้นขน (hair follicle) เป็นต้น ด้วยโครงสร้างพื้นฐานของชั้นผิวหนังแท้ที่สามารถเข้ากันได้ดีกับน้ำ ดังนั้น ชั้นผิวหนังแท้จึงมีคุณสมบัติการเป็นตัวกั้นผ่านที่น้อยที่สุดสำหรับการนำส่งยาชนิดที่ชอบน้ำ แต่ชั้นผิวหนังแท้จะเป็นตัวกั้นผ่านที่สำคัญสำหรับการนำส่งยาที่ชอบไขมัน

3. ชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous tissue) หรือชั้นไขมัน (subcutaneous fat)

ชั้นใต้ผิวหนังหรือชั้นไขมัน ประกอบด้วย เซลล์ไขมัน (adipocytes) ซึ่งเป็นแหล่งสำคัญของการสะสมพลังงานของร่างกาย ความหนาของชั้นนี้ขึ้นอยู่กับความหนาของชั้นไขมันและตำแหน่งของร่างกาย หน้าที่ชั้นใต้ผิวหนัง คือ ให้ความอบอุ่น รักษาความร้อนของร่ายกาย เป็นเสมือนหมอนรองกระแทกและทำให้ผิวหนังเคลื่อนไหวได้ไม่ติดแน่นกับโครงสร้างใต้ผิวหนัง

การซึมผ่านผิวหนังของสาร

การซึมผ่านทางผิวหนัง (percutaneous absorption) ของสารอาศัยหลักการแพร่ (diffusion) จากบริเวณที่มีความเข้มข้นของสารมากไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นน้อย ซึ่งเกิดขึ้นในผิวหนังชั้นเดียวกัน และการแบ่งส่วน (partitioning) ซึ่งเกิดขึ้นที่บริเวณรอยต่อระหว่างชั้น เช่น ชั้นสตราตัมคอร์เนียมกับชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต โดยช่องทางในการดูดซึมของสารผ่านผิวหนังมี 2 ช่องทางหลัก (ภาพที่ 1) คือ

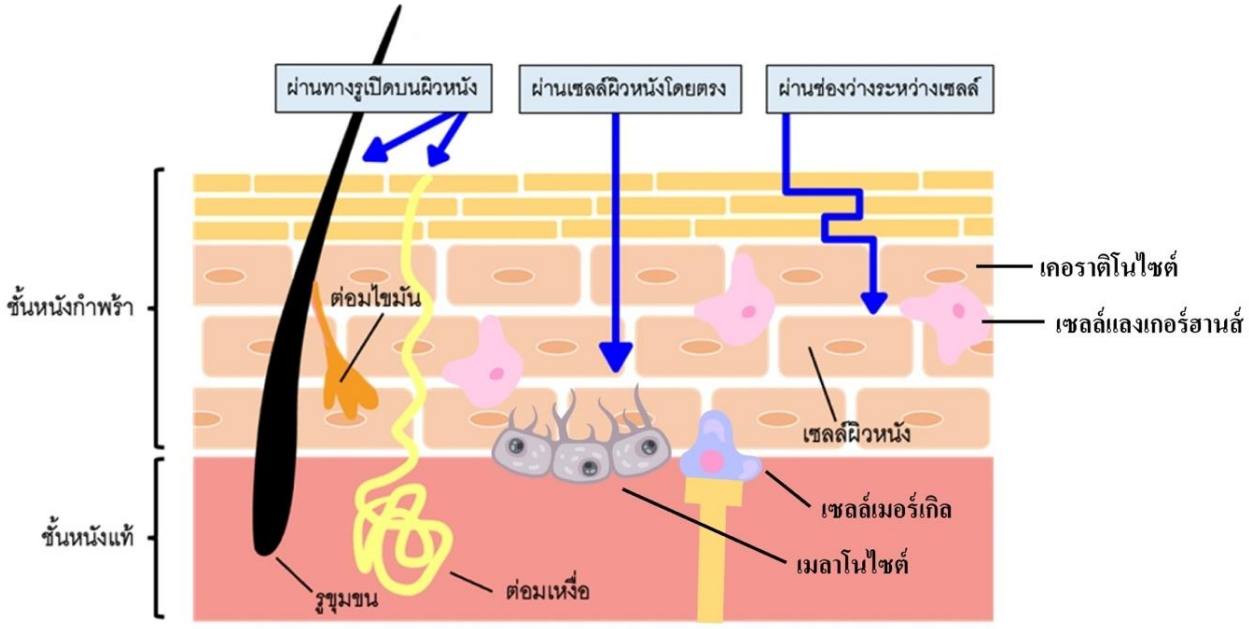
1.ทางผ่านผิวหนัง (transepidermal route) ถือเป็นช่องทางหลักในการดูดซึมผ่านผิวหนัง แบ่งได้เป็น 2 ช่องทาง คือ

1.1 ทางผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (intercellular route) สารต่าง ๆ จะผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์คอร์นิโอไซต์ของชั้นสตราตัมคอร์เนียม เข้าสู่ผิวหนังชั้นในโดยระยะห่างระหว่างเซลล์คอร์นิโอไซต์ จะอยู่ระหว่าง 0.5 - 7 นาโนเมตร[15] ดังนั้นยาหรือสารที่จะผ่านช่องทางนี้ได้ต้องมีขนาดอนุภาคในระดับนาโนเมตรจึงจะสามารถซึมผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์นี้ได้ และเนื่องจากลิพิดระหว่างเซลล์ในชั้นสตราตัมคอร์เนียมประกอบด้วยไขมันสองชั้น (lipid bilayer) แบบต่อเนื่องคิดเป็นพื้นที่ร้อยละ 1 ของสตราตัมคอร์เนียมทั้งหมด แต่ช่องทางนี้เป็นทางเดียวที่เชื่อมต่อถึงกันตลอดทุกชั้นของคอร์นิโอไซต์ เป็นเส้นทางที่คดเคี้ยวและยาวประมาณ 150-500 ไมโครเมตร ทำให้ช่องทางนี้เป็นทางหลักในการซึมผ่านของสารที่มีโมเลกุลเล็กและไม่มี

ประจุ หรือสารที่ชอบไขมันแต่ต้องชอบไขมันไม่มากเกินไป เนื่องจากสารที่ชอบไขมันมากเกินไปอาจถูกกักเก็บในชั้นไขมันนี้และไม่ดูดซึมในชั้นที่ลึกลงไปโดยทั่วไปสารที่สามารถผ่านช่องทางนี้ควรมีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วน (partition coefficient) ระหว่าง 1-3

1.2 ทางผ่านเซลล์ (transcellular route or intracellular route) เป็นการซึมผ่านของสารผ่านเซลล์คอร์นิโอไซต์ ช่องทางนี้เหมาะกับสารที่ชอบทั้งน้ำและไขมัน เนื่องจากสารต้องซึมผ่านเซลล์คอร์นิโอไซต์ซึ่งประกอบด้วยชั้นไขมันสลับกับภายในเซลล์ซึ่งมีทั้งน้ำและโปรตีน ดังนั้นสารที่จะซึมผ่านชั้นสตราตัมคอร์เนียมผ่านช่องทางผ่านเซลล์จะต้องผ่านทั้งส่วนที่เป็นเซลล์เคราตินและไขมันสองชั้นระหว่างเซลล์สลับกันไปประมาณ 4 ถึง 20 ชั้น[16] การซึมผ่านช่องทางนี้มีระยะทางเท่ากับความหนาของผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม ตัวกั้นผ่านที่กำหนดอัตราการซึมผ่าน (rate-limiting barrier) ของสารที่ชอบน้ำ คือลิพิดระหว่างเซลล์ ดังนั้นการใช้ตัวทำละลายเพื่อกำจัดลิพิดออกจากสตราตัมคอร์เนียมจะทำให้อัตราการซึมผ่านผิวหนังของยาที่ชอบน้ำเพิ่มขึ้นได้

2. ช่องเปิดหรือท่อบนผิวหนัง (transappendageal route) เป็นช่องทางที่สารสามารถผ่านชั้นสตราตัมคอร์เนียมเข้าสู่ชั้นหนังแท้ได้โดยตรง โดยผ่านทางท่อของต่อมต่างๆ เช่น ต่อมเหงื่อ ต่อมไขมัน รูขุมขน โดยสารที่มักผ่านช่องทางนี้มักเป็นสารที่มีขั้ว มีประจุ หรือชอบไขมัน (ผ่านต่อมไขมัน) หรือสารที่มีขนาดเล็กมากจนเกิดการสะสมที่รูขุมขน แล้วค่อย ๆ ปลดปล่อยสารออกมา แต่เนื่องจากช่องเปิดหรือท่อบนผิวหนังเหล่านี้มีเพียงร้อยละ 0.1 ของผิวหนังทั้งหมด [17] ดังนั้นการนำส่งสารผ่านช่องทางนี้จึงเกิดได้น้อย



ภาพที่ 1 ช่องทางในการนำส่งสารผ่านทางผิวหนัง (ดัดแปลงจาก Erdő F และคณะ)[19]

ปัจจัยที่มีผลต่อการนำส่งยาผ่านผิวหนัง

ปัจจัยที่มีผลต่อการนำส่งยาผ่านผิวหนัง[18] ได้แก่

1. คุณสมบัติของตัวยา ได้แก่ มีมวลโมเลกุลน้อยกว่า 600 Da จุดหลอมเหลวน้อยกว่า 200°C มีค่า Log P (Partition coefficient) อยู่ในช่วง 1-3 หรือตัวยาอยู่ในรูปโพรดรัก (prodrug) สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี

2. ผิวหนัง โดยปัจจัยของผิวหนังที่มีผลต่อการซึมผ่านของยา ได้แก่ การชุ่มน้ำของผิวหนัง (skin hydration) จะส่งผลให้รูที่เป็นช่องว่างของโปรตีนที่แทรกอยู่ระหว่างชั้นของผิวหนังขยายใหญ่ขึ้น ทำให้เพิ่มอัตราการซึมผ่านของยา อุณหภูมิของผิวหนังก็ส่งผลต่อการซึมผ่าน ผิวหนังที่มีอุณหภูมิสูงขึ้นจะส่งผลให้อัตราการดูดซึมยาผ่านผิวหนังเร็วขึ้นและดีขึ้น นอกจากนี้ลักษณะของผิวหนัง ได้แก่ ความหนาของผิวหนังบริเวณต่าง ๆ ที่แตกต่างกันก็ส่งผลต่อการซึมผ่านทางผิวหนัง บริเวณที่มีผิวหนังหนาจะมีการซึมผ่านผิวหนังของตัวยาที่น้อยกว่าบริเวณที่มีผิวหนังบาง หรืออายุของผู้ป่วย ในผู้สูงอายุมักมีผิวแห้งกว่า การผลัดเซลล์ผิวเกิดน้อย การไหลเวียนเลือดที่ผิวหนังน้อยลง ทำให้การดูดซึมยาผ่านผิวหนังทำได้ไม่ดี

3. สารเพิ่มการแทรกผ่าน (penetration enhancer)

3.1 ทางเคมี (chemical penetration enhancers) คือการใช้สารเคมีเพื่อเพิ่มการดูดซึมยาผ่านผิวหนัง โดยการลดหรือเปลี่ยนแปลงสมบัติการเป็นตัวกั้นของสตราตัมคอร์เนียม ด้วยกลไกที่แตกต่างกัน เช่น การสกัดลิพิด การแยกวัฏภาคเป็นถุงน้ำ ถุงลิพิด การเพิ่มสภาพการไหลชั้นคู่ลิพิด การเปลี่ยนแปลงสภาพขั้ว การเพิ่มการแบ่งส่วนของยา และการเพิ่มการละลายยา โดยสารเคมีที่ใช้จะต้องออกฤทธิ์เฉพาะบริเวณผิวหนังโดยไม่ทำลายผิวหนังแบบถาวร (reversible action) ไม่ก่อให้เกิดพิษ แพ้หรือระคายเคือง และไม่มีผลต่อร่างกายเป็นตัวทำละลายยาที่ดีและสามารถเข้ากันได้กับตัวยาและสารอื่น ๆ ในตำรับ โดยสารเคมีที่ใช้ เช่น สารในกลุ่มแอลกอฮอล์ สารลดแรงตึงผิว น้ำมันหอมระเหย ซัลฟอกไซด์ กรดไขมัน ยูเรีย เทอร์พีน ไพโรลิโดน ฟอสโฟลิพิด เป็นต้น นอกจากนี้การเลือกใช้สารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังในสูตรตำรับหรือในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง ต้องคำนึงถึงสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ ความเข้ากันได้กับตัวยาและองค์ประกอบในตำรับ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย อย่างไรก็ตามยังไม่พบสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังที่มีสมบัติครบทุกประการดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นจึงต้องมีการศึกษาวิจัยเพื่อค้นหาสารที่มีประสิทธิภาพดีและปลอดภัยต่อไป

3.2 ทางกายภาพ (physical penetration enhancers) ได้แก่

- ไมโครนีดเดิ้ล (microneedles, MNs) เป็นการใช้เข็มขนาดเล็กมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางในระดับไมโครเมตรและมีความยาวอยู่ในช่วง 100 ถึง 1000 ไมโครเมตร เพื่อนำส่งยาผ่านชั้นผิวหนังสตราตัมคอร์เนียมเข้าไปในชั้นที่ลึกลงไปโดยตรง หลักการของไมโครนีดเดิ้ล ในการเพิ่มการซึมผ่านทางผิวหนังคือ การทำให้เกิดรูในระดับไมครอนซึ่งมีขนาดใหญ่เพียงพอที่จะนำส่งตัวยาหรือสารผ่านทางผิวหนังได้อย่างมีประสิทธิภาพ สามารถจำแนกตามการออกแบบได้ 5 ชนิด คือ ไมโครนีดเดิ้ลชนิดแท่งตัน (solid MNs) ไมโครนีดเดิ้ลชนิดเคลือบ (coated MNs) ไมโครนีดเดิ้ลชนิดรูกลวง

(hollow MNs) ไมโครนีดเดิ้ลชนิดละลาย (dissolving MNs) และไมโครนีดเดิ้ลชนิดเกิดไฮโดรเจล (hydrogel-forming MNs)[20]

— โฟโนโฟเรซิส/โซโนโฟเรซิส (phonophoresis/sonophoresis) คือ การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงที่ก่อให้เกิดฟองอากาศที่ชั้นผิวหนัง ส่งผลให้ผิวหนัง หลวมตัวขึ้น ยาสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น เป็นเทคนิคที่ไม่รุกล้ำร่างกายและสามารถเพิ่มการนำส่งของยาที่ชอบน้ำและขนาดโมเลกุลใหญ่ผ่านผิวหนังได้ดี กลไกการเพิ่มความความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของโซโนโฟเรซิสประกอบด้วยหลายกลไกโดยมีกลไกหลัก คือการเกิดโพรงในของเหลวและผลของความร้อน

— ไอออนโตโฟเรซีส (Iontophoresis) คือ วิธีเพิ่มการซึมผ่านทางผิวหนังของสารหรือยาที่แตกตัวเป็นไอออนได้ ซึ่งสารหรือยาจะเคลื่อนที่ด้วยกระแสไฟฟ้าขนาดต่ำประมาณ 0.5 มิลิแอมแปร์ต่อตารางเซนติเมตร และผลักให้ผ่านเข้าสู่ผิวหนังโดยอาศัยหลักการคือประจุไฟฟ้าที่เหมือนกันจะผลักกันส่วนประจุไฟฟ้าที่ต่างกันจะดึงดูดกัน สารหรือยาที่มีประจุบวกจะเข้าผิวหนังจากด้านที่เป็นขั้วบวก ส่วนสารหรือยาที่มีประจุลบจะเข้าผิวหนังจากด้านที่เป็นขั้วลบ ซึ่งเทคนิคนี้มีการนำมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์เพื่อนำส่งสารที่แตกตัวเป็นไอออน ชอบน้ำ โมเลกุลใหญ่ และซึมผ่านผิวหนังยาก

— อิเล็กโทรพอเรชัน (electroporation) คือ การกระตุ้นผิวหนังด้วยความต่างศักย์ที่สูงมาก ๆ (10-1000 Volts) ในช่วงสั้น ๆ เป็นมิลลิวินาทีหรือไมโครวินาที ทำให้ผิวหนังเกิดช่องหรือรูขนาดเล็กชั่วคราวสารหรือยาสามารถผ่านเข้าไปได้ และส่งผลให้ตัวยาสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น และเมื่อหยุดให้กระแสไฟฟ้าผิวหนังจะกลับคืนสู่สภาวะปกติ

3.3 นาโนแครีเออร์ (nanocarriers) คือการทำให้ตัวยาอยู่ในระบบนำส่งหรือตัวพาที่มีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตร จึงสามารถผ่านชั้นผิวหนังได้ โดยแบ่งนาโนแครีเออร์ได้ 4 ประเภทตามชนิดของสารที่ใช้ในการเตรียม คือ

— นาโนแครีเออร์ที่เตรียมจากพอลิเมอร์ (polymer-based nanocarriers) ได้แก่ พอลิเมอริกไมเซลล์ พอลิเมอริกนาโนพาร์ทิเคิล เป็นต้น

— นาโนแครีเออร์ที่เตรียมจากลิพิด (lipid-based nanocarriers) หรือ ลิพิดนาโนพาร์ทิเคิล ได้แก่ ลิโพโซม นิโอโซม ไมโครอิมัลชัน นาโนอิมัลชันหรือลิพิดอิมัลชัน โซลิดลิพิดนาโนพาร์ทิเคิล และนาโนสตรักเจอร์ลิพิดแครีเออร์

— นาโนแครีเออร์ที่เตรียมจากโลหะ (metal-based nanocarriers) หรือ นาโนพาร์ทิเคิล อนินทรีย์ ได้แก่นาโนพาร์ทิเคิลทอง นาโนพาร์ทิเคิลแม่เหล็ก นาโนพาร์ทิเคิลเงิน

— นาโนแครีเออร์ที่เตรียมจากคาร์บอน (carbon-based nanocarriers) เช่น คาร์บอนดอต

นาโนพาร์ทิเคิลทอง (gold nanoparticles/AuNPs)

นาโนพาร์ทิเคิลทอง เป็นอนุภาคทองที่สังเคราะห์ขึ้นมาจากโลหะทองให้มีขนาดในช่วง 1-100 นาโนเมตร ซึ่งขนาดที่เล็กมากนี้ทำให้มีสมบัติเคมีฟิสิกส์ที่ต่างจากทองคำก้อน เช่น แขวนลอยได้ง่ายและกระจายตัวได้ดี เกิดเป็นคอลลอยด์ สามารถแทรกตัวผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ได้ง่าย และสามารถเข้าเซลล์ได้เนื่องจากมีขนาดเล็ก นาโนพาร์ทิเคิลทองสามารถดูดกลืนแสงช่วงความยาวคลื่นต่างๆ และแสงที่ผ่านออกมาเป็นสีต่างกันขึ้นกับขนาดของอนุภาค เรียกว่า ปรากฏการณ์ surface plasmon resonance[21] นาโนพาร์ทิเคิลทองเข้ากันได้กับร่างกาย ไม่เป็นพิษ และพื้นผิวสามารถดัดแปลงโดยควบคู่กับโมเลกุลของสารอินทรีย์ได้ จึงนำมาประยุกต์ใช้เป็นตัวตรวจจับทางชีวภาพ (biosensor)[22] ใช้ในการถ่ายภาพ (bioimaging) เนื่องจากนาโนพาร์ทิเคิลทองมีสมบัติทางแสง (optical properties) ที่เป็นลักษณะเฉพาะจึงสามารถประยุกต์สำหรับการถ่ายภาพ เช่น การนำนาโนพาร์ทิเคิลทองมาควบคู่กับทรานส์เฟอริน (transferrin) เพื่อใช้ถ่ายภาพเซลล์มะเร็งพบว่า transferrin-AuNPs สามารถเข้าไปในเซลล์มะเร็งได้มากกว่า AuNPs ชนิดที่ไม่มีทรานส์เฟอรินถึง 6 เท่า[23] มีการนำนาโนพาร์ทิเคิลทองมาประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาสู่เป้าหมายมะเร็ง เช่น ยา paclitaxel[24] ยา doxorubicin[25] ยา cisplatin[26] ยา tamoxifen[27] และ ยา β-lapachone[28]

ปัจจุบันมีการนำนาโนพาร์ทิเคิลทองไปประยุกต์ใช้ในการนำส่งยา/นำส่งวัคซีนผ่านผิวหนัง ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนังได้รับความนิยมมากขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากมีข้อดีหลายประการ ได้แก่ 1) อัตราการซึมผ่านผิวหนังของยาคงที่ 2) เพิ่มประสิทธิภาพการรักษา โดยหลีกเลี่ยงปัญหาของยาแต่ละชนิด เช่น ยาที่ทำให้เกิดการระคายเคืองทางเดินอาหารหรือยาที่ถูกดูดซึมได้น้อย 3) อาจใช้ยาในปริมาณต่ำกว่ายาในรูปแบบอื่น แต่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาเท่ากัน เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการนำนาโนพาร์ทิเคิลทองมาใช้เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านของสารผ่านผิวหนัง

วิธีการเตรียมนาโนพาร์ทิเคิลทอง

การสังเคราะห์นาโนพาร์ทิเคิลทอง สามารถทำได้หลายวิธี โดยแต่ละวิธีมีผลต่อขนาด รูปร่าง และสมบัติทางเคมีของอนุภาค ซึ่งจะส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพของการนำส่งยา โดยสามารถแบ่งออกเป็นประเภทหลัก ๆ ดังนี้

1. วิธีรีดักชันทางเคมี (chemical reduction) เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในการสังเคราะห์อนุภาคทอง (AuNPs) เนื่องจากสามารถควบคุมขนาดและความเสถียรของอนุภาคได้ดี โดยหลักการคือการใช้สารรีดิวซ์ (reducing Agents) เพื่อลดไอออนทอง (Au^{3+}) ให้เป็นทองอะตอมเดี่ยว (Au^0) ซึ่งจะรวมตัวกันเป็นอนุภาคนาโน สารรีดิวซ์ที่ใช้บ่อยได้แก่ โซเดียมซิเทรต (sodium citrate) ซึ่งเป็นเทคนิคที่พัฒนาโดย Turkevich และ โซเดียมโบโรไฮไดรด์ (sodium borohydride) ซึ่งสามารถสร้างอนุภาคขนาดเล็กได้ (~2–10 nm) อีกทั้งยังมีการใช้ กรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) ที่ช่วยปรับสมบัติของอนุภาคให้มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility) สูงขึ้น ข้อดีของวิธีนี้คือความง่าย ต้นทุนต่ำ และสามารถควบคุมขนาดของอนุภาค

ได้ดี อย่างไรก็ตาม อนุภาคที่ได้อาจเกิดการรวมตัวกันหากไม่มีสารป้องกันการรวมตัว (stabilizing agents) เช่น พอลิเมอร์หรือโปรตีนที่ช่วยป้องกันการเกาะกลุ่มของนาโนพาร์ทิเคิลทอง[29]

2. วิธีชีวภาพ (biological synthesis) หรือที่เรียกว่า เคมีสีเขียว (green synthesis) เป็นแนวทางที่พัฒนาขึ้นเพื่อลดการใช้สารเคมีอันตราย โดยใช้สารชีวภาพ เช่น สารสกัดจากพืช แบคทีเรีย เชื้อรา หรือสาหร่ายเป็นตัวรีดิวซ์ไอออนทอง ตัวอย่างเช่น สารสกัดจากชาเขียว (green tea extract) และ สารสกัดจากว่านหางจระเข้ (aloe vera) มีสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สามารถลดไอออนทองและสร้างอนุภาคนาโนได้ นอกจากนี้ โปรตีนหรือเอนไซม์จากแบคทีเรียบางชนิดสามารถควบคุมขนาดและรูปร่างของอนุภาคได้โดยไม่ต้องใช้สารเคม วิธีนี้มีข้อดีในด้านความปลอดภัยและความเข้ากันได้ทางชีวภาพสูง เหมาะสำหรับการประยุกต์ใช้ในด้านการแพทย์และนาโนเทคโนโลยีชีวภาพ อย่างไรก็ตาม อาจควบคุมขนาดและรูปร่างของอนุภาคได้ยากกว่าวิธีทางเคมี และความเสถียรของอนุภาคอาจขึ้นอยู่กับชนิดของสารชีวภาพที่ใช้[30]

ปัจจัยที่มีผลต่อการซึมผ่านผิวหนังของนาโนพาร์ทิเคิลทอง

ปัจจุบันมีหลายการศึกษาพบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองสามารถซึมผ่านชั้นผิวหนังได้ ปัจจัย/สมบัติของนาโนพาร์ทิเคิลทองที่มีผลต่อการซึมผ่านผิวหนัง ได้แก่ ขนาดของนาโนพาร์ทิเคิลทอง ประจุบนพื้นผิวอนุภาคของนาโนพาร์ทิเคิลทอง ชนิดของสารเคลือบนาโนพาร์ทิเคิลทอง และรูปร่างของนาโนพาร์ทิเคิลทอง ดังนี้

1. ขนาดของนาโนพาร์ทิเคิลทอง

จากการศึกษาของ Gupta และคณะ[31] ได้ทำการศึกษาถึงกลไกในระดับโมเลกุลของนาโนพาร์ทิเคิลทองที่ซึมผ่านผิวหนังมนุษย์ โดยใช้แบบจำลองทางคอมพิวเตอร์ พบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองจะรบกวนชั้นไขมันของผิวหนังและเหนี่ยวนำให้เกิดช่องว่างภายในชั้น lipid bilayers และจากแบบจำลองคอมพิวเตอร์พบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองที่มีขนาดต่างกัน (2, 3, 4, 5, 6 นาโนเมตร) นั้นค่าการซึมผ่านผิวหนังจะเรียงจากขนาดเล็กไปขนาดใหญ่ โดยขนาดเล็กมีค่าการซึมผ่านสูงกว่าเมื่อเทียบกับอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่านาโนพาร์ทิเคิลทองที่มีขนาดเล็กสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีกว่านาโนพาร์ทิเคิลทองขนาดใหญ่

2. ประจุบนพื้นผิวอนุภาคของนาโนพาร์ทิเคิลทอง

จากการศึกษาของ Gupta และคณะ[32] ซึ่งได้ทำการเปรียบเทียบผลของประจุที่มีต่อ การซึมผ่านผิวหนัง พบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองที่ไม่มีประจุ (neutral) จะสามารถซึมผ่านเข้าไป ภายในของชั้น lipid bilayer ได้ดี ในขณะที่นาโนพาร์ทิเคิลทองที่มีประจุบวก (cationic) และ นาโนพาร์ทิเคิลทองที่มีประจุลบ (anionic) จะถูกดูดซับและคงอยู่ได้เพียงบริเวณส่วนหัวของชั้นลิพิด

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Labouta และคณะ[33] ซึ่งได้ทำการทดสอบความสามารถ ในการซึมผ่านผิวหนังของนาโนพาร์ทิเคิลทองชนิดต่าง ๆ พบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองที่ถูกเคลือบด้วย โดเดคาเนไทออล (dodecanethiol) และ เซทริไมด์ (cetrimide) ซึ่งเป็นนาโนพาร์ทิเคิลทองที่ไม่มีประจุและไม่ชอบน้ำสามารถซึมผ่านเข้าไปในผิวหนังชั้นลึกลงไปได้ ส่วนนาโนพาร์ทิเคิลทองซิเทรตที่มีประจุลบนั้นไม่สามารถซึมผ่านเข้าไปในผิวหนังได้ ผลการศึกษาของ Hao และคณะ[34] ทำการศึกษาการซึมผ่านผิวหนังของนาโนพาร์ทิเคิลทอง 3

ชนิด ได้แก่ นาโนพาร์ทิเคิลทองพอลีไวนิลไพโรลิโดน (polyvinylpyrrolidone; PVP) นาโนพาร์ทิเคิลทองซิเทรต และนาโนพาร์ทิเคิลทองเซทิลไตรเมทิลแอมโมเนียมโบรไมด์ (cetyl trimethylammonium bromide; CTAB) ซึ่งเป็นตัวแทนของนาโนพาร์ทิเคิลทองชนิดไม่มีประจุ ประจุลบ และประจุบวก ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองประจุบวกที่เคลือบด้วย CTAB มีประสิทธิภาพในการซึมผ่านแบบจำลองผิวหนัง 3 มิติ ได้ดีที่สุด

ประจุบนพื้นผิวของนาโนพาร์ทิเคิลทองเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อการซึมผ่านผิวหนัง แต่อย่างไรก็ตาม ข้อสรุปในเรื่องของผลของประจุนั้นยังไม่มีความชัดเจนและยังเป็นที่ถกเถียงกัน จึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

3. ชนิดของสารเคลือบนาโนพาร์ทิเคิลทอง

จากการศึกษาเรื่องผลของสารเคลือบอนุภาคนาโนพาร์ทิเคิลทองของ Hsiao และคณะ[35] ในการศึกษานี้นาโนพาร์ทิเคิลทอง 3 รูปแบบ ได้แก่ นาโนพาร์ทิเคิลทองที่เคลือบด้วยพอลิเอทีลีนไกลคอล (polyethylene glycol) นาโนพาร์ทิเคิลทองที่เคลือบด้วย polyethylene glycol ที่เชื่อมต่อกับโอเลย์ลามีน (oleylamine) และนาโนพาร์ทิเคิลทองที่เคลือบด้วยซิเทรต โดยทำการศึกษาการซึมผ่านผิวหนังในหนูทดลอง พบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองที่เคลือบด้วย polyethylene glycol-oleylamine สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ลึกถึงชั้นไขมันใต้ผิวหนังและมีปริมาณสะสมอยู่ในชั้นไขมันได้มากกว่าชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากชนิดของสารที่นำมาใช้เคลือบบนพื้นผิวนาโนพาร์ทิเคิลทองนั้น ส่งผลต่อความชอบน้ำและความชอบไขมันและประจุบนพื้นผิวนาโนพาร์ทิเคิลทอง จึงมีผลต่อประสิทธิภาพในการซึมผ่านผิวหนังที่ต่างกัน

4. รูปร่างของนาโนพาร์ทิเคิลทอง

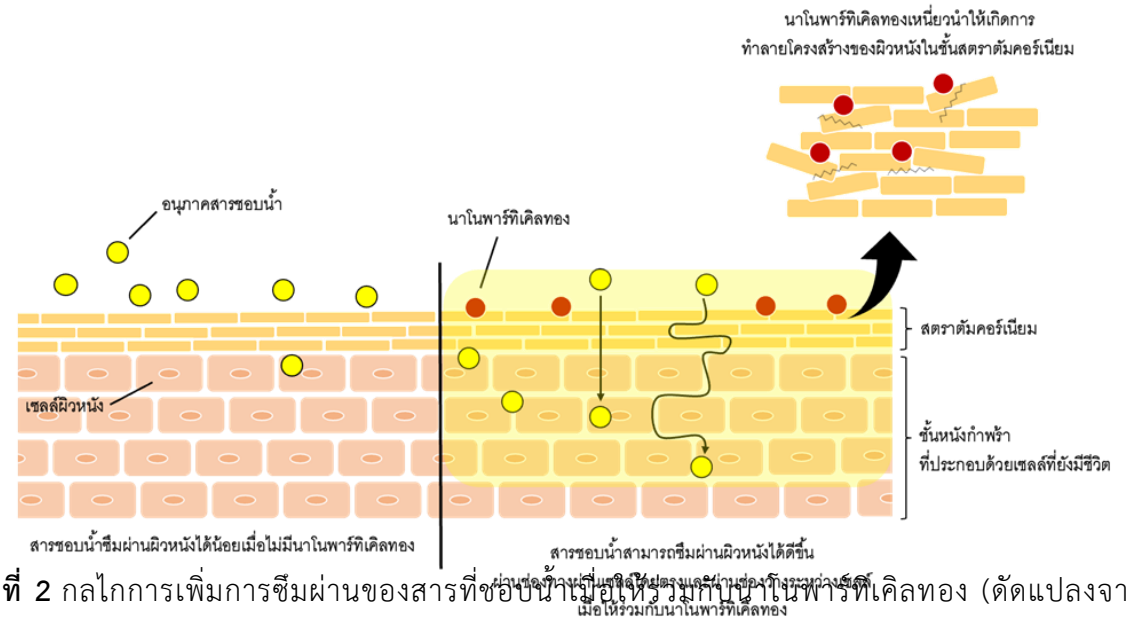
Fernandes และคณะ[36] ได้ทำการศึกษารูปร่างของนาโนพาร์ทิเคิลทองกับการซึมผ่านผิวหนัง โดยทำการเปรียบเทียบนาโนพาร์ทิเคิลทองทรงกลม (nanospheres) และนาโนพาร์ทิเคิลทองรูปแท่ง (nanorods) กับการซึมผ่านผิวหนังมนุษย์และผิวหนังหนู โดยวัดปริมาณอนุภาคทองที่สะสมในผิวหนังด้วยเทคนิค inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) ผลการศึกษาพบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองรูปแท่ง สามารถซึมผ่านผิวหนังได้มากกว่านาโนพาร์ทิเคิลทองทรงกลม

นาโนพาร์ทิเคิลทองกับการเพิ่มการซึมผ่านของสารผ่านผิวหนัง

ปัจจุบันมีหลายการศึกษาพบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองสามารถซึมผ่านชั้นผิวหนังได้ และมีประสิทธิภาพเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านของสาร/ยาผ่านผิวหนัง โดยนาโนพาร์ทิเคิลทองจะมีผลรบกวนชั้นผิวหนัง ทำให้เพิ่มความเป็นรูและยังสามารถสร้างช่องว่างระหว่างผิวหนัง ดังนั้นจึงสามารถเพิ่มการซึมผ่านของสารได้ จากการศึกษา ของ Huang และคณะ[37] ได้ศึกษาการซึมผ่านของโปรตีน โดยการให้นาโนพาร์ทิเคิลทองร่วมกับโปรตีนอีก 2 ชนิด คือ Horseradish peroxidase (HRP) และ β-galactosidase (β-gal) ซึ่งทำโดยการนำสารผสมของสารโปรตีน (100 μg) และนาโนพาร์ทิเคิลทอง (200 μM) ทาลงบนผิวของหนูทดลอง (mice) ในบริเวณที่กำหนด และนำไปทดสอบการซึมผ่านผิวหนัง พบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองที่ให้ร่วมกับโปรตีนทั้งสองชนิดนั้นสามารถซึมผ่านผิวหนังชั้นหนังแท้ และชั้นใต้ผิวหนังได้ นอกจากนี้ยังทำการศึกษาภูมิคุ้มกันของหนูทดลอง

จากการให้วัคซีนทางผิวหนัง ซึ่งเป็นสารผสมของโปรตีนแอนติเจน ovalbumin (OVA) ร่วมกับนาโนพาร์ทิเคิลทอง และทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี ELISA พบว่าเมื่อให้โปรตีนแอนติเจนร่วมกับนาโนพาร์ทิเคิลทอง ระดับ Anti-OVA IgG ของหนูทดลองนั้นมีปริมาณสูงกว่าเมื่อให้โปรตีนแอนติเจนโดยไม่มีนาโนพาร์ทิเคิลทอง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการใช้นาโนพาร์ทิเคิลทองขนาดที่เหมาะสม สามารถเพิ่มการซึมผ่านของโปรตีนทางผิวหนัง โดยคาดว่ากลไกการเพิ่มการซึมผ่านเกิดจากนาโนพาร์ทิเคิลทองสามารถซึมผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม และเหนี่ยวนำให้เกิดช่องว่างในผิวหนังได้ ดังนั้นจึงสามารถเพิ่มการซึมผ่านของโปรตีนเมื่อให้ร่วมกับนาโนพาร์ทิเคิลทองได้ โดยไม่จำเป็นต้องเตรียมยาหรือสารให้อยู่ในระบบนำส่งยาแบบนาโนพาร์ทิเคิล ซึ่งวิธีนี้ลดขั้นตอนในการเตรียม เนื่องจากการเตรียมยารูปแบบนาโนพาร์ทิเคิลนั้นมีวิธีการเตรียมที่มีความซับซ้อน หลายขั้นตอน และจากการให้ยาร่วมกับนาโนพาร์ทิเคิลทองนี้ทำให้เป็นกลยุทธ์ใหม่ในการขนส่งโปรตีนผ่านผิวหนัง ซึ่งมีข้อดีอย่างชัดเจนในแง่ของความคุ้มค่า ความง่าย และสะดวก

นอกจากนี้ในการศึกษาของ Singpanna และคณะ ได้ทำการสังเคราะห์นาโนพาร์ทิเคิลทอง 2 ชนิด คือ นาโนพาร์ทิเคิลทองซิเทรต และนาโนพาร์ทิเคิลทองไคโตซาน ด้วยเทคนิคไมโครเวฟตามวิธีของ Thanayutsiri และคณะ[38] โดยใช้ความร้อนจากคลื่นรังสีไมโครเวฟในการเร่งปฏิกิริยา ซึ่งเป็นวิธีสังเคราะห์ที่มีความสะดวกรวดเร็วรวมถึงไม่ทำให้เกิดของเสียที่เป็นอันตรายต่อสิ่งแวดล้อมด้วย ในการศึกษานี้ได้ทดสอบกับสาร 3 ชนิด คือ โรดามีน บี (rhodamine b base; RhB) ซึ่งเป็นตัวแทนของสารโมเลกุลเล็กที่ไม่ชอบน้ำ โซเดียมฟูออเรสซีน (sodium fluorescein; NaFl)[39] และอัลบูมินที่ติดฉลากสีเขียวของสีฟลูออเรสเซนท์ (fluorescein isothiocyanate conjugate with albumin from bovine serum; FITC-BSA)[40] ซึ่งเป็นตัวแทนของสารที่ชอบน้ำโมเลกุลเล็กและโมเลกุลใหญ่ ตามลำดับ โดยทำการศึกษาผลของการเพิ่มการซึมผ่านทางผิวหนังของแต่ละนาโนพาร์ทิเคิลทองต่อสารทั้ง 3 ชนิด โดยวัดสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของนาโนพาร์ทิเคิลทองที่สังเคราะห์ได้ ได้แก่ ขนาดอนุภาค และประจุบนพื้นผิว ทำการทดสอบการซึมผ่านผิวหนังผ่านเครื่องทดสอบการซึมผ่านผิวหนังโดยใช้หนังหมูแรกเกิดเป็นตัวแทนผิวหนัง ทำการเก็บตัวอย่างในช่วงเวลาต่าง ๆ แล้วนำมาวิเคราะห์หาปริมาณสารที่ซึมผ่านผิวหนังและที่อยู่ในชั้นผิวหนัง ผลการศึกษาพบว่ามีเพียงนาโนพาร์ทิเคิลทองไคโตซานเท่านั้นที่มีผลในการช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังเฉพาะของสารที่ชอบน้ำ (โซเดียมฟูออเรสซีนและอัลบูมิน) และนาโนพาร์ทิเคิลทองทั้งสองชนิดไม่สามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารโรดามีน บี เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่า นาโนพาร์ทิเคิลทองไคโตซานสามารถเพิ่มการซึมผ่านของสารที่ชอบน้ำได้แม้ว่าจะมีโมเลกุลใหญ่ก็ตาม โดยคาดว่ากลไกการเพิ่มการซึมผ่านเกิดจากนาโนพาร์ทิเคิลทองสามารถซึมผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมและเหนี่ยวนำให้เกิดช่องว่างในผิวหนังแสดงดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 กลไกการเพิ่มการซึมผ่านของสารที่ชอบน้ำเมื่อให้ร่วมกับนาโนพาร์ทิเคิลทอง (ดัดแปลงจาก Singpanna และคณะ)[39]

ตารางที่ 1 สรุปงานวิจัยที่นำนาโนพาร์ทิเคิลทองมาใช้ในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง

ปัจจัยที่ศึกษา	ผลการศึกษาในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง	อ้างอิง
ขนาดของนาโนพาร์ทิเคิลทอง	Gupta และคณะได้ทำการศึกษานาโนพาร์ทิเคิลทองที่ซึมผ่านผิวหนังมนุษย์ โดยใช้แบบจำลองทางคอมพิวเตอร์ พบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองจะรบกวนชั้นไขมันของผิวหนังและเหนี่ยวนำให้เกิดช่องว่างภายในชั้น lipid bilayers และจากแบบจำลองคอมพิวเตอร์พบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองที่มีขนาดต่างกัน (2, 3, 4, 5, 6 นาโนเมตร) นั้น ค่าการซึมผ่านผิวหนังจะเรียงจากขนาดเล็กไปขนาดใหญ่	(31)
ประจุบนพื้นผิวอนุภาคของนาโนพาร์ทิเคิลทอง	Gupta และคณะ ทำการเปรียบเทียบผลของประจุที่มีต่อ การซึมผ่านผิวหนัง พบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองที่ไม่มีประจุ (neutral) จะสามารถซึมผ่านเข้าไป ภายในของชั้น lipid bilayer ได้ดี ในขณะที่นาโนพาร์ทิเคิลทองที่มีประจุบวก (cationic) และ นาโนพาร์ทิเคิลทองที่มีประจุลบ (anionic) จะถูกดูดซับและคงอยู่ได้เพียงบริเวณส่วนหัวของชั้นลิพิด	(32)
	Labouta และคณะ ทำการทดสอบความสามารถ ในการซึมผ่านผิวหนังของนาโนพาร์ทิเคิลทองชนิดต่าง ๆ พบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองที่ถูกเคลือบด้วย โดเดคาเนไทออล	(33)

ปัจจัยที่ศึกษา	ผลการศึกษาในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง	อ้างอิง
	(dodecanethiol) และ เซทริไมด์ (cetrimide) ซึ่งเป็นนาโนพาร์ทิเคิลทองที่ไม่มีประจุและไม่ชอบน้ำสามารถ ซึมผ่านเข้าไปในผิวหนังชั้นลึกลงไปได้ ส่วนนาโนพาร์ทิเคิลทองซิเทรตที่มีประจุลบนั้นไม่สามารถซึมผ่านเข้าไปในผิวหนังได้	
	Hao และคณะ ทำการศึกษาการซึมผ่านผิวหนังของนาโนพาร์ทิเคิลทอง 3 ชนิด ได้แก่ นาโนพาร์ทิเคิลทองพอลีไวนิลไพโรลิโดน (polyvinylpyrrolidone; PVP) นาโนพาร์ทิเคิลทองซิเทรตและนาโนพาร์ทิเคิลทองเซทิลไตรเมทิลแอมโมเนียมโบรไมด์ (cetyl trimethylammonium bromide; CTAB) ซึ่งเป็นตัวแทนของนาโนพาร์ทิเคิลทองชนิดไม่มีประจุ ประจุลบและประจุบวก ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองประจุบวกที่เคลือบด้วย CTAB มีประสิทธิภาพในการซึมผ่านแบบจำลองผิวหนัง 3 มิติ ได้ดีที่สุด	(34)
ชนิดของสารเคลือบนาโนพาร์ทิเคิลทอง	Hsiao และคณะ ในการศึกษานี้นาโนพาร์ทิเคิลทอง 3 รูปแบบ ได้แก่ นาโนพาร์ทิเคิลทองที่เคลือบด้วยพอลิเอทีลีนไกลคอล (polyethylene glycol) นาโนพาร์ทิเคิลทองที่เคลือบด้วย polyethylene glycol ที่เชื่อมต่อกับโอเลย์ลามีน (oleylamine) และนาโนพาร์ทิเคิลทองที่เคลือบด้วยซิเทรต โดยทำการศึกษาการซึมผ่านผิวหนังในหนูทดลอง พบว่าอนุภาคทองที่เคลือบด้วย polyethylene glycol-oleylamine สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ลึกถึงชั้นไขมันใต้ผิวหนังและมีปริมาณสะสมอยู่ในชั้นไขมันได้มากกว่าชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากชนิดของสารที่นำมาใช้เคลือบบนพื้นผิวอนุภาคทองนั้นส่งผลต่อความชอบน้ำและความชอบไขมัน	(35)
รูปร่างของนาโนพาร์ทิเคิลทอง	Fernandes และคณะ ได้ทำการศึกษารูปร่างของนาโนพาร์ทิเคิลทองกับการซึมผ่านผิวหนัง โดยทำการเปรียบเทียบนาโนพาร์ทิเคิลทองทรงกลม (nanospheres) และนาโนพาร์ทิเคิลทองรูปแท่ง (nanorods) กับการซึมผ่านผิวหนังมนุษย์และผิวหนังหนู โดยวัดปริมาณอนุภาคทองที่สะสมในผิวหนัง ผล	(36)

ปัจจัยที่ศึกษา	ผลการศึกษาในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง	อ้างอิง
	การศึกษาพบว่านาโนพาร์ทิเคิลทองรูปแท่ง สามารถซึมผ่านผิวหนังได้มากกว่านาโนพาร์ทิเคิลทองทรงกลม	

บทสรุป

ในบทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวกับโครงสร้างของผิวหนัง กระบวนการแพร่และและช่องทางการนำส่งสารผ่านผิวหนัง การนำนาโนพาร์ทิเคิลทองมาใช้เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านสารเข้าสู่ผิวหนัง ปัจจัยที่ส่งผลต่อการซึมผ่านผิวหนังของนาโนพาร์ทิเคิลทอง ได้แก่ 1) ขนาดของนาโนพาร์ทิเคิลทอง โดยนาโนพาร์ทิเคิลทองที่มีขนาดเล็กจะสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีกว่าขนาดใหญ่ 2) ประจุบนพื้นผิวของนาโนพาร์ทิเคิลทอง ประจุบวกและไม่มีประจุสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีกว่าประจุลบ แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยนี้ยังไม่มีความชัดเจนและยังเป็นที่ถกเถียงกัน จึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป 3) ชนิดของสารเคลือบนาโนพาร์ทิเคิลทอง พอลิเมอร์ที่ใช้ในการเคลือบนาโนพาร์ทิเคิลทองมีผลต่อประสิทธิภาพการซึมผ่าน โดยส่งผลต่อความชอบน้ำและความชอบไขมันและประจุบนพื้นผิวอนุภาคทอง จึงมีผลต่อประสิทธิภาพในการซึมผ่านผิวหนังที่ต่างกัน 4) รูปร่างของนาโนพาร์ทิเคิลทอง พบว่ารูปแท่งสามารถซึมผ่านผิวหนังได้มากกว่านาโนพาร์ทิเคิลทองในรูปทรงกลม นอกจากนี้นาโนพาร์ทิเคิลทองยังมีประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาและโปรตีน โดยเฉพาะยา/สารที่ชอบน้ำทั้งโมเลกุลใหญ่และเล็กได้ คาดว่ากลไกการเพิ่มการซึมผ่านเกิดจากนาโนพาร์ทิเคิลทองสามารถซึมผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมและเหนี่ยวนำให้เกิดช่องว่างในผิวหนังได้ ดังนั้นจึงสามารถเพิ่มการซึมผ่านของสารเมื่อให้ร่วมกับนาโนพาร์ทิเคิลทองได้ การสังเคราะห์นาโนพาร์ทิเคิลทองในระดับอุตสาหกรรมนั้นมีแนวโน้มที่เป็นไปได้ในอนาคต เทคโนโลยีนาโนพาร์ทิเคิลทองรูปแบบนี้มีศักยภาพสูงในด้านการนำส่งยาผ่านผิวหนัง การรักษามะเร็ง และนาโนเทอราพี (nano-therapy) โดยสามารถออกแบบให้ตอบสนองต่อสิ่งเร้าเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการปลดปล่อยยา แต่อย่างไรก็ตามยังมีความท้าทายในด้านความปลอดภัยในระยะยาว ต้นทุนการผลิต การควบคุมคุณภาพและข้อกำหนดด้านกฎหมายที่ยังต้องผ่านการทดสอบทางคลินิก หากสามารถแก้ไขอุปสรรคเหล่านี้ได้ อนุภาคนาโนทองคำอาจกลายเป็นเทคโนโลยีสำคัญที่เปลี่ยนแปลงวงการแพทย์และเภสัชกรรมในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Dolai J, Mandal K, Jana NR. Nanoparticle size effects in biomedical applications. ACS Appl Nano Mater. 2021;4:6471-6496.
2. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S. Potential of nanoparticles as permeation enhancers and targeted delivery options for skin: advantages and disadvantages. Drug Des Devel Ther. 2020;14:3271-3289.

3. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. Nat Rev Drug Discov. 2021;20:101-124.
4. Chandrakala V, Aruna V, Angajala G. Review on metal nanoparticles as nanocarriers: current challenges and perspectives in drug delivery systems. Emergent Mater. 2022; 5:1593-1615.
5. Connor EE, Mwamuka J, Gole A, Murphy CJ, Wyatt MD. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. Small. 2005;1:325–327.
6. Gibson JD, Khanal BP, Zubarev ER. Paclitaxel-functionalized gold nanoparticles. J Am Chem Soc. 2007;129:11653-11661.
7. Hwu JR, Lin YS, Josephrajan T, Hsu MH, Cheng FY, Yeh CS, Su WC, Shieh DB. Targeted paclitaxel by conjugation to iron oxide and gold nanoparticles. J Am Chem Soc. 2009; 131:66-68.
8. Asadishad B, Vossoughi M, Alamzadeh I. Invitro release behavior and cytotoxicity of doxorubicin-loaded gold nanoparticles in cancerous cells. Biotechnol Lett. 2010;32: 649-654.
9. Patra CR, Bhattacharya R, Mukherjee P. Fabrication and functional characterization of goldnanoconjugates for potential application in ovarian cancer. J Mater Chem. 2009; 20:547-554.
10. Dreaden EC, Mwakwari SC, Sodji QH, Oyelere AK, El-Sayed MA. Tamoxifen-PEG thiol gold nanoparticle conjugates: enhanced potency and selective delivery for breast cancer treatment. Bioconjug Chem. 2009;20:2247-2253.
11. Park C, Youn H, Kim H, Noh T, Kook YH, Oh ET, Park HJ, Kim C. Cyclodextrin-covered gold nanoparticles for targeted delivery of an anti-cancer drug. J Mater Chem. 2009;19:2310-2315.
12. El-Sayed N, El-Khourdagui L, Schneider M. Chapter 8 - Insights into interactions of gold nanoparticles with the skin and potential dermatological applications, in: Hamblin MR, Avci P, Prow TW. (Eds.), Nanoscience in Dermatology. Academic Press: Boston; 2016. 99-113.
13. Nemes Z, Steinert P. Bricks and mortar of the epidermal barrier. Exp Mol Med. 1999; 31:5–19.
14. Prota G. Melanins and melanogenesis. Cosmet Toiletr. 1996;111:43-51.

15. Cevc G, Vierl U. Nanotechnology and the transdermal route: A state of the art review and critical appraisal. J Control Release. 2009;141:277-299.
16. Wertz PW, Dowing DT. Stratum corneum: biological and biochemical consideration. Transdermal Drug Delivery: Developmental Issue and Research Initiatives. Hadgraft J, Guy RH. New York: Marcel Dekker**;** 1989;1-22.
17. Scheuplein RJ. Mechanism of percutaneous absorption. II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration. J Invest Dermatol. 1967;48(1):79-88.
18. Hafeez A, Jain U, Singh J, Maurya A, Rana L. Recent advances in transdermal drug delivery system (TDDS): an overview. J Sci Innov Res. 2013;2(3):733-744.
19. Erd**ő** F, Hashimoto N, Karvaly G, Nakamichi N, Kato Y. Critical evaluation and methodological positioning of the transdermal microdialysis technique. J Control Release. 2016;233:147-61.
20. Ahmed Saeed Al-Japairai K, Mahmood S, Hamed Almurisi S, Reddy Venugopal J, Rebhi Hilles A, Azmana M, et al. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery. Int J Pharm. 2020;587:119673.
21. Rad A, Abbasi H, Afzali M. Gold Nanoparticles: synthesising, characterizing and reviewing novel application in recent years. Phys Procedia. 2011;22:203–208.
22. Cheng MM, Cuda G, Bunimovich YL, Gaspari M, Heath JR, Hill HD, Mirkin CA, Nijdam AJ, Terracciano R, Thundat T, Ferrari M. Nanotechnologies for biomolecular detection and medical diagnostics. Curr Opin Chem Biol. 2006;10(1):11-19.
23. Li JL, Wang L, Liu XY, Zhang ZP, Guo HC, Liu WM, Tang SH. In vitro cancer cell imaging and therapy using transferrin-conjugated gold nanoparticles. Cancer Lett. 2009;274(2):319-26.
24. Hwu JR, Lin YS, Josephrajan T, Hsu MH, Cheng FY, Yeh CS, Su WC, Shieh DB. Targeted Paclitaxel by conjugation to iron oxide and gold nanoparticles. J Am Chem Soc. 2009;131(1):66-68.
25. Asadishad B, Vossoughi M, Alamzadeh I. In vitro release behavior and cytotoxicity of doxorubicin-loaded gold nanoparticles in cancerous cells. Biotechnol Lett. 2010;32(5):649-654.

26. Patra CR, Bhattacharya R, Mukherjee P. Fabrication and functional characterization of gold nanoconjugates for potential application in ovarian cancer. J Mater Chem. 2010;20(3):547-554.
27. Dreaden EC, Mwakwari SC, Sodji QH, Oyelere AK, El-Sayed MA. Tamoxifen-poly(ethylene glycol)-thiol gold nanoparticle conjugates: enhanced potency and selective delivery for breast cancer treatment. Bioconjug Chem. 2009;20(12):2247-53.
28. Karthic A, Roy A, Lakkakula J, Alghamdi S, Shakoori A, Babalghith AO, Emran TB, Sharma R, Lima CMG, Kim B, Park MN, Safi SZ, de Almeida RS, Coutinho HDM. Cyclodextrin nanoparticles for diagnosis and potential cancer therapy: A systematic review. Front Cell Dev Biol. 2022;10:984311.
29. Zhao J, Friedrich B. Synthesis of gold nanoparticles via chemical reduction methods. Proc Nanocon. 2015; 14-16 Oct: Brno, Czech Republic.
30. Patil T, Gambhir R, Vibhute A, Tiwari AP. Gold nanoparticles: synthesis methods, functionalization and biological applications. J Clust Sci. 2023; 34(2): 10876-022-02287-6.
31. Gupta R, Rai B. Penetration of gold nanoparticles through human skin: unraveling its mechanisms at the molecular scale. J Phys Chem B. 2016;120(29):7133–7142.
32. Gupta R, Rai B. Effect of size and surface charge of gold nanoparticles on their skin permeability: a molecular dynamics study. Sci Rep. 2017;7(1):1–13.
33. Labouta H, el-Khordagui L, Kraus T, Schneider M. Mechanism and determinants of nanoparticle penetration through human skin. Nanoscale. 2011;3(12):4989–4999.
34. Hao F, Jin X, Liu QS, Zhou Q, Jiang G. Epidermal penetration of gold nanoparticles and its underlying mechanism based on human reconstructed 3D episkin model. ACS Appl Mater Interfaces. 2017;9(49):42577–42588.
35. Hsiao PF, Peng S, Tang TC, Lin SY, Tsai HC. Enhancing the in vivo transdermal delivery of gold nanoparticles using poly(ethylene glycol) and its oleylamine conjugate. Int J Nanomedicine. 2016;11:1867-78.
36. Fernandes R, Smyth NR, Muskens OL, Nitti S, Heuer-Jungemann A, Ardern-Jones MR, Kanaras AG. Interactions of skin with gold nanoparticles of different surface charge, shape, and functionality. Small. 2015;11(6):713-21.

37. Huang Y, Yu F, Park YS, Wang J, Shin MC, Chung HS, Yang VC. Co-administration of protein drugs with gold nanoparticles to enable percutaneous delivery. Biomaterials. 2010;31(34):9086-91.
38. Thanayutsiri T, Patrojanasophon P, Opanasopit P, Ngawhirunpat T, Plianwong S, Rojanarata T. Rapid synthesis of chitosan-capped gold nanoparticles for analytical application and facile recovery of gold from laboratory waste. Carbohydr Polym. 2020;250:116983.
39. Singpanna K, Pornpitchanarong C, Patrojanasophon P, Rojanarata T, Ngawhirunpat T, Li SK, Opanasopit P. Chitosan capped-gold nanoparticles as skin penetration enhancer for small molecules: A study in porcine skin. Int J Pharm. 2023;640:123034.
40. Singpanna K, Pornpitchanarong C, Patrojanasophon P, Rojanarata T, Ngawhirunpat T, Pamornpathomkul B, Opanasopit P. Gold nanoparticles for enhanced skin permeation of a protein drug. Nat Life Sci Commun. 2023; 22(4): e2023065.