



การศึกษาอนุภาคโคออร์ดิเนชันนาโนเมตรชนิดใหม่จากการรวมตัวกันเองของสารลดแรงตึงผิวและกาโดลิเนียมไอออนเพื่อทำให้เคอร์คูมินเสถียรในสารละลายบัฟเฟอร์

Study of Novel Self-Assembled Coordination Nanoparticles from Surfactants and Gadolinium ion to Stabilize Curcumin in Buffered Solution

ชลธิชา สาทับ¹, กมลวรรณ ธรรมเจริญ², ธวัชชัย ต้นทุลานี¹, สนอง เอกสิทธิ¹ และบุญยรัตน์ ธรรมพัฒนกิจ^{1*}
Chonticha Sahub¹, Gamolwan Tumcharern², Thawatchai Tuntulani¹, Sanong Ekgasit¹,
and Boosayarat Tomapatanaget^{1*}

¹ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ (นาโนเทค) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.)

* Correspondent author : tboosayarat@gmail.com

บทคัดย่อ

ในงานวิจัยครั้งนี้ได้รายงานการเตรียมอนุภาคโคออร์ดิเนชันนาโนชนิดใหม่จากการรวมตัวกันเองของสารลดแรงตึงผิว และกาโดลิเนียมไอออน เพื่อเพิ่มความเสถียรให้กับเคอร์คูมินในสารละลายบัฟเฟอร์ โดยลักษณะโครงสร้างของอนุภาคนาโนจากการเตรียมด้วยบัฟเฟอร์ที่ต่างกัน ได้แก่ HEPES, MOPS, Tris และ Phosphate และสารลดแรงตึงผิวที่ต่างกัน ได้แก่ SDS, CTAB และ Triton X-100 ซึ่งตรวจสอบด้วยเทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (TEM) และเอ็กซ์เรย์ดิฟแฟรคชัน (XRD) จากภาพถ่าย SEM และ TEM พบว่าอนุภาคนาโน $GdSH$ ที่เตรียมได้จาก Gd^{3+} , SDS และ HEPES จะมีลักษณะที่เป็นทรงกลมที่ดีที่สุด จากการวัดขนาดอนุภาคด้วยเทคนิค DLS อนุภาคนาโนจะมีขนาดประมาณ 140.65 นาโนเมตรอนุพันธ์เคอร์คูมินที่ถูกห่อหุ้มด้วยอนุภาคระดับนาโนถูกตรวจสอบด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโทรสโกปี ฟลูออเรสเซนซ์สเปกโทรสโกปี และอินฟราเรดสเปกโทรสโกปีจากนั้นศึกษาความเสถียรของเคอร์คูมินด้วยเทคนิคฟลูออเรสเซนซ์สเปกโทรสโกปีพบการลดลงของความเข้มของการคายพลังงาน (normalized fluorescence intensity) ของเคอร์คูมินในอนุภาคนาโนจะน้อยกว่าเคอร์คูมินที่ละลายในสารละลายบัฟเฟอร์ถึง 2 เท่าในช่วงเวลาเดียวกันจากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าอนุภาคนาโนช่วยเพิ่มความเสถียรให้กับเคอร์คูมินในสารละลายบัฟเฟอร์ ซึ่งการพัฒนาโดยใช้อนุภาคนาโนนี้จะเป็นประโยชน์ทางด้านชีวภาพต่อไปในอนาคต

Abstract

In this study, we have reported novel coordination nanoparticles prepared by self-assembly of surfactants and gadolinium ion (Gd^{3+}) to stabilize curcumin in buffer solution. Effects of various buffers including HEPES, MOPS, Tris and phosphate and various surfactants including SDS, CTAB and Triton X-100 towards the morphology and structural properties of the nanoparticles were investigated by FTIR spectroscopy, SEM, TEM and XRD techniques. From SEM and TEM images, the formation of coordination nanoparticles from Gd^{3+} , SDS and HEPES namely **GdSH** showed excellently uniform spherical nanoparticles. The particle size of **GdSH** nanoparticles measured by DLS technique is approximately 140.65 nm. Moreover, the encapsulation of curcumin in self-assembled coordination nanoparticles were prepared and then characterized by UV-visible, fluorescence spectrophotometry and infrared spectroscopy. The stability of curcumin was also examined by fluorescence spectrophotometry and the result showed that the decrease of the normalized fluorescence intensity of curcumin incorporated in coordination nanoparticles was less 2-folds than that of dissolved in buffer solution at the same time. These results showed that the self-assembled coordination nanoparticles offered promising results in improving the stability of curcumin in buffer solution. Finally, this study would be beneficial to further development of stability of curcumin for biological tasks.

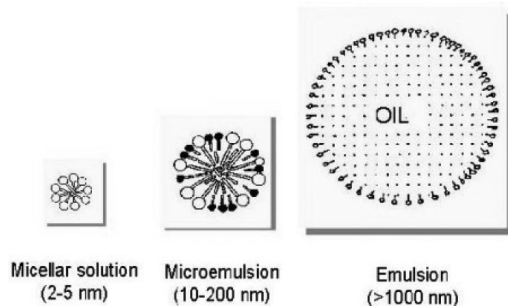
คำสำคัญ : การรวมตัวกันเอง, โคออร์ดิเนชันนาโน, กาโดลิเนียมไอออน, สารลดแรงตึงผิว, เคอร์คูมิน

Keywords : Self-assembly, Coordination nanoparticles, Gadolinium ion, Surfactant, Curcumin

1. บทนำ

อนุภาคนาโนถูกนำมาประยุกต์ใช้ในหลากหลายด้าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งทางการแพทย์ ซึ่งใช้อนุภาคนาโนเป็นตัวขนส่งยาให้เข้าสู่อวัยวะเป้าหมาย การเตรียมอนุภาคนาโนจะอาศัยกระบวนการรวมตัวกันเอง (self-assembly) ของโมเลกุลต่างๆ ให้กลายเป็นโครงสร้างที่มีขนาดใหญ่ตามหลักการของเคมีซูพราโมเลกุล(1,2) วิธีที่นิยมในการเตรียมอนุภาคนาโนในรูปแบบของเหลว ได้แก่ การเตรียมอนุภาคนาโนด้วยคอลลอยด์แบบไมโครอิมัลชัน (microemulsion) ซึ่งเป็นการเตรียมอนุภาคนาโนในรูปแบบของเหลวจากสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ในวัฏภาคน้ำ (water phase) และวัฏภาคน้ำมัน (oil phase) ที่ต้องเติมสารลดแรงตึงผิวร่วม (cosurfactant) ลงไปด้วย เพื่อเพิ่มเสถียรภาพให้ระบบโดยตัวสารลดแรงตึงผิวร่วมจะเข้าไปแทรกอยู่ระหว่างที่ว่างของสารลดแรงตึงผิวและช่วยลดแรงตึงผิวระหว่างโมเลกุลน้ำและน้ำมัน ส่งผลให้อนุภาคที่เตรียมได้มีขนาดไม่ใหญ่หรือเล็กจนเกินไป

โดยอนุภาคนคอลลอยด์สามารถเตรียมได้ทั้งแบบปกติที่หันด้านมีขั้วออกด้านนอก และแบบกลับด้าน (reverse emulsion) ที่หันด้านมีขั้วเข้าด้านในซึ่งขนาดของไมโครอิมัลชันนั้นอยู่ระหว่างไมเซล และแมโครอิมัลชัน (หรืออิมัลชัน) ดังแสดงในรูปที่ 1 (3) อนุภาคจากการเตรียมด้วยวิธีไมโครอิมัลชันนั้นเตรียมได้ง่าย ราคาไม่แพง แต่ในขั้นตอนการเตรียมต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นอันตรายต่อสิ่งมีชีวิตและสิ่งแวดล้อม



รูปที่ 1. โครงสร้างและขนาดของคอลลอยด์ประเภทไมเซล ไมโครอิมัลชัน และแมโครอิมัลชัน(3)

จากงานวิจัยของ Xiong และ Rill (2,4) ได้เตรียมอนุภาคนาโนโดยใช้แลนทาไนด์และสารลดแรงตึงผิวด้วยระบบ reverse micelle โดยใช้ไขมันและตัวทำละลายอินทรีย์ในการเตรียม แต่งานวิจัยของ Nishiyabu (5) ได้เตรียมอนุภาคนาโนโดยใช้แลนทาไนด์กับนิวคลีโอไทด์ในระบบ HEPES buffer pH 7.4 ซึ่งเป็นสภาวะที่เหมาะสมในการศึกษาในระบบของสิ่งมีชีวิต โดยพบว่ากาโดลิเนียมจะเข้าจับกับส่วนที่เป็นประจุลบของฟอสเฟต และไนโตรเจนอะตอมตำแหน่งที่ 7 ของ 5' AMP นิวคลีโอไทด์ ซึ่งได้นำมาประยุกต์ใช้ห่อหุ้มสีย้อม เพื่อใช้ย้อมสีเซลล์หรือเนื้อเยื่อต่างๆ และจากงานวิจัยของ Kulchart (6) ได้ใช้โคออร์ดิเนชันนาโนที่เตรียมได้จากกาโดลิเนียมและ AMP มาห่อหุ้มอนุพันธ์ฟลูออเรสซิน เพื่อช่วยให้ฟลูออเรสซินโบโรนิคแอซิดมีความเสถียรในสารละลายบัฟเฟอร์และใช้เป็นตัวตรวจจับไซยาไนด์ในสารละลายบัฟเฟอร์

เป็นที่ทราบกันดีว่า ตัวนำส่งยาจากสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ อนุภาคนาโน แม้กระทั่งคอลลอยด์ที่มีขนาดประมาณ 10-200 nm สามารถเคลื่อนที่ผ่านรูรั่วที่มีเฉพาะบริเวณเส้นเลือดที่ติดกับเนื้อเยื่อของเซลล์มะเร็งเท่านั้น หลักการดังกล่าวมีชื่อว่า enhancing permeability และ retention effect (EPR) (7-9) ดังนั้นการเตรียมอนุภาคนาโนที่มีขนาดเหมาะสมและมีความเป็นพิษกับเซลล์มะเร็งจะสามารถเคลื่อนที่ไปยังเซลล์มะเร็ง โดยไม่เข้าสู่เซลล์ปกติ ส่งผลให้อนุภาคนาโนสามารถทำงานได้จำเพาะเจาะจงที่เซลล์มะเร็งเท่านั้น

เคอร์คูมินเป็นสารสีเหลืองที่สกัดได้จากเหง้าขมิ้นชัน (*Curcuma longa* Linn.) ได้นำมาใช้กันอย่างกว้างขวางทั้งทางด้านยา อาหาร และเครื่องสำอาง จากการวิจัยหลายงานพบว่าเคอร์คูมินมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ต้านมะเร็ง และฤทธิ์ในการป้องกันสมองเสื่อม (10-12) ซึ่งได้มีผู้สนใจนำเคอร์คูมินไปศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งหลากหลายชนิด โดยพบว่า ในการศึกษา *in vitro* จะยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate carcinoma, DU145) มะเร็งปอด (lung carcinoma, A549) และมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon

carcinoma, HT29) มีค่า IC_{50} ประมาณ 10-75 μ M (13, 14) แต่ในการศึกษา *in vivo* พบว่าเคอร์คูมินมีฤทธิ์ทางคลินิกที่ต่ำ เนื่องจากการละลายน้ำที่ต่ำและไม่เสถียรเมื่ออยู่ในน้ำ โดยมีกลไกการเสื่อมสภาพเป็นครั้งหนึ่งในช่วงเวลา ($t_{1/2}$) ที่น้อยกว่า 10 นาที ในสารละลาย phosphate buffered saline (PBS) ที่ pH 7.2 (15) จึงมีการศึกษาวิจัยการพัฒนาความสามารถในการละลายและความเสถียรของเคอร์คูมินโดยใช้ พอลิเมอร์ โพลีไซยาน หรืออนุภาคนาโน (16, 17) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเคอร์คูมินในการทดลองกับสิ่งมีชีวิตให้ดีขึ้น

ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะเตรียมอนุภาคนาโนชนิดใหม่จากกระบวนการรวมตัวกันเองของโลหะกาโดลิเนียมและสารลดแรงตึงผิว ในสารละลายบัฟเฟอร์ HEPES pH 7.4 ซึ่งเป็นสารที่ไม่เป็นอันตรายต่อสิ่งแวดล้อม อีกทั้งเป็นบัฟเฟอร์ที่นิยมใช้ในหน่วยวิจัยเกี่ยวกับการเพาะเลี้ยงเซลล์ เพราะมีค่า pH ที่ใกล้เคียงกับร่างกายมนุษย์ (ประมาณ 7.4-7.5) และมีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี รวมทั้งไม่มีผลข้างเคียงกับเซลล์ที่ศึกษาอีกด้วย (18-20) อีกทั้งมีรายงานวิจัยที่ใช้สารละลาย HEPES บัฟเฟอร์เป็นตัวรีดิคัล เพื่อเตรียมอนุภาคนาโนจากทองและเงิน (5, 21, 22) แสดงว่า HEPES เป็นสารที่ช่วยทำให้เกิดอนุภาคนาโนขึ้นได้โดยผู้วิจัยได้สนใจการเตรียมอนุภาคนาโนจากโลหะกลุ่มแลนทาไนด์คือกาโดลิเนียม เนื่องจากมีเลขโคออร์ดิเนชันสูง จึงมีความสามารถในการปรับเปลี่ยนโครงสร้างให้เข้ากับโมเลกุลต่างๆ ได้ดี น่าจะสามารถปรับเปลี่ยนโมเลกุลให้เข้ากับสารลดแรงตึงผิวและกลุ่มของเคอร์คูมินได้ (5) อีกทั้งกาโดลิเนียมยังเป็นโลหะที่มีความเป็นพิษต่ำ ดังเห็นได้จากการใช้ประโยชน์จากกาโดลิเนียมเป็นสารทึบรังสี (contrast agent) ในการถ่ายภาพ MRI ของสมอง หัวใจ หรือ อวัยวะที่สำคัญของมนุษย์ และเลือกใช้สารลดแรงตึงผิวชนิด SDS เนื่องจากมีราคาถูก และนิยมใช้ในการเตรียมอนุภาคนาโน อีกทั้งไม่เป็นพิษต่อเซลล์เมื่อใช้ในปริมาณที่ต่ำกว่า 2 mg/mL (23, 24) นอกจากนี้ยังคาดหวังว่า HEPES จะมีส่วนช่วยทำให้เกิดอนุภาคนาโนโดยทำงานคล้ายกับสารลดแรงตึงผิวร่วม เกิดเป็นอนุภาคนาโนที่มีขนาดเหมาะสมได้ จากนั้นอนุภาคนาโนจะถูก

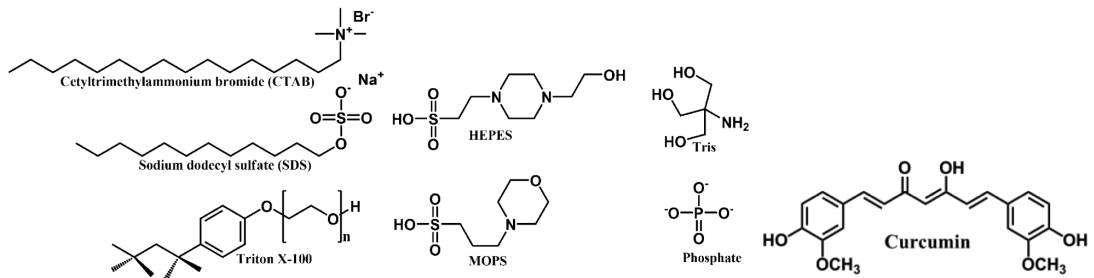
ประยุกต์ใช้ในการเพิ่มความเสถียรของอนุพันธ์เคอร์คูมิน เพื่อขนส่งอนุพันธ์เคอร์คูมินให้เข้าสู่เซลล์มะเร็ง เป้าหมายก่อนการสลายตัวของเคอร์คูมิน และยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อไป

2. สารเคมีและวิธีดำเนินการวิจัย

Gadolinium nitrate hexahydrate ($Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$), Sodium dodecyl sulfate (SDS), Cetrimonium bromide (CTAB), Triton X-100, 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethane-sulfonic acid (HEPES), 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS), tris(hydro-xymethyl) aminomethane (Tris) และ Phosphate จากบริษัท Merck, Fluka และ Aldrich และผงเคอร์คูมิน (Curcumin; Cur) ได้จาก

บริษัท THAI-CHINAFLAVORS& FRAGRANCES INDUSTRY CO., LTD.

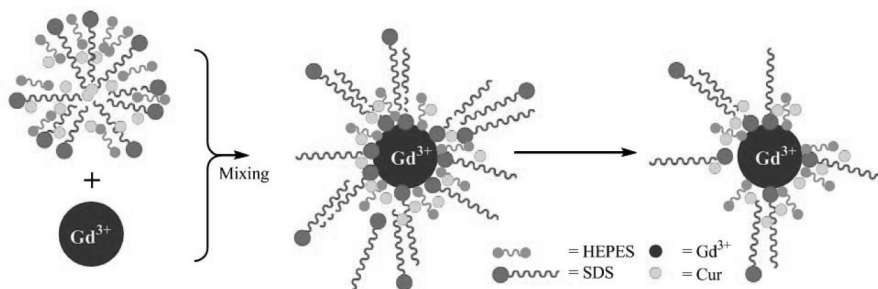
อนุภาคโคออร์ดิเนชันนาโน เตรียมโดยละลาย สารลดแรงตึงผิว Sodiumdodecylsulfate(SDS) ใน สารละลาย HEPES บัฟเฟอร์ pH 7.4 จากนั้นเติม สารละลายกาโดลิเนียม($Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$) ในตัวทำละลาย DMSO ลงไป แล้วค่อนข้างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้อง เป็น เวลา 3 ชั่วโมง และเก็บส่วนของอนุภาคนาโนด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 10,000 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 10 นาที จากนั้นล้างตะกอนที่ได้ด้วยน้ำมีลลิคว และปั่นเหวี่ยง ที่ความเร็วเท่าเดิม ทำซ้ำอีกสองรอบ จะได้ตะกอนสีขาว และนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ต่อไป โดยสารลดแรงตึงผิวอีก 2 ชนิด ได้แก่ Cetrimonium bromide (CTAB) และ Triton X-100 รวมทั้งบัฟเฟอร์อีก 3 ชนิด ได้แก่ MOPS, Tris และ Phosphate ก็สามารถเตรียมได้ด้วยวิธีเดียวกันซึ่งลักษณะ โครงสร้างของสารทั้งหมด แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2. ลักษณะโครงสร้างของสารลดแรงตึงผิว บัฟเฟอร์ และเคอร์คูมิน

การเตรียมอนุภาคนาโนที่ห่อหุ้มเคอร์คูมิน เตรียมโดยเติมสารละลายเคอร์คูมินใน DMSO ลงในสารลดแรงตึงผิวที่ละลายใน HEPES บัฟเฟอร์ pH 7.4 จากนั้นเติมสารละลายกาโดลิเนียมลงไป แล้วค่อนข้างต่อเนื่องที่

อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นเก็บเอาตะกอนของอนุภาคนาโน และล้างสารลดแรงตึงผิวและเคอร์คูมินที่เหลือด้วยน้ำมีลลิควตามวิธีข้างต้น



รูปที่ 3. การเกิดขั้นต้นตอนการเตรียมอนุภาคนาโน GdSH-Cur

ขั้นตอนการเตรียมอนุภาคนาโนได้คาดการณ์ตามรายงานวิจัยของ Tran และ Xiong (1, 2) โดยอนุภาคที่เตรียมได้จะประกอบไปด้วยกาโดลิเนียมไอออนเป็นแกนกลางที่ถูกล้อมรอบด้วยโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิวและบัฟเฟอร์ ซึ่งมีเคอร์คูมินแทรกอยู่ภายใน ดังรูปที่ 3

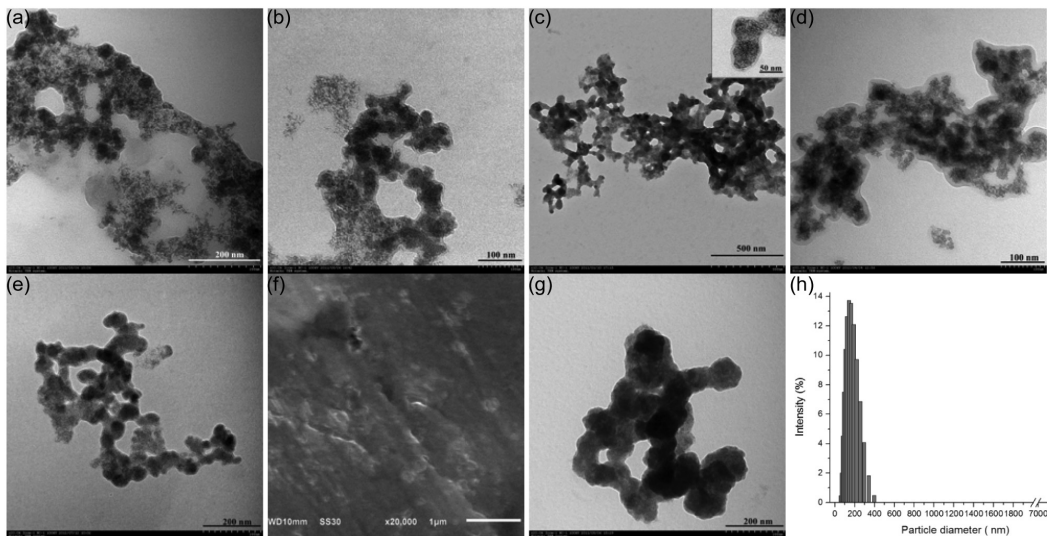
พิสูจน์เอกลักษณ์ของอนุภาคนาโนที่มีและไม่มีเคอร์คูมินอยู่ภายในด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscopy, SEM; JEOL JSM-6510A) กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (Transmission electron microscopy, TEM; JEOL JEM 2010) วัดขนาดของอนุภาคนาโนจำนวน 200 อนุภาคจากภาพถ่าย TEM โดยใช้โปรแกรม Scion Image จากบริษัท Scion Corporation และเครื่องมือวัดขนาดอนุภาคด้วยเทคนิคการกระเจิงของแสง (Dynamic Light Scattering, DLS; Malvern Zetasizer) วิเคราะห์ห่มุมฟังก์ชันของอนุภาคนาโนและเคอร์คูมินด้วยอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR; Nicolet 6700 FT-IR) ศึกษาความเสถียรของเคอร์คูมินในอนุภาคนาโนด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโทรสโกปี (UV-visible spectroscopy; Varian Cary 50) และฟลูออเรสเซนซ์

สเปกโทรสโกปี (Fluorescence spectroscopy; Varian spectrofluorometer)

3. ผลการวิจัยและอภิปราย

3.1 การพิสูจน์เอกลักษณ์ของอนุภาคโคออร์ดิเนชันนาโน

ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยสนใจศึกษาผลของสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุต่างกันสามชนิด และสนใจศึกษาผลของบัฟเฟอร์ทั้งสี่ชนิดที่มีผลต่อขนาดของอนุภาคนาโนรูปที่ 4 (a-e) แสดง ภาพถ่าย TEM ของอนุภาคนาโน GdCH, GdTxH, GdSH, GdSM และ GdST ตามลำดับ และ ภาพที่ 4 (f) แสดง ภาพถ่าย SEM ของ GdSP พบว่า GdSH (4c) จะแสดงลักษณะอนุภาคโครงตาข่ายที่เป็นทรงกลมที่ดีที่สุด โดยอนุภาคขนาดใหญ่เกิดขึ้นจากอนุภาคนาโนขนาดเล็กๆ มารวมตัวกัน คล้ายกับการรวมตัวของเลนทาไนด์ออกไซด์ที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งได้มีรายงานจากงานวิจัยของ Holzinger และ Kickelbick(25) ส่งผลให้ภาพที่ถ่ายได้จะเห็นเป็นการรวมตัวกันของอนุภาคเล็กๆ หลายอนุภาค



รูปที่ 4. ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่านของอนุภาคนาโน GdCH (a), GdTxH (b), GdSH CNPs (c), GdSM (d), GdST (e), GdSH-Cur (f) และภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดของอนุภาคนาโน GdSP (g) และการกระจายขนาดอนุภาคของ GdSH วัดด้วยเทคนิค DLS (h)

การวัดขนาดของอนุภาคนาโนแต่ละอนุภาค จากภาพถ่าย TEM และจากเทคนิคการกระเจิงของแสง (DLS) ดังสรุปในตารางที่ 1 พบว่าขนาดอนุภาคที่ได้จากเทคนิค DLS จะมีขนาดใหญ่กว่าการวัดด้วย TEM เนื่องจากเทคนิค DLS เป็นเทคนิคที่วัดขนาดอนุภาคในรูปของสารละลายส่งผลให้โมเลกุลของน้ำเข้าไปแทรกภายในอนุภาคนาโนได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งตำแหน่งที่มีโมเลกุลของ HEPES บัฟเฟอร์ที่สามารถละลายน้ำได้ดี เกาะอยู่จะมีโมเลกุลน้ำเข้าไปแทรกได้มากขึ้น แต่ในกรณีของภาพถ่ายจาก TEM เป็นการวัดขนาดของอนุภาคในสถานะที่เป็นของแข็งดังนั้นอนุภาคนาโนแต่ละอนุภาค จึงมีขนาดที่เล็กกว่าการวัดด้วย DLS(26) จากผลการเปรียบเทียบขนาดอนุภาคนาโนโดยใช้สารลดแรงตึงผิว ที่มีประจุต่างกัน พบว่าอนุภาคนาโนที่เตรียมจากสารลดแรงตึงผิวชนิด SDS มีขนาดอนุภาคนาโนใหญ่กว่าอนุภาค

นาโนที่เตรียมจาก Triton X-100 และ CTAB ซึ่งมีประจุเป็นลบ กลาง และ บวก ตามลำดับ โดยเหตุผลของขนาดอนุภาคที่แตกต่างกันอาจจะเกิดจากลักษณะของประจุที่แตกต่างกันของสารลดแรงตึงผิว ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า โลหะที่มีประจุบวกจะสามารถจับกับสารที่มีประจุเป็นลบได้ดีกว่าสารที่ไม่มีประจุ และที่มีประจุเป็นบวก ดังนั้นจึงคาดการณ์ได้ว่ากาโดลิเนียมที่มีประจุบวก (Gd³⁺) สามารถจับกับสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุเป็นลบ (SDS) ได้ดีที่สุด และส่งผลให้มีขนาดของอนุภาคใหญ่ที่สุดอีกด้วย โดยขนาดอนุภาคเฉลี่ยของ GdSH เท่ากับ 140.65 nm โดยการกระจายของขนาดอนุภาคแสดงดังรูปที่ 4(h) นอกจากนี้พบว่าอนุภาคนาโนที่มีโมเลกุลของเคอร์คูมิน อยู่ใน (GdSH-Cur) จะมีขนาดเพิ่มขึ้นเป็น 157.67 nm ลักษณะโครงสร้างแสดงดังภาพถ่าย TEM ที่ 4(g)

ตารางที่ 1. ระบุองค์ประกอบและขนาดอนุภาคเฉลี่ยของอนุภาคโคออร์ดิเนชันนาโน เตรียม ณ อุณหภูมิห้อง

ชื่อตัวอย่าง	สารลดแรงตึงผิว	บัฟเฟอร์	ขนาดอนุภาคเฉลี่ยจาก TEM (nm)	ขนาดอนุภาคเฉลี่ยจาก DLS (nm)
GdCH	CTAB	HEPES	36±10	92.08
GdT _x H	Triton X-100	HEPES	32±11	115.65
GdSH	SDS	HEPES	65±13	140.65
GdSM	SDS	MOPS	62±16	160.83
GdST	SDS	Tris	50±8	222.60
GdSP	SDS	Phosphate	ไม่สามารถวิเคราะห์ได้	598.10
GdSH-Cur	SDS	HEPES	71±15	157.67

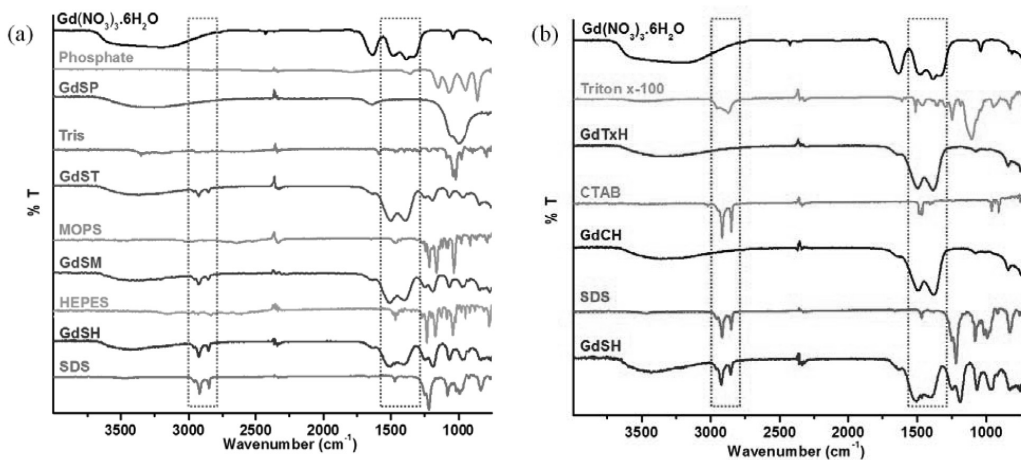
แต่ในกรณีการศึกษาผลของบัฟเฟอร์ จะเห็นว่าจากการวัดขนาดอนุภาคด้วยภาพถ่าย TEM อนุภาคนาโนจากบัฟเฟอร์ HEPES มีขนาดใกล้เคียงกับอนุภาคนาโนที่เตรียมจาก MOPS และใหญ่กว่าที่เตรียมจาก Tris เล็กน้อย แต่ในกรณีของ Phosphate บัฟเฟอร์ไม่สามารถตรวจพบอนุภาคนาโนได้ และในขณะเดียวกันจากเทคนิค DLS จะพบว่า อนุภาคนาโนจาก HEPES บัฟเฟอร์จะมีขนาดเล็กที่สุด และเพิ่มขึ้นจาก MOPS, Tris และ Phosphate บัฟเฟอร์ ตามลำดับ แสดงว่าโมเลกุลของ

HEPES เข้าไปจับกับกาโดลิเนียมไอออนได้ดี โดยคาดว่า HEPES จะเข้าไปแทรกอยู่ระหว่างโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิว SDS คล้ายกับการเกิดอนุภาคนาโนที่เตรียมด้วยวิธีไมโครอิมัลชัน(3) ส่งผลให้ตัวสารลดแรงตึงผิวไม่เกาะกันแน่นจนเกินไป ดังนั้นอนุภาคที่เตรียมได้จึงมีขนาดเล็ก

ในกรณีของบัฟเฟอร์ชนิด MOPS และ Tris จะเห็นว่าอนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น เป็นไปได้ว่าโมเลกุลของ MOPS และ Tris จับกับกาโดลิเนียมได้น้อยจึงเข้าแทรกระหว่างโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิวน้อยลงจึงมี

จำนวนโมเลกุล SDS อยู่ติดกันมากขึ้น ส่งผลให้โมเลกุลมีขนาดใหญ่ขึ้นและในกรณี Phosphate บัฟเฟอร์ พบว่าอนุภาคที่เตรียมได้จะมีขนาดใหญ่ที่สุดและจากผลของการวิเคราะห์ด้วยเทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (FT-IR) ดังรูปที่ 5(a) พบว่าอนุภาค GdSP จะไม่ปรากฏพีกที่สำคัญที่ตำแหน่ง 1310-1590 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีกของการเกิดคาร์บอนเตตจากการทำปฏิกิริยาของออกไซด์แลนทาไนด์กับคาร์บอนไดออกไซด์ภายใต้สภาวะปกติ (27) ดังนั้นจึงคาดการณ์ได้ว่าอนุภากดังกล่าวไม่มีส่วนของกาโดลิเนียมไอออนอยู่ในอีกทั้งไม่ปรากฏพีกที่สำคัญของ SDS

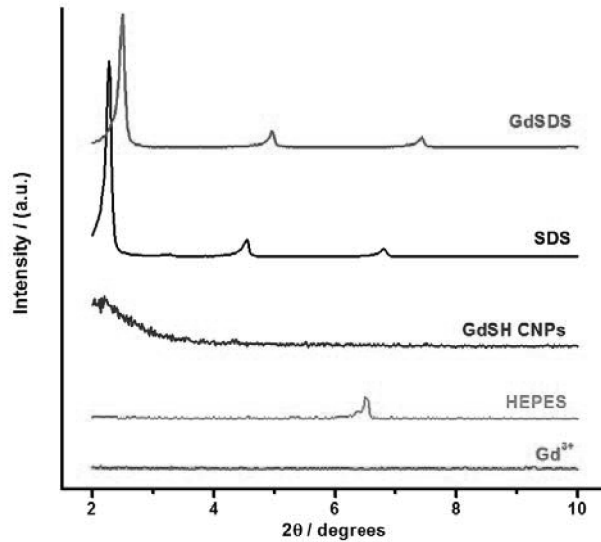
ที่ตำแหน่ง 2800-3000 cm^{-1} แต่ปรากฏพีกที่ใกล้เคียงกับตำแหน่งของ Phosphate บริสุทธิ์ในช่วง 880-1140 cm^{-1} เป็นไปได้ว่า Phosphate บัฟเฟอร์ไม่เข้าไปมีส่วนช่วยในการเกิดอนุภาคนาโนระหว่างกาโดลิเนียมกับ SDS แต่จับกันเองเป็นอนุภาคขนาดใหญ่ แต่ในกรณีบัฟเฟอร์ชนิดอื่นจะปรากฏพีกที่สำคัญของ SDS ที่ตำแหน่งเลขคลื่น 2800-3000 cm^{-1} ดังรูป 5(a) แสดงว่าบัฟเฟอร์ HEPES, MOPS และ Tris สามารถช่วยทำให้เกิดอนุภาคนาโนได้จากกาโดลิเนียมและสารลดแรงตึงผิว



รูปที่ 5. อินฟราเรดสเปกตรัมของบัฟเฟอร์เปรียบเทียบกับอนุภาคนาโนที่เตรียมจากบัฟเฟอร์ชนิดต่างๆ โดยใช้สารลดแรงตึงผิวชนิด SDS(a) และ อินฟราเรดสเปกตรัมของสารลดแรงตึงผิวเปรียบเทียบกับอนุภาคนาโนที่เตรียมจากสารลดแรงตึงผิวชนิดต่างๆ ในระบบ HEPES บัฟเฟอร์ (b)

รูปที่ 5(b) แสดงอินฟราเรดสเปกตรัมของสารตั้งต้นของกาโดลิเนียมไอออนและสารลดแรงตึงผิวแต่ละชนิดเปรียบเทียบกับอนุภาคนาโนที่เตรียมจากสารลดแรงตึงผิวชนิดต่างๆ จะเห็นว่าพีก CH-transmission ที่ตำแหน่งเลขคลื่น 2800-3000 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีกเอกลักษณ์ของสารลดแรงตึงผิวบริสุทธิ์จะปรากฏเฉพาะในอนุภาคนาโนจาก SDS หรือ GdSH เท่านั้น ยิ่งไปกว่านั้น ตำแหน่งพีกของหมู่ $-\text{SO}_3^-$ ของ SDS เมื่อเตรียมเป็นอนุภาคนาโนแล้วจะมีการเลื่อนตำแหน่งจากเลขคลื่น 1219, 1081 และ

994 ไปยัง 1189, 1067 และ 974 cm^{-1} ตามลำดับ แสดงว่า SDS น่าจะใช้ตำแหน่ง $-\text{SO}_3^-$ เกิดอันตรกิริยากับกาโดลิเนียมไอออน (4, 23) และเมื่อพิจารณาตำแหน่งเลขคลื่นที่ 1635 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีกเอกลักษณ์ของ $-\text{NO}_3$ ของสารตั้งต้นนั้นจะไม่ปรากฏในส่วนของผลิตภัณฑ์ แสดงให้เห็นว่ากาโดลิเนียมไอออนสามารถจับกับสารลดแรงตึงผิวทั้งสามชนิดได้จริงแต่จะเกิดอันตรกิริยากับสารลดแรงตึงผิวชนิด SDS ได้มากที่สุด



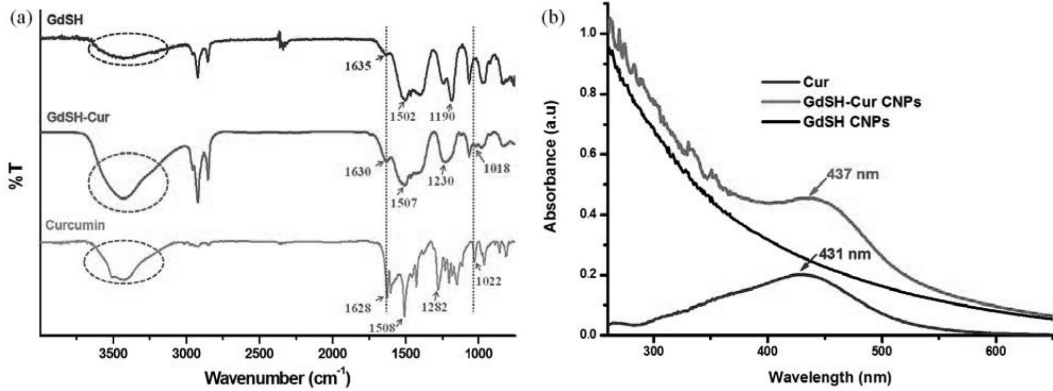
รูปที่ 6. แสดงรูปแบบ XRD ของ GdSDS, SDS, GdSH, HEPES และ $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O(Gd^{3+})$

เพื่อยืนยันว่าอนุภาคที่เตรียมได้เป็นอนุภาคนาโนจริง จึงได้พิสูจน์เอกลักษณ์ของอนุภาคนาโน GdSH ที่เตรียมในระบบ HEPES บัฟเฟอร์ ด้วยเทคนิค X-ray diffraction เปรียบเทียบกับตะกอนของ GdSDS ที่เตรียมจาก Gd^{3+} และ SDS ในน้ำมีลลิคว จากรูปที่ 6 จะปรากฏพีคที่ 2θ ที่ตำแหน่ง 2.28, 4.54, และ 6.82 สำหรับ SDS และ 2θ ที่ตำแหน่ง 2.50, 4.96, และ 7.43 สำหรับ GdSDS ซึ่งแสดงให้เห็นลักษณะของการจัดเรียงผลึกแบบ lamellar ของตะกอน GdSDS (28, 29) แต่ในกรณีของ GdSH จะไม่ปรากฏพีค ณ ตำแหน่งดังกล่าว แสดงให้เห็นว่า GdSH มีความเป็นผลึกต่ำ ซึ่งอาจเกิดจากการรวมตัวของผลึกเล็กๆ ของอนุภาคโคออร์ดิเนชันนาโน (4) จากผลการทดลองจึงสามารถสรุปได้ว่า HEPES บัฟเฟอร์มีส่วนช่วยให้เกิดอนุภาคนาโนอีกทั้งอนุภาคที่เตรียมได้มีขนาดเล็กที่สุด และเป็นบัฟเฟอร์ที่นิยมใช้ในการทดลองเกี่ยวกับสิ่งมีชีวิต ดังนั้นจึงเลือกอนุภาคนาโนที่เตรียมจากกาโด

ลิเนียมและสารลดแรงตึงผิวชนิด SDS ในระบบ HEPES บัฟเฟอร์ เพื่อนำไปศึกษาต่อไป

3.2 ความเสถียรของเคอร์คูมินใน GdSH-Cur โคออร์ดิเนชันนาโน

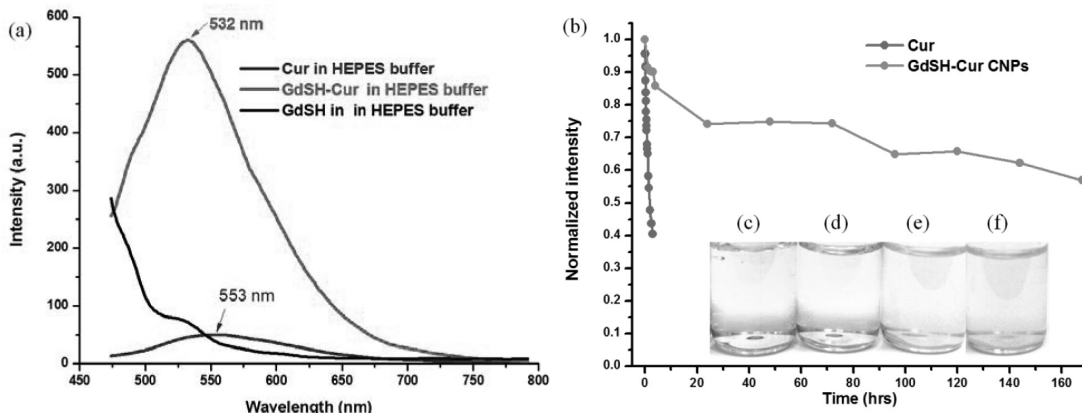
เคอร์คูมินที่ถูกห่อหุ้มด้วยอนุภาคนาโนถูกวิเคราะห์ด้วยเทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี จากสเปกตรานรูปที่ 7(a) ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบระหว่างเคอร์คูมินอนุภาคนาโน GdSH และอนุภาคนาโน GdSH-Cur ที่มีเคอร์คูมินอยู่ภายใน พบว่าสเปกตรานของ GdSH-Cur มีลักษณะคล้ายกับการผสมกันของสเปกตรานสารตั้งต้น GdSH และเคอร์คูมิน โดยมีความกว้างของพีคเพิ่มขึ้นที่ประมาณเลขคลื่น $3000-3750\text{ cm}^{-1}$ และ $1628-1340\text{ cm}^{-1}$ อีกทั้งยังพบการเลื่อนตำแหน่งเลขคลื่นเล็กน้อยของเคอร์คูมินจากเลขคลื่น 1628, 1508 และ 1022 cm^{-1} ไปยัง 1630, 1507 และ 1018 cm^{-1} เป็นการยืนยันการมีเคอร์คูมินในอนุภาคนาโนและการเกิดอันตรกิริยาระหว่างเคอร์คูมินและอนุภาคนาโนจริง (30)



รูปที่ 7. อินฟราเรดสเปกตรา (a) และยูวี-วิซิเบิลสเปกตราของเคอร์คูมินเปรียบเทียบกับเคอร์คูมินที่อยู่ในอนุภาคนาโน (GdSH-Cur) และอนุภาคนาโน (GdSH) ในสารละลายบัฟเฟอร์ HEPES 0.1 M pH 7.4(b)

จากรูปที่ 7(b) แสดงยูวี-วิซิเบิลสเปกตราของ เคอร์คูมิน, GdSH และ GdSH-Cur ภายหลังกการเตรียมอนุภาคนาโนพบการเลื่อนตำแหน่งความยาวคลื่นการดูดกลืนแสงเล็กน้อยจาก 431 ไปยัง 437 nm อีกทั้งผลจากฟลูออเรสเซนซ์สเปกโทรสโกปีพบพิคการคายพลังงานของเคอร์คูมินที่มีการเลื่อนตำแหน่งความยาวคลื่นจาก 553 ไปยัง 532 nm ดังรูปที่ 8(a) ซึ่งให้เห็นว่าระบบสิ่งแวดล้อมของเคอร์คูมินมีการเปลี่ยนแปลง ภายหลังกการแทรกตัวภายในอนุภาคนาโน(8) นอกจากนี้ อนุภาคนาโนยังช่วยเพิ่มความเข้มแสงของเคอร์คูมินในสารละลายบัฟเฟอร์ HEPES pH 7.4 อีกด้วย ความเสถียรของเคอร์คูมินภายในอนุภาคนาโนถูกตรวจสอบด้วยเทคนิคฟลูออเรสเซนซ์สเปกโทสโกปีเช่นกัน โดยในรูปที่ 8(b) จะแสดงกราฟ Normalized fluorescence intensity ของเคอร์คูมินที่ละลายใน HEPES บัฟเฟอร์ เปรียบเทียบกับเคอร์คูมินที่อยู่ในอนุภาคนาโนพบว่าเคอร์คูมินที่ละลายใน HEPES บัฟเฟอร์มี Normalized fluorescence intensity ลดลงอย่างรวดเร็ว โดยน้อยกว่าครึ่งหนึ่งภายใน

เวลา 2 ชั่วโมง แต่เคอร์คูมินที่อยู่ในอนุภาคนาโนจะค่อยๆ ลดลงอย่างช้าๆ โดย Normalized intensity ของเคอร์คูมินที่ละลายใน HEPES บัฟเฟอร์จะลดลงรวดเร็วกว่าเคอร์คูมินที่อยู่ในอนุภาคนาโนถึง 2 เท่า เมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมง และภายใน 7 วันนั้น Normalized intensity ของเคอร์คูมินที่อยู่ในอนุภาคนาโนยังมีค่ามากกว่าครึ่งหนึ่ง ซึ่งสามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงด้วยตาเปล่า ดังรูปที่ 8 (c-f) สีของละลายเคอร์คูมินในสารละลาย HEPES บัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่ไม่ได้เตรียมเป็นอนุภาคนาโน ณ เวลา 1 นาที และ 4 ชั่วโมงและเตรียมเป็นอนุภาคนาโน ณ เวลา 1 นาที และ 7 วัน ตามลำดับ พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 4 ชั่วโมง สารละลายเคอร์คูมินที่ไม่ถูกห่อหุ้มด้วยอนุภาคนาโนมีการเปลี่ยนแปลงสีของสารละลายอย่างรวดเร็ว จากสีเหลืองเป็นใสไม่มีสี แต่ในกรณีของเคอร์คูมินที่อยู่ในอนุภาคนาโนยังคงให้สีเหลืองของเคอร์คูมินแม้เวลาผ่านไป 7 วันจากการทดลองจึงสรุปได้ว่าอนุภาคนาโนจากกาโดลิเนียมและ SDS สามารถทำให้เคอร์คูมินเสถียรได้ในสารละลาย HEPES บัฟเฟอร์



รูปที่ 8. ฟลูออเรสเซนซ์สเปกตรัมของเคอร์คูมินเปรียบเทียบกับเคอร์คูมินที่อยู่ภายในอนุภาคนาโน (GdSH-Cur) และอนุภาคนาโน (GdSH) ในสารละลายบัฟเฟอร์ HEPES 0.1 M pH 7.4 (λ_{ex} ที่ 445 nm) (a) Normalized fluorescence intensity ณ λ_{em} เท่ากับ 553 และ 532 nm ของเคอร์คูมินและอนุภาค GdSH-Cur (λ_{ex} ที่ 445 nm) (b) และสีของเคอร์คูมินในสารละลายบัฟเฟอร์ HEPES 0.1 M pH 7.4 ณ เวลา 1 นาที (c) และ 4 ชั่วโมง (d) และในอนุภาคนาโน ณ เวลา 1 นาที (e) และ 7 วัน (f)

4. สรุปผลการวิจัย

ในการทดลองครั้งนี้ คณะผู้วิจัยสามารถเตรียมอนุภาคนาโนชนิดใหม่ จากการรวมตัวกันเองของกาโดลิเนียมไอออน และสารลดแรงตึงผิว ในสารละลายบัฟเฟอร์ โดยพบว่าอนุภาคโคออร์ดิเนชันนาโนจากสารลดแรงตึงผิวจาก SDS และสารละลายบัฟเฟอร์ HEPES จะให้อนุภาคที่ดีที่สุด ที่มีขนาดประมาณ 140.65 nm และหลังจากการโคออร์ดิเนตกับเคอร์คูมิน อนุภาคนาโนจะมีขนาดเพิ่มขึ้นเป็น 157.67 nm โดยอนุภาคนาโนนี้สามารถช่วยเพิ่มความเข้มแสงของฟลูออเรสเซนซ์ และเพิ่มเสถียรให้กับเคอร์คูมินได้อีกด้วย งานวิจัยนี้อาจจะนำมาประยุกต์ใช้กับเคอร์คูมินในงานด้านการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ในอนาคต

5. กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุนวิจัย TRF&CHE (RSA5680015 และ RTA5380003) และโครงการในแผนพัฒนาจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ทุนจุฬา 100 ปี, CU56-AM02) และนางสาวชลธิชา

สาห์บ ได้รับการสนับสนุนจากโครงการส่งเสริมผู้มีความสามารถพิเศษทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี (พสวท.) ที่สนับสนุนทุนวิจัยตลอดการทำวิจัย

6. เอกสารอ้างอิง

- (1) Tran LD, Hoang NMT, Mai TT, Tran HV, Nguyen NT, Tran TD, et al. Nanosized magnetofluorescent Fe_3O_4 -curcumin conjugate for multimodal monitoring and drug targeting. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* 2010;371: 104-112.
- (2) Xiong LQ, Chen ZG, Yu MX, Li FY, Chun L, Huang CH. Synthesis, characterization, and in vivo targeted imaging of amine-functionalized rare-earth up-converting nanophosphors. *Biomaterials.* 2009;30: 5592-5600.
- (3) Patel MR, Patel RB, Parikh JR, Bhatt KK, Kundawala AJ. Microemulsions As novel drug delivery vehicle. [Internet] 2007. [update 2007 Sep 12; cited 2012 Dec 15]. Available from: <http://www>

- pharmainfo.net/reviews/microemulsions-novel-drug-delivery-vehicle.
- (4) Rill C, Matthias B, Bertagnolli H, Kickelbick G. Microemulsion approach to neodymium, europium, and ytterbium oxide/hydroxide colloids-effects of precursors and preparation parameters on particle size and crystallinity. *J. Colloid. Interf. Sci.* 2008;325: 179-186
 - (5) Nishiyabu R, Hashimoto N, Cho T, Watanabe K, Yasunaga T, Endo A, et al. Nanoparticles of adaptive supramolecular networks self-assembled from nucleotides and lanthanide ions. *J. Am. Chem. Soc.* 2009;131: 2151-2158.
 - (6) Kulchat S, Chaicham A, Ekgasit S, Tumchareng G, Tuntulani T, Tomapatanaet B. Self-assembled coordination nanoparticles from nucleotides and lanthanide ions with doped-boronic acid-fluorescein for detection of cyanide in the presence of Cu²⁺ in water. *Talanta* 2012;89: 264–269.
 - (7) Davis ME, Chen Z, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7: 771-782.
 - (8) Lee K, Lee H, Bae KH, Park TG. Heparin immobilized gold nanoparticles for targeted detection and apoptotic death of metastatic cancer cells. *Biomaterials.* 2010;31:6530-6536.
 - (9) Jugminder SC, Amiji MM. Cellular uptake and concentrations of tamoxifen upon administration in poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles. *AAPS. PharmSci.* 2003;5: 1-7.
 - (10) Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem. Pharmacol.* 2006;71: 1397-1421.
 - (11) Siwak DR, Shishodia S, Aggarwal BB, Kurzrock R. Curcumin-induced antiproliferative and proapoptotic effects in melanoma cells are associated with suppression of I κ B kinase and nuclear factor κ B activity and are independent of the B-Raf/mitogen-activated/ extracellular signal-regulated protein kinase pathway and the Akt pathway. *Cancer.* 2005;104: 879-890.
 - (12) Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Banerjee S, Newman RA, Bueso-Ramos CE, Price JE. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor- κ B pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin. Cancer Res.* 2005;11: 7490-7498.
 - (13) Bar-Sela G, Epelbaum R, Schaffer M. Curcumin as an anti-cancer agent: review of the gap between basic and clinical applications. *Curr. Med. Chem.* 2010;17: 190-197.
 - (14) Reuter S, Eifes S, Dicato M, Aggarwal BB, Diederich M. Modulation of antiapoptotic and survival pathways by curcumin as a strategy to induce apoptosis in cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* 2008;76: 1340-1351.
 - (15) Wang YJ, Pan MH, Cheng AL, Lin LI, Ho YS, Hsieh CY. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1997;15: 1867-1876.
 - (16) Tang H, Murphy CJ, Zhang B, Shen Y, Van-Kirk EA, Murdoch WJ, Radosz M. Curcumin polymers as anticancer conjugates. *Biomaterials.* 2010;31: 7139-7149.
 - (17) Anitha A, Maya S, Deepa N, Chennazhi KP, Nair SV, Tamura H, Jayakumar R. Efficient water soluble O-carboxymethyl chitosan nanocarrier for the delivery of curcumin to cancer cells. *Carbohydr. Poly* 2011;83: 452-461.
 - (18) Vasconcelos MTSD, Azenha MAGO, Lage OM. Electrochemical evidence of surfactant activity of

- the hepes pH buffer which may have implications on trace metal availability to cultures *in vitro*. Anal. Biochem. 1996;241: 248–253.
- (19) Stoll VS, Blanchard JS. Buffers: principles and practice. Methods Enzymol. 1990;182: 24–38.
- (20) Good NE, Izana, Connolly TN, Winter W, Winget GD. Hydrogenion buffers for biological research. Singh RMM. Biochemistry. 1966;5: 467-477.
- (21) Xie J, Lee JY, Wang DIC. Seedless, surfactantless, high-yield synthesis of branched gold nanocrystals in HEPES buffer solution. Chem. Mater. 2007;19: 2823-2830.
- (22) Chen R, Wu J, Li H, Cheng G, Lu Z, Che CM. Fabrication of gold nanoparticles with different morphologies in HEPES buffer. Rare Metals. 2010;29: 180-186.
- (23) Mehta SK, Chaudhary S, Gradzielski M. Time dependence of nucleation and growth of silver nanoparticles generated by sugar reduction in micellar media. J. Colloid. Interf. Sci. 2010;343: 447–453.
- (24) Van De Sandt JJM, Bos TA, Rutten AAJJL. Epidermal cell proliferation and terminal differentiation in skin organ culture after topical exposure to sodium dodecyl sulphate. In Vitro Cell. Dev. Biol.-Animal. 1995;31: 761-766.
- (25) Chhabra V, Pillai V, Mishra BK, Morrone A, Shah DO. Synthesis, characterization, and properties of microemulsion-mediated nanophase TiO₂ particles. Langmuir. 1995;11: 3307-3311.
- (26) Cui Y, Dong H, Cai X, Wang D, Li Y. Mesoporous silica nanoparticles capped with disulfide-linked PEG gatekeepers for glutathione-mediated controlled release. ACS. Appl. Mater. Interfaces. 2012;4: 3177-3183.
- (27) Adachi GY, Imanaka N. The binary rare earth oxides. Chem. Rev. 1998;98: 1479–1514.
- (28) Ghesti GF, de Macedo JL, Parente VCI, Dias JA, Dias SCL. Synthesis, characterization and reactivity of Lewis acid/surfactant cerium trisdodecylsulfate catalyst for transesterification and esterification reactions, Appl. Catal. 2009;355: 139-147.
- (29) Binnemans K, Jongen L, Gorller-Walrand C, D'Olieslager W, Hinz D, Meyer G. Lanthanide(III) dodecanoates: structure, thermal behaviour, and ion-size effects on the mesomorphism. Eur. J. Inorg. Chem. 2000;7: 1429-1436.
- (30) Yallapua MM, Jaggi M, Chauhana SC. β -Cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells. Colloids Surf B. 2010;79: 113-125.