

บทคัดย่อ

การป้องกันการอักเสบเรื้อรังในลำไส้ใหญ่จะช่วยลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ การศึกษาก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่าสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลจากข้าวกล้องมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน และฤทธิ์ด้านการอักเสบที่ดี งานวิจัยนี้จึงศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบผ่านการยับยั้งการผลิตไนตริกออกไซด์และเอนไซม์ไนตริกออกไซด์ซินเทสจากข้าวกล้อง ข้าวกล้องต่อและข้าวกล้องผั่วนั้นจึงพัฒนาระบบนำส่งสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลจากข้าวกล้องสู่ลำไส้ใหญ่ การเตรียมสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลด้วยเทคนิคการสกัดด้วยคาร์บอนไดออกไซด์วิกฤตยิ่งยวดที่ความดัน 450 bar และอุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสให้ปริมาณสารสกัดสูงสุด สารสกัดแกมมา-โอโรซานอลจากข้าวกล้องมีฤทธิ์ยับยั้งการผลิตไนตริกออกไซด์ในเซลล์ mouse macrophage RAW 264.7 และการสร้างเอนไซม์ไนตริกออกไซด์ซินเทสในเซลล์ colorectal carcinoma HCT 116 ที่ถูกกระตุ้นด้วยไลโปพอลิแซคคาไรด์และอินเตอร์เฟอรอนแกมมาสูงสุด ตามมาด้วยข้าวกล้อง ข้าวกล้องต่อและสารมาตรฐานแกมมา-โอโรซานอล ตามลำดับ การพัฒนายาเม็ดเคลือบของสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลเพื่อนำส่งสู่ลำไส้ใหญ่ พบว่า silicified microcrystalline cellulose และ microcrystalline cellulose ในอัตราส่วนของสารสกัดต่อสารเคลือบ เท่ากับ 1:3 และ 1:4 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ สามารถดูดซับสารสกัดได้ผงแห้งที่สามารถนำไปเตรียมแกรนูลสำหรับการตอกอัดเป็นเม็ดยาแกนต่อไป เม็ดแกนมีสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลเท่ากับ 6 มิลลิกรัมต่อเม็ด การพัฒนาระบบนำส่งยาเม็ดไปยังลำไส้ใหญ่ ใช้วิธีการเคลือบฟิล์มยาเม็ดแกนด้วยเครื่องเคลือบฟิล์มยาเม็ด โดยทำการเคลือบฟิล์มยาเม็ดแกนสองชั้นด้วยพอลิเมอร์สังเคราะห์สองชนิด คือ Eudragit® NE 30D ซึ่งใช้เคลือบชั้นในสุด จะชะลอการปลดปล่อยสารสำคัญในบริเวณลำไส้เล็ก โดยอาศัยกลไกการพองตัวและ/หรือการกร่อนของพอลิเมอร์ที่ขึ้นกับระยะเวลา ส่วนชั้นนอกสุดเคลือบด้วย Eudragit® L100 เพื่อยับยั้งการปลดปล่อยสารสำคัญจากยาเม็ดในกระเพาะอาหารโดยอาศัยกลไกการควบคุมการละลายของสารเคลือบใน pH ที่แตกต่างกัน ผลการศึกษาพบว่า การเคลือบฟิล์มยาเม็ดแกนด้วย Eudragit® NE 30D นาน 1.5 ชั่วโมงตามด้วยการเคลือบด้วย Eudragit® L100 นาน 4 ชั่วโมงสามารถป้องกันการปลดปล่อยสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลในสภาวะจำลองของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กได้นาน 2 และ 3 ชั่วโมงตามลำดับและมีการปลดปล่อยสารสำคัญอย่างรวดเร็วและทันทีในสภาวะจำลองของลำไส้ใหญ่ส่วนต้นที่เป็นบริเวณเป้าหมายของการนำส่งสารแกมมา-โอโรซานอล โดยสามารถวิเคราะห์ปริมาณสารแกมมา-โอโรซานอลได้มากกว่าร้อยละ 80 ภายในเวลาหนึ่งชั่วโมงของการทดลองในสภาวะจำลองของลำไส้ใหญ่และมีการปลดปล่อยสารสำคัญที่สมบูรณ์ (ร้อยละ 85) ภายในเวลา 2 ชั่วโมง ดังนั้นยาเม็ดนำส่งสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลจากข้าวกล้องผั่วน่าจะมีประโยชน์ในการลดการอักเสบในลำไส้ใหญ่และช่วยป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ เพื่อลดอัตราเจ็บป่วยและการตายที่อาจเกิดขึ้นจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้

ABSTRACT

Prevention of chronic colon inflammation significantly reduces the incidence rates of colon cancer. A previous study revealed that γ -oryzanol extract from purple rice has shown potent antioxidant and anti-inflammatory activities. This research aimed to investigate the anti-inflammatory activity via inhibition of nitric oxide and nitric oxide synthase production by γ -oryzanol extracts from *Khao' Gam Boun*, *Khao' Gam Thor*, and *Khao' Gam Leum-Phua*. As a follow-up project a colon specific coated-tablet containing γ -oryzanol extract from purple rice was developed. Extraction of γ -oryzanol by supercritical carbon dioxide extraction at 450 bar and 60 °C resulted in the highest yield. The γ -oryzanol extract from *Khao' Gam Leum-Phua* showed an inhibitory effect on nitric oxide production in mouse macrophage RAW 264.7. The extract from *Khao' Gam Leum-Phua* also exhibited inhibition of nitric oxide synthase production in colorectal carcinoma HCT116 induced-by lipopolysaccharide and interferon- γ , followed in decreasing efficacy by γ -oryzanol extracts from *Khao' Gam Boun* and *Khao' Gam Thor*, and by the control (γ -oryzanol). The development of a colon specific coated-tablet containing γ -oryzanol extract revealed that the ratios of silicified microcrystalline cellulose and microcrystalline cellulose to γ -oryzanol extract of 1:3 and 1:4, respectively by weight, exhibited excellent abilities to change γ -oryzanol extract in liquid form to free flow powder. The core tablet of colon specific coated-tablets contained 6 mg of γ -oryzanol. A two-step synthetic polymer coating process was used to coat core tablets containing γ -oryzanol extract. The inner layer was coated with Eudragit[®] NE 30D, which has controlled release properties in the small intestine due to swelling and/or erosion mechanisms over time. The outer layer was coated with Eudragit[®] L100, which enabled pH-dependent, controlled-release of γ -oryzanol extract in the stomach. The coating process by Eudragit[®] NE 30D took 1.5 h followed by coating with Eudragit[®] L100 for 4 h. This two-stage coating exhibited the ability to control γ -oryzanol extract release in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid for 2 and 3 h, respectively. Therefore, there was targeted and rapid release of γ -oryzanol extract by the coated-tablet in simulated colonic fluid. More than 80% of the γ -oryzanol was detected after 1 h in simulated colonic fluid and complete release was achieved (85%) within 2 h. Therefore, colon-delivery of coated-tablets containing γ -oryzanol extract from *Khao' Gam Leum-Phua*

may be useful for reducing colon inflammation and as a colon chemopreventive agent which may lead to reduced morbidity and mortality rates from colon cancer.