บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรม

2.1 ข้าว

ข้าวเป็นพืชอาหารที่สำคัญชนิดหนึ่งของโลก โดยเฉพาะประเทศในภูมิภาคเอเชียที่นิยมรับประทานข้าวเป็นอาหารประจำวันมากกว่าในภูมิภาคอื่นๆ ของโลก การผลิต บริโภคและการค้าข้าวส่วนใหญ่จึงกระจุกตัวอยู่ในทวีปเอเชีย ข้าวเป็นพืชในเขตร้อนซึ่งต้องการอุณหภูมิและความชื้นสูงในการเจริญเติบโต ประเทศไทยจึงเป็นประเทศหนึ่งที่เหมาะกับการปลูกข้าว พันธุ์ข้าวของไทยเป็นที่นิยมของประชากรที่บริโภคข้าวทั่วโลก อีกทั้งภูมิอากาศและภูมิประเทศของประเทศไทยเหมาะกับการเจริญเติบโต ประเทศที่มีบทบาทมากในการส่งออกข้าว คือประเทศไทย รองลงมาคือ อินเดีย เวียดนาม จีนและพม่า ตามลำดับ โดยประเทศไทยส่งออกข้าวปีละประมาณ 7 ล้านตัน เป็นสัดส่วนประมาณร้อยละ 36 ของการส่งออกข้าวทั้งหมดทั่วโลก จึงนับได้ว่าข้าวเป็นพืชเศรษฐกิจหลักที่สำคัญของประเทศ ซึ่งสมควรอย่างยิ่งที่จะได้รับการส่งเสริมในด้านการเพาะปลูก นอกจากนั้นข้าวไทยยังมีศักยภาพในการนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์สุขภาพเพื่อเพิ่มมูลค่าให้แก่ข้าวไทย เนื่องจากตลาดการค้าข้าวระหว่างประเทศมีการแข่งขันกันค่อนข้างสูง

ข้าวที่นำมาปลูกเป็นอาหารนั้นแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด คือ ข้าว *Oryza sativa* L. ปลูกในทวีปเอเชียและ *Oryza glaberrima* Steud ปลูกในทวีปแอฟริกา แต่ข้าวที่ค้าขายกันในตลาดโลกเกือบทั้งหมดเป็นข้าวที่ปลูกจากแถบเอเชีย แต่จากสภาพความผันแปรทางภูมิศาสตร์และภูมิอากาศประกอบกับการคัดเลือกของมนุษย์ ทำให้มีพันธุ์ข้าวทั่วโลกประมาณ 120,000 สายพันธุ์ สำหรับข้าวที่ปลูกในไทยเป็นพันธุ์ข้าวเมล็ดยาว คือ ข้าวอินดิกา แต่ประกอบด้วยหลายสายพันธุ์ทั้งที่มีการพัฒนาขึ้นใหม่และข้าวพันธุ์พื้นเมืองซึ่งมีอยู่ประมาณ 3,500 สายพันธุ์ ซึ่งมีข้าวป่า ข้าวพื้นเมืองและข้าวที่ผสมโดยมนุษย์ขึ้นมาใหม่ แต่ข้าวพันธุ์ที่สร้างชื่อเสียงให้กับไทยมากที่สุด คือ ข้าวหอมมะลิ ข้าวมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Oryza sativa* L. จัดเป็นธัญพืชในวงศ์ Poaceae เป็นแหล่งอาหารหลักที่ให้คาร์โบไฮเดรตเพื่อเพิ่มพลังงาน นอกจากการเป็นอาหารในชีวิตประจำวันของประชากรส่วนใหญ่ของโลกแล้ว ยังมีการนำข้าวมาแปรรูปเป็นผลิตภัณฑ์อื่น เช่น ข้าวหมัก ขนมไทยที่ใช้แป้งข้าวเหนียวและ/หรือแป้งข้าวเจ้า เครื่องดื่มประเภทแอลกอฮอล์และอื่น ๆ ข้าวที่ปลูกในประเทศไทยมีทั้งข้าวเจ้าและข้าวเหนียว ซึ่งต่างประกอบด้วยแป้งในปริมาณร้อยละ 80 – 90 สำหรับสารอาหารในข้าวที่รองจากคาร์โบไฮเดรทคือ โปรตีนในปริมาณร้อยละ 5 – 10 ส่วนที่เหลือเป็นไขมัน วิตามิน และเกลือแร่ รวมทั้งสารประกอบอื่น นอกจากนั้นในประเทศยังมีความหลากหลายของสายพันธุ์ข้าวและสีของเม็ดข้าวซึ่งพบทั้งข้าวสีแดง ข้าวสีดำและข้าวสีม่วง โดยเฉพาะข้าวสีม่วงที่พบมากในเขตพื้นที่ภาคเหนือ ซึ่งมีชื่อเรียกว่า "ข้าวก่ำหรือข้าวเหนียวดำ" ตัวอย่างเช่น ข้าวก่ำพันธุ์ดอยสะเก็ด ข้าวก่ำพันธุ์อมก๋อย ข้าวก่ำลืมผัว เป็นต้น (Boonsit *et al.*,

2010) นอกจากนั้นยังมีข้าวก่ำสายพันธุ์พื้นเมืองที่มีการปลูกเฉพาะบนพื้นที่สูงอีกด้วยโดยเฉพาะในเขตจังหวัดตาก แม่ฮ่องสอน พะเยาและน่าน

2.2 รำข้าว

รำข้าวเป็นส่วนที่มีสารอาหารมากที่สุดที่อยู่ในส่วนของ caryopsis และอุดมไปด้วยวิตามินและแร่ธาตุ ซึ่งกระบวนการสีข้าวมีผลต่อองค์ประกอบต่างๆ ในรำข้าว รำข้าวอุดมไปด้วยสารอาหารซึ่งมีองค์ประกอบของโปรตีนร้อยละ 14 – 16 และยังพบมีกรดอะมิโนไลซีน (lysine) ในปริมาณสูง คาร์โบไฮเดรตส่วนใหญ่มาจากเฮมิเซลลูโลสร้อยละ 8.7–11.4 เซลลูโลสร้อยละ 9–12.8 แป้งและบีต้า–กลูแคน (β–glucan) ร้อยละ 1 และไขมันอีกประมาณร้อยละ 3 – 4 รำข้าวเป็นแหล่งที่พบวิตามินอีสูง คือ ประมาณ 300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นอกจากนี้ในรำข้าวยังเป็นแหล่งสำคัญของโทโคไทรอีนอล โพลีฟีนอลและฟลาโวนอยด์ นอกจากนั้นยังพบแร่ธาตุบางชนิด เช่น เหล็ก อลูมิเนียม แคลเซียม คลอรีน โซเดียม โปตัสเซียม แมกนีเซียม แมงกานีส ฟอสฟอรัส ซิลิกอน และสังกะสี เป็นต้น อย่างไรก็ตามองค์ประกอบของแร่ธาตุในรำข้าวจะขึ้นกับปริมาณสารอาหารในดินที่พืชเจริญเติบโต ภูมิอากาศและการให้ปุ๋ย สำหรับในน้ำมันจากรำข้าว (crude rice bran oil) ประกอบด้วย triacylglycerols ร้อยละ 68–71 diacylglycerols ร้อยละ 2–3 monoacylglycerols ร้อยละ 5–6 กรดไขมันอิสระร้อยละ 2–3 glycolipids (ส่วนใหญ่เป็น phosphatidylcholiine, phosphatidylethanolamine และ phosphatidylinositol) ร้อยละ 5–7 และ waxes อีกร้อยละ 2–3 (McCaskill & Zhang, 1999; Sayre & Saunders, 1990)

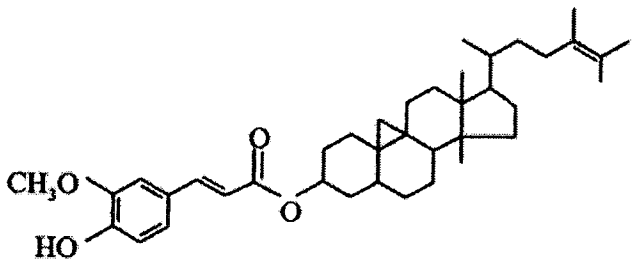
2.3 โอไรซานอล (oryzanol)

ในช่วงแรกเชื่อว่าโอไรซานอลเป็นสารเดี่ยว ต่อมาภายหลังจึงสามารถแสดงให้เห็นว่าเป็นสารผสมของกรดเฟอรูลิค (ferulic acid) ที่จับอยู่กับสเตอรอล (sterols) หรือไตรเทอร์พีนแอลกอฮอล์ (triterpene alcohols) ด้วยพันธะเอสเทอร์ ซึ่งมีชื่อเรียกอยู่ทั้งหมด 3 ชนิด คือ แอลฟ่า (α) บีต้า (β) และ แกมม่า–โอไรซานอล (γ–oryzanol) ซึ่งแกมม่า–โอไรซานอลเป็นรูปแบบที่พบมากที่สุด โดยสเตอรอลที่พบในส่วนประกอบของแกมม่า–โอไรซานอลคือ campesterol และ sitosterol และในส่วนของไตรเทอร์พีนแอลกอฮอล์ที่พบคือ cycloartenol และ 24–methylene cycloartanol ดังแสดงในรูปที่ 2–1 มีนักวิทยาศาสตร์ได้ทำการศึกษาวิจัยพบว่าในน้ำมันรำข้าว (rice bran oil) มีปริมาณแกมม่า–โอไรซานอลอยู่ระหว่างร้อยละ 1–3 ซึ่งปริมาณที่แตกต่างกันนั้นจะขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของข้าว ฤดูกาลในการเพาะปลูกและวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ (Seetharamaiah & Prabhakar, 1986) แหล่งธรรมชาติที่พบแกมม่า–โอไรซานอลคือ ข้าวกล้องและรำข้าว แต่สารอื่นบางชนิดที่พบในแกมม่า–โอไรซานอล เช่น sitostanyl ferulate, campestanyl ferulate ยังสามารถพบได้ในข้าวโพดและธัญพืช (Seitz, 1989) จากการศึกษาการสกัดน้ำมันรำข้าวด้วยเครื่องเกลียวอัดแบบบีบเย็นจะมี

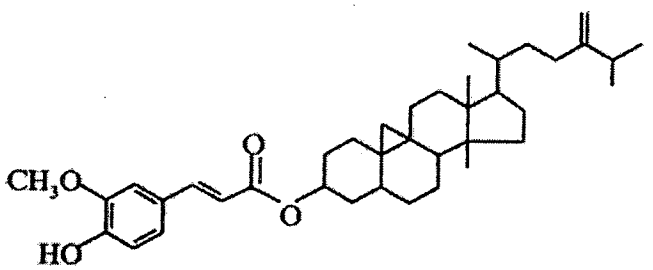
ปริมาณแกมม่า-โอไรซานอลสูงถึงร้อยละ 1-2 หรือ 10,000 – 20,000 ppm ขณะที่น้ำมันรำข้าวแบบผ่านกระบวนการสกัดโดยใช้สารเคมีและความร้อนจะมีปริมาณแกมม่า-โอไรซานอลเหลืออยู่เพียงร้อยละ 0.0005 หรือ 500 ppm ปัจจุบันมีการพัฒนากระบวนการผลิตน้ำมันรำข้าวให้คงมีปริมาณแกมม่า-โอไรซานอลสูงถึงร้อยละ 0.0040 หรือ 4,000 ppm โดยปริมาณของแกมม่า-โอไรซานอลจะเป็นตัวบ่งชี้ถึงคุณภาพของน้ำมันรำข้าวในการเป็นสารต้านออกซิเดชัน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการสกัดน้ำมันรำข้าวด้วยเทคนิคที่ใช้ความร้อนจะทำให้ได้ปริมาณแกมม่า-โอไรซานอลน้อยกว่าเทคนิคที่ไม่ใช้ความร้อน (คมสัน, 2550; Krishna *et al.*, 2006) จากการศึกษาของ Khuwijitaru และคณะ (2008) พบว่าปริมาณแกมม่า-โอไรซานอลลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อทดสอบที่อุณหภูมิ 120, 150, และ 200 องศาเซลเซียส นอกจากนั้นจากการศึกษาความคงตัวของแกมม่า-โอไรซานอลที่อุณหภูมิ 132, 160, 192, และ 222 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 480, 140, 60, และ 50 ชั่วโมง ตามลำดับ พบว่าทุกสภาวะที่ทดสอบทำให้ปริมาณแกมม่า-โอไรซานอลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Khuwijitiru *et al.*, 2009)

การพัฒนาเทคนิคสำหรับวิเคราะห์ปริมาณแกมม่า-โอไรซานอลนั้นเริ่มขึ้นโดย Diack และ Saska ในปี ค.ศ.1994 โดยการใช้เทคนิค normal phase high performance liquid chromatography (HPLC) ซึ่งสามารถแยกแกมม่า-โอไรซานอลได้เป็น 2 ส่วนสกัด (fractions) และแต่ละส่วนสกัดประกอบด้วยสารสำคัญอย่างน้อย 2 ชนิดหรือมากกว่านั้น การตรวจเอกลักษณ์และวิเคราะห์ปริมาณของสารสำคัญแต่ละชนิดในแกมม่า-โอไรซานอลนั้นจึงเป็นเรื่องที่ยากอันเนื่องมาจากการแยกสกัดสารสำคัญแต่ละชนิดได้ไม่สมบูรณ์ นอกจากนั้นยังมีการใช้เทคนิค reversed-phase HPLC สามารถแยกสารสำคัญได้ 5 ชนิด (Norton, 1995) หรือ 6 ชนิด (Evershed *et al.*, 1988; Rogers *et al.*, 1993) หลังจากนั้นจึงสามารถแยกแกมม่า-โอไรซานอลได้สำเร็จจากน้ำมันรำข้าวโดยใช้เทคนิค preparative normal-phase HLPC ได้เป็นแกมม่า-โอไรซานอลเข้มข้น (concentrated γ-oryzanol) จากนั้นจึงทำการแยกและลดการรบกวนจากสารอื่นด้วยเทคนิค reverse-phase HLPC ซึ่งสามารถแยกสารสำคัญได้ถึง 10 ชนิด คือ Δ^7-stigmastenyl ferulate, stigmasteryl ferulate, cycloartenyl ferulate, 24-methylenecycloartanyl ferulate, Δ^7-campestenyl ferulate, campesteryl ferulate, Δ^7-sitotenyl ferulate, sitosteryl ferulate, campestanyl ferulate และ sitostanyl ferulate ซึ่งสารสำคัญหลัก 3 ชนิดที่พบในแกมม่า-โอไรซานอลคือ cycloartenyl ferulate, 24-methylenecycloartanyl ferulate และ campesteryl ferulate (Zullaikah *et al.*, 2009) จากการที่แกมม่า-โอไรซานอลมีองค์ประกอบเป็นเอสเทอร์ของกรดเฟอรูลิกซึ่งเป็นอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก ดังนั้นเมื่ออยู่ในสภาวะสารละลายที่เป็นกรดและด่าง จะทำให้ H^+ และ OH^- เข้าไปทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลของหมู่เอสเทอร์ (อนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก) ได้เป็นกรดคาร์บอกซิลิกและแอลกอฮอล์ ดังนั้นในสภาวะของระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะสภาวะกรดของกระเพาะอาหาร

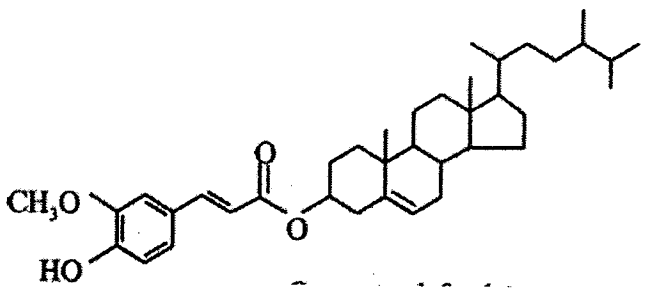
อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสด้วยกรด ทำให้สารสำคัญในแกมม่า-โอไรซานอลเกิดการสลายตัวซึ่งอาจส่งผลต่อการดูดซึมเข้าสู่เซลล์ได้



Cycloartenyl ferulate



24-methylene cycloartanyl ferulate



Campesteryl ferulate

รูปที่ 2.1 สารสำคัญหลักที่พบในแกมม่า-โอไรซานอล

2.4 การอักเสบและการป้องกันการก่อมะเร็ง

สารป้องกันการก่อมะเร็ง (chemopreventive agents) คือ สารที่สามารถยับยั้งหรือเปลี่ยนแปลงกระบวนการก่อมะเร็ง (carcinogenesis) และถือเป็นส่วนประกอบสำคัญในการป้องกันการก่อโรคมะเร็งปฐมภูมิ (primary prevention) โดยการใช้สารเคมีหรือยาป้องกัน (chemoprevention) เป็นหลักการหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ในการป้องกันการเกิดมะเร็งและลดอุบัติการณ์

การเกิดมะเร็งซึ่งนับวันจะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นเรื่อยๆ โดยสารป้องกันการเกิดมะเร็งนั้นสามารถได้มาจากธรรมชาติ (natural substance) หรือสารสังเคราะห์ (synthetic compound) หรืออาจเป็นสารผสม (mixture) ที่ไม่มีความเป็นพิษ โดยส่วนใหญ่แล้วจะพบในอาหารที่เราบริโภคเป็นประจำทุกวัน โดยเฉพาะจากผัก ผลไม้และตำรับยาพื้นบ้าน (Surh, 2000; Surh, 2002; Surh, 2003; Chen & Kong, 2004) มีรายงานว่ากลไกหนึ่งของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงคือ กลไกการอักเสบ พบว่าการอักเสบเรื้อรังมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง โดยพบว่าสารที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์ prostaglandins จาก arachidonic acid ซึ่งได้แก่ ยากลุ่มแอสไพรินและ NSAIDs เป็นสารที่สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ (Church *et al.*, 2003; Chun & Surh, 2004) นอกจากนี้จากรายงานวิชาการแสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นการทำงานของ phase II detoxification enzyme จะช่วยลดโอกาสการทำปฏิกิริยาของสารก่อมะเร็ง อย่างเช่น sulfotransferase (SULT), glutathione s-transferase (GST) เป็นต้น (Hein *et al.*, 1992; Kwak *et al.*, 2004)) และการยับยั้งสารก่อมะเร็งอาจจะทำได้ด้วยการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ hemeoxygenase-1 (HO-1) ที่เป็นเอนไซม์ต่อต้านออกซิเดชัน (Lai *et al.*, 2009) นอกจากนี้ยังพบว่าการอักเสบเรื้อรังยังสามารถกระตุ้นการผลิตเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการผลิตไนตริกออกไซด์ ซึ่งมีส่วนสำคัญกับกระบวนการอักเสบ ทั้งยังพบว่าไนตริกออกไซด์สามารถกระตุ้นเอนไซม์ COX-2 และ cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบอย่าง IL-1 และ TNF-α ได้อีกด้วย (Eberhart *et al.*, 1994; Giercksky, 2001) นอกจากการป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงจากการอักเสบผ่าน COX-2 dependent mechanism แล้ว ยังเป็นสิ่งที่น่าสนใจที่จะศึกษาผ่าน COX-2 independent mechanism โดยการศึกษาการยับยั้งการกระตุ้น transcription factor NF-κB ซึ่งเป็นอีกกลไกหนึ่งที่สัมพันธ์กับการอักเสบที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก (Guengerich, 1992; Hawk *et al.*, 1999)

การอักเสบเป็นกระบวนการที่ค่อนข้างซับซ้อนที่เกิดขึ้นเมื่อเซลล์ได้รับอันตราย โดยพบว่าเกิดกระบวนการทั้งใน cellular phase และ fluid phase เป็นผลให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดและทำให้เกิดการสูญเสียของเหลวจากหลอดเลือดเข้าสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ ทำให้มีอาการบวมเกิดขึ้น เม็ดเลือดขาวจะเคลื่อนตัวออกจากหลอดเลือดไปสู่บริเวณอักเสบและมี phagocytic activity พร้อมทั้งหลั่งสารสื่อกลางต่างๆ ที่เป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อออกมาและทำให้เกิดการอักเสบเพิ่มมากขึ้น สารสื่อกลางต่างๆ ที่หลั่งออกมาระหว่างการเกิดปฏิกิริยาตอบสนองที่ซับซ้อนนี้ ได้แก่ serotonin หรือ 5-hydroxytryptamine (5-HT), histamine, chemotactic factor ต่างๆ และ leukotrienes สารสื่อกลางเคมีที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบอีกชนิดหนึ่งคือ prostaglandins ซึ่งเป็นผลิตผลของ cyclooxygenase pathway ของ arachidonic acid metabolism มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพการอักเสบและอาการไข้ มีหลักฐานพบว่ามีการหลั่ง prostaglandins เมื่อใดก็ตามที่เซลล์

ได้รับอันตรายหรือบาดเจ็บและยังพบสารดังกล่าวในของเหลวที่เกิดจากการอักเสบ (inflammatory exudates) ด้วย (Sheehan *et al.*, 1999)

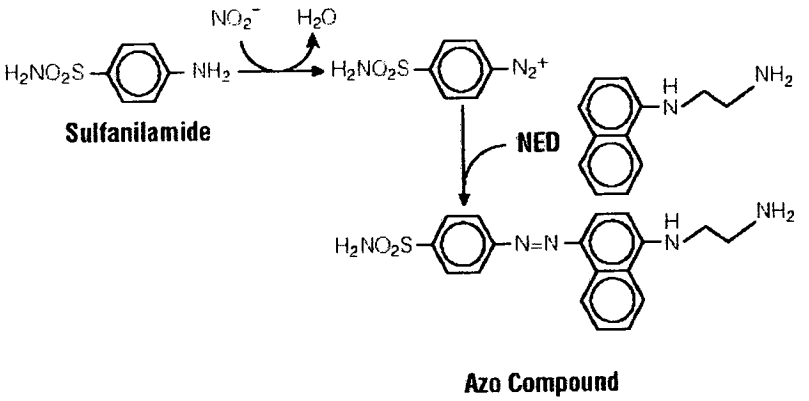
ไนตริกออกไซด์เป็นอนุมูลที่ถูกสร้างขึ้นในร่างกายจาก L-arginine โดยเอนไซม์ไนตริกออกไซด์ซินเทส (nitric oxide synthase, NOS) ไนตริกออกไซด์เป็นอนุมูลอิสระที่สามารถละลายน้ำได้ สร้างขึ้นโดย activated macrophage และ endothelial cell ออกฤทธิ์สั้นและเฉพาะที่ มีฤทธิ์สำคัญในการส่งเสริมการอักเสบ ได้แก่ ทำให้หลอดเลือดขยายตัว เป็นต้น มีรายงานการวิจัยพบว่ามีการหลั่งไนตริกออกไซด์จาก macrophage เมื่อมีการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ ทั้งยังพบว่าไนตริกออกไซด์สามารถกระตุ้นเอนไซม์ COX-2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ผลิต prostaglandins ซึ่งเป็นสารสื่อกลางที่สำคัญในกระบวนการอักเสบและยังพบว่าสามารถกระตุ้นการผลิต interleukin-1 (IL-1) และ tumor necrosis factor (TNF) ซึ่งเป็น cytokines ที่มีบทบาทสำคัญในการอักเสบ (Hong *et al.*, 2002) ไนตริกออกไซด์ยังสามารถสร้างความเสียหายต่อดีเอ็นเอในภาวะที่มีออกซิเจนโดยทำปฏิกิริยากับออกซิเจนเกิดเป็น N_2O_3 แล้วเข้าทำลายดีเอ็นเอโดยการเกิดปฏิกิริยา deamination ส่วนอนุมูลอิสระซุปเปอร์ออกไซด์ (superoxide anion, $O_2^{\bullet -}$) เกิดจากการเติมอิเล็กตรอนให้แก่ออกซิเจน โดยพบว่าอนุมูลอิสระซุปเปอร์ออกไซด์เกิดขึ้นในร่างกายจากการขนส่งอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรียและเกิดจากปฏิกิริยาการทำงานของเอนไซม์บางชนิดในตับจากขบวนการกำจัดสารแปลกปลอม หากกระบวนการต่อต้านอนุมูลอิสระของร่างกาย (antioxidant defense system) ไม่สามารถขจัดอนุมูลอิสระไนตริก ออกไซด์และซุปเปอร์ออกไซด์ที่มีมากเกินไปได้ จะทำให้อนุมูลอิสระไนตริกออกไซด์ทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระซุปเปอร์ออกไซด์เกิดเป็นอนุมูลอิสระเปอร์ออกซีไนไตรท์ (peroxynitrite, $ONOO^-$) ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่มีความแรงมากกว่าอนุมูลอิสระไนตริกออกไซด์และซุปเปอร์ออกไซด์ (Nakagawa และ Yokozawa, 2002)

เมื่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ จะทำให้เกิดการเหนี่ยวนำเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ แมคโครฟลาจ, อีโอซิโนฟิล และนิวโทรฟิล เป็นต้น ให้เคลื่อนที่มายังบริเวณที่เกิดการอักเสบ ในขณะเดียวกันเซลล์เหล่านี้ก็จะกระตุ้นให้ผลิตอนุมูลอิสระจำนวนมาก ได้แก่ อนุมูลอิสระไฮดรอกซิล ซุปเปอร์ออกไซด์ ไนตริกออกไซด์และเปอร์ออกซีไนไตรท์ เป็นต้น ซึ่งอนุมูลอิสระเหล่านี้ไม่เพียงแต่ทำลายเซลล์ที่เกิดการอักเสบเท่านั้น ยังสามารถเปลี่ยนแปลงสารชีวโมเลกุลทุกๆ ชนิด ได้แก่ ดีเอ็นเอ โปรตีนและไขมันของเซลล์ร่างกายด้วยเช่นกัน การทำให้ดีเอ็นเอเสียหายด้วยปฏิกิริยาต่างๆ เช่น deamination, alkylation, oxidation และ nitration หรือทำลายโครงสร้างของดีเอ็นเอ (DNA strand break) สามารถนำไปสู่สาเหตุของการเกิดมะเร็งได้ มีการศึกษาพบว่าอนุมูลอิสระเปอร์ออกซีไนไตรด์สามารถทำลายดีเอ็นเอได้มากกว่าไนตริกออกไซด์ในความเข้มข้นที่เท่ากัน โดยพบว่าไนตริกออกไซด์สามารถเข้าทำปฏิกิริยากับ adenine, guanine และ cytosine ส่วนเปอร์ออกซีไนไตรท์สามารถเข้ากับปฏิกิริยากับ guanine เพียงอย่างเดียว โดยเปอร์ออกซีไนไตรท์สามารถทำปฏิกิริยาแบบ oxidation และ nitration ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 8-oxodGua

และ 8-nitroGua และยังสามารถทำปฏิกิริยาโดยตรงกับส่วนที่เป็นน้ำตาลของดีเอ็นเอทำให้เกิด strand break ได้ (Burney *et al.*, 1999; Murphy, 2000)

ในภาวะปกติไนตริกออกไซด์ทำหน้าที่เป็นทั้งสารสื่อกลาง (physiological messenger) และ effector molecule ในหลายๆ ระบบที่สำคัญของร่างกาย เช่น ระบบภูมิคุ้มกัน ระบบประสาท และระบบหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ยังพบว่าในบางสภาวะหรือเมื่อมีพยาธิสภาพเกิดขึ้น ร่างกายจะสร้างไนตริกออกไซด์ในปริมาณที่มากกว่าปกติ เพื่อตอบสนองต่อสารกระตุ้นอักเสบหรือสารไมโตเจน (inflammatory or mitogenic stimuli) ที่ได้รับ ดังนั้นการตรวจพบปริมาณไนตริกออกไซด์ที่มากผิดปกติในร่างกาย ไม่ว่าจะที่บริเวณเนื้อเยื่อต่างๆ ปัสสาวะหรือในสารน้ำ/เลือด อาจบ่งบอกถึงการเกิดภาวะอักเสบหรือพยาธิสภาพในร่างกายได้ (Cuzzocrea *et al.*, 2001) อย่างไรก็ตามการตรวจหาปริมาณไนตริกออกไซด์โดยตรงทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากไนตริกออกไซด์เป็นสารที่ว่องไวต่อปฏิกิริยาเคมีและมีค่าครึ่งชีวิต (half-life, $t_{1/2}$) สั้นมาก (~ 4 วินาที) ไนตริกออกไซด์ที่เกิดขึ้นในร่างกายจะถูกออกซิไดซ์อย่างรวดเร็วเกิดเป็นสารประกอบที่เสถียรมากขึ้น คือ ไนไตรท์ (nitrite, NO_2^-) และ ไนเตรท (nitrate, NO_3^-) การศึกษาส่วนใหญ่นิยมใช้การหาปริมาณไนไตรท์แทนการวัดระดับไนตริกออกไซด์โดยตรง เพราะสามารถทำได้ง่ายกว่าและที่น่าสนใจ คือ ในปัจจุบันการตรวจหาปริมาณไนไตรท์ที่ถูกสร้างขึ้นยังสามารถใช้เป็นดัชนีชี้วัดความสามารถในการต้านภาวะเครียดจากอนุมูลอิสระไนโตรเจนและภาวะการอักเสบของสารเคมีต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารจากธรรมชาติได้

ปฏิกิริยาตรวจหาไนไตรท์ถูกคิดค้นโดยนักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมันชื่อ Griess ในปี ค.ศ. 1879 วิธีการนี้อาศัยปฏิกิริยาระหว่างไนไตรท์ sulfanilamide และ *N*-1-napthylethylenediamine dihydrochloride (NED) ภายใต้สภาวะกรดฟอสฟอริค (phosphoric acid) ในสภาวะดังกล่าวจะเกิดสารประกอบสีม่วงซึ่งสามารถวัดการเปลี่ยนแปลงค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 540 นาโนเมตรได้ด้วยเครื่อง spectrophotometer หรือ microplate reader จากนั้นจะทำการเปรียบเทียบค่าที่วัดได้กับค่าอัตราการดูดกลืนแสงของสารละลายมาตรฐาน sodium nitrite ปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นแบ่งเป็นสองขั้นตอน คือ 1) ปฏิกิริยาระหว่างไนไตรท์และ sulfanilamide ได้สาร intermediate diazonium salt และ 2) ปฏิกิริยาระหว่าง diazonium salt และ NED เกิดเป็นสารประกอบ azo derivative ที่มีสีม่วง ดังแสดงในรูปที่ 2-2



รูปที่ 2-2 ปฏิกิริยาของ Griess reagent system

การศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบมีการศึกษาได้จากหลายกลไก อันเนื่องมาจากกระบวนการอักเสบนั้นเกิดขึ้นผ่านหลายกลไก เช่น การศึกษาผ่านกลไกการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 และการศึกษาผ่านกลไกการยับยั้งเอนไซม์ lipoxygenase (LOX) โดยกลไกหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับทั้งฤทธิ์ต้านออกซิเดชันและฤทธิ์ต้านการอักเสบ คือ การขจัดและยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ ซึ่งได้มีการพัฒนาวิธีวิเคราะห์ไนไตรท์มาตั้งแต่ ค.ศ. 1879 โดยได้มีการใช้ Griess reagent ซึ่งมีสาร sulfanilamide และ naphtylethylenediamine dihydrochloride เป็นองค์ประกอบ โดยทำการตรวจวัดที่ความยาวคลื่น 546 นาโนเมตร

Sreejayan และ Rao (1997) ได้ทำการศึกษาฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระไนตริกออกไซด์ของเคอร์คูมินอยส์ในหลอดทดลอง โดยใช้ sodium nitroprusside (SNP) เป็นตัวสร้างไนตริกออกไซด์ โดยพบว่าเคอร์คูมินมีฤทธิ์ขจัดอนุมูลอิสระไนตริกออกไซด์ที่ดีอาจเนื่องมาจากสารดังกล่าวมีรายงานวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบและมีฤทธิ์ต้านมะเร็งมาแล้ว

Nakagawa และ Yokozawa (2002) ได้ศึกษาฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระไนตริกออกไซด์และซุปเปอร์ออกไซด์ในหลอดทดลอง (*in vitro* study) ของชาเขียว พบว่าสารสกัดจากชาเขียวมีฤทธิ์ขจัดอนุมูลอิสระไนตริกออกไซด์และซุปเปอร์ออกไซด์ที่สูง นอกจากนั้นยังได้ศึกษาฤทธิ์ดังกล่าวของสารบริสุทธิ์ที่ได้จากการแยกบริสุทธิ์สารสกัดชาเขียวจำนวน 7 ชนิด พบว่า (-)-epigallocatechin 3-*O*-gallate (EGCG), (-)-gallocatechin 3-*O*-gallate (GCG) และ (-)-epicatechin 3-*O*-gallate (ECG) มีฤทธิ์ที่ดีกว่า (-)-epigallocatechin (EGC), (+)-gallocatechin (GC), (-)-epicatechin (EC) และ (+)-catechin (C) ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวน่าจะมีความสัมพันธ์กับโครงสร้างของ flavan-3-ol ที่จับอยู่กับ gallic acid

Yen และ Lai (2003) ได้ทำการศึกษาผลการยับยั้ง reactive nitrogen species (RNS) ของ isoflavones และอาหารที่มีถั่วเหลืองเป็นส่วนประกอบ พบว่า isoflavone สามารถยับยั้งเอนไซม์ไนตริกออกไซด์ซินเทส ทั้งยังพบว่า isoflavone และสารสกัดจากอาหารที่มีถั่วเหลืองเป็น

องค์ประกอบสามารถสามารถป้องกันการทำลายดีเอ็นเอจากอนุมูลอิสระเปอร์ออกซีไนไตรท์และไนตริกออกไซด์ได้ และยังสามารถยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์จากเซลล์เพาะเลี้ยง RAW 264.7 ที่ถูกกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide อีกด้วย โดยแสดงให้เห็นว่าฤทธิ์ยับยั้ง reactive nitrogen species (RNS) ของสารสกัดจากอาหารที่มีถั่วเหลืองเป็นองค์ประกอบนั้นมีความสัมพันธ์กับปริมาณ isoflavone

Hu และคณะ (2003) ได้ทำการศึกษาส่วนสกัดที่มีสีจากข้าวดำในการยับยั้ง reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS) โดยพบว่าส่วนสกัดที่มีสีของข้าวดำนั้นมีแอนโธไซยานิน (anthocyanin) เป็นองค์ประกอบคือ cyaniding 3-glucoside และ peonidin 3-glucoside ส่วนสกัดที่มีสีของข้าวดำยังแสดงฤทธิ์ป้องกันการทำลายดีเอ็นเอจากอนุมูลอิสระเปอร์ออกซิลและไฮดรอกซิล ทั้งยังป้องกันการเกิดออกซิเดชันของ low-density lipoproprotein (LDL) อีกด้วย และยังสามารถยับยั้งการแสดงออกของเอนไซด์ไนตริกออกไซด์ซินเทสในเซลล์เพาะเลี้ยง RAW 264.7 โดยไม่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติต้านออกซิเดชันและต้านการอักเสบของข้าวดำที่มีแอนโธไซยานินเป็นองค์ประกอบ

Zullaikah และคณะ (2009) ได้ทำการแยกโอไรซานอลจาก crude rice bran oil โดยการใช้เทคนิค crystallization 2 ขั้นตอน โดยในขั้นตอนแรกของการ crystallization โอไรซานอลจะถูกทำให้เข้มข้นในชั้นของของเหลวพร้อมกับกรดไขมัน (fatty acid), monoacylglycerol, squalene, tocols และ phytosterol ในขณะที่ในชั้นของของแข็งส่วนใหญ่จะประกอบด้วย triacylglycerol และ steryl ester จากนั้นจึงนำส่วนสกัดโอไรซานอลเข้มข้นมาทำ crystallization อีกครั้งหนึ่ง โดยการเติมเฮกเซนแล้วเก็บที่อุณหภูมิ 5 $\pm$ 1 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 48 ชั่วโมง จากนั้นจะได้ผลึกโอไรซานอลที่มีความบริสุทธิ์ร้อยละ 93-95 และมี %recovery อยู่ที่ร้อยละ 59

Butsat และ Siriamornpun (2010) ได้ศึกษาฤทธิ์ต้านออกซิเดชันและวิเคราะห์ปริมาณสารกลุ่มฟีนอลลิคในรำข้าว กข 105 จำนวน 3 ตัวอย่างจากทุ่งกุลาร้องไห้ โดยทำการศึกษาฤทธิ์ต้านออกซิเดชันด้วยวิธีการขจัดอนุมูลอิสระ DPPH (2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging) และ ferric reducing ability power (FRAP) พบว่าส่วนสกัดจากรำข้าวแสดงฤทธิ์ต้านออกซิเดชันที่ดี และยังพบว่าในรำข้าวมีปริมาณแกมม่า-โอไรซานอลและวิตามินอีสูง

Lai และคณะ (2009) ได้ทำการแยกสารสำคัญและศึกษาฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของรำข้าวญี่ปุ่น (*Japonica* rice bran) โดยพบว่าสารสกัด hexane, methanol และ ethyl acetate มีปริมาณสารกลุ่มฟีนอลิค โอไรซานอลและอนุพันธ์ของวิตามินอีสูง และพบว่าสารสกัด methanol แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเกิด lipid peroxidation, ฤทธิ์ขจัดอนุมูลอิสระ DPPH และ FRAP สูงกว่าสารสกัด hexane และ ethyl acetate

Boonsit และคณะ (2010) ได้วิเคราะห์ปริมาณแกมม่า-โอไรซานอลจากข้าวเหนียวก่ำพบว่าสารสกัดแกมม่า-โอไรซานอลกึ่งบริสุทธิ์ (semi-purified γ-oryzanol) ของข้าวเหนียวก่ำมีปริมาณ

แกมม่า-โอไรซานอลสูงกว่าข้าวขาวอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าข้าวก่ำดอยสะเก็ดและข้าวก่ำดอยมูเซอมีปริมาณแกมม่า-โอไรซานอลสูง (72.95 และ 70.16 มิลลิกรัมต่อข้าวก่ำ 100 กรัม ตามลำดับ)

จากข้อมูลรายงานการวิจัยเบื้องต้นพบว่าสารสกัดจากข้าวและรำข้าวของไทยนั้นส่วนใหญ่จะมีการศึกษาวิจัยเฉพาะในหลอดทดลอง (*in vitro* study) โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาฤทธิ์ต้านออกซิเดชันและยังพบว่าข้อมูลการวิจัยที่พบนั้นเป็นข้าวขาว สำหรับข้าวก่ำและรำข้าวก่ำสายพันธุ์พื้นเมืองยังขาดข้อมูลการศึกษาวิจัย ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาศักยภาพของแกมม่า-โอไรซานอลในรำข้าวก่ำสายพันธุ์พื้นเมือง โดยเริ่มจากกการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบผ่านการยับยั้งการสร้างไนตริกอออกไซด์ในเซลล์เพาะเลี้ยงเพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาในระดับสูงต่อไป

2.5 ระบบนำส่งยา

ระบบนำส่งยา (drug delivery system) คือ การเตรียมยาในรูปแบบต่างๆ ที่สามารถควบคุมให้ปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณที่กำหนด และสามารถนำยาไปยังอวัยวะ หรือบริเวณเป้าหมายในร่างกายได้ตามต้องการ เพื่อทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษาและลดผลข้างเคียง พอลิเมอร์นับเป็นองค์ประกอบที่สำคัญอย่างหนึ่งในระบบนำส่งยา ที่ช่วยควบคุมให้การปลดปล่อยยาเป็นไปตามต้องการ โดยทำหน้าที่ใน 3 ลักษณะใหญ่ๆ คือ เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยให้เกิดช้าๆ และคงที่ในปริมาณที่ต้องการ เป็นตัวช่วยป้องกัน และนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายในร่างกาย โดยไม่ทำให้ยาเกิดการปลดปล่อย หรือตัวยาถูกทำลายไปก่อน ทั้งนี้พอลิเมอร์ที่เลือกใช้ต้องมีสมบัติทางชีวภาพที่สำคัญคือ มีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกาย (biocompatible) สามารถย่อยสลายได้ในร่างกาย (biodegradable) และสามารถย่อยสลายในร่างกายได้เมตาบอไลท์ (metabolite) จากการย่อยสลายที่ไปเป็นองค์ประกอบของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน จึงทำให้ไม่เป็นพิษ เอนแคปซูเลชัน (encapsulation) (Rosenberg & Sheu, 1996; Yasutaka *et al.*, 1990) เป็นเทคนิคหนึ่งที่ถูกนำมาพัฒนาระบบนำส่งยา เอนแคปซูเลชันเป็นกระบวนการที่สารหรือส่วนผสมของสารถูกเคลือบด้วยสารชนิดอื่น สารที่ถูกเคลือบ (coated) หรือถูกยึดจับไว้ (entrapped) ส่วนใหญ่จะเป็นของเหลว แต่บางครั้งอาจเป็นอนุภาคของแข็งหรือก๊าซซึ่งมีชื่อเรียกแตกต่างกัน เช่น core material หรือ internal phase สารที่นำมาเคลือบจะเรียกว่า wall material, carrier, membrane, shell หรือ coating หรือการทำในรูปแบบของยาเม็ดที่มีการเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่ทนต่อสภาพกรดและสภาพที่อยู่ในลำไส้เล็ก และสามารถแตกตัวและปลดปล่อยตัวยาได้เมื่อถึงลำไส้ใหญ่ ไมโครแคปซูลที่ผลิตโดยใช้เทคนิคเอนแคปซูเลชันแบ่งเป็น

1. single core (true encapsulation) เป็นรูปแบบของไมโครคปซูลที่ได้จากการเอนแคปซูเลทโดยใช้เทคนิค coacervation

2. multi-core หรือ matrix encapsulation เป็นรูปแบบของไมโครแคปซูลที่ผลิตในระดับอุตสาหกรรมโดยใช้เทคนิคการอบแห้งแบบพ่นฝอย สเปรย์ชิลลิง สเปรย์คูลลิง เอ็กซ์ทรูชันในการเอนแคปซูเลท

3. multi-wall หรือ controlled release เป็นรูปแบบของไมโครแคปซูลของสารให้กลิ่นรสที่มีการเคลือบผิวครั้งที่สองโดยใช้เทคนิค fluidized bed หรือ centrifugal coating ทำให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญในสภาวะที่ต้องการได้

โดยทั่วไปการเอนแคปซูเลทสารสำคัญประกอบด้วย 2 ขั้นตอน โดยขั้นตอนแรกจะเป็นการทำให้เกิดอิมัลชันของสารแกนกลางในสารเคลือบผิวซึ่งได้แก่ พอลิแซ็คคาไรด์ (polysaccharide) หรือโปรตีน ส่วนขั้นตอนที่ 2 เป็นขั้นตอนของการอบแห้งหรือทำให้อิมัลชันเย็นตัวลง โดยเทคนิคการเอนแคปซูเลทที่เลือกใช้จะมีผลต่อการแพร่กระจายของสารสำคัญและความเสถียรของสารสำคัญในระหว่างเก็บรักษา โดยพบว่าคุณสมบัติทางเคมีของสารสำคัญ คุณสมับติของสารเคลือบและสภาวะที่ใช้ในขั้นตอนเอนแคปซูเลชันจะมีผลต่อความคงตัวของสารสำคัญที่ผ่านการเอนแคปซูเลท ดังนั้นสารเคลือบที่ใช้ในการเอนแคปซูเลทต้องไม่ทำปฏิกิริยากับสารสำคัญ ป้องกันสารสำคัญจากสภาวะแวดล้อม มีคุณสมบัติในการทำให้เกิดอิมัลชันที่มีความเสถียรและสามารถควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญภายใต้สภาวะและช่วงเวลาที่ต้องการได้ สารเคลือบที่ถูกนำมาใช้ในกระบวนการเอนแคปซูเลทมีอยู่หลายประเภท ตัวอย่างเช่น

- คาร์โบไฮเดรต: สารกลุ่มนี้ที่ถูกนำมาใช้เป็นสารเคลือบ ได้แก่ แป้ง (starch), มอลโทเดกซ์ทริน (maltodextrin), corn syrup solids และ gum acacia

- โปรตีน สารกลุ่มนี้จัดเป็นสารที่มีคุณสมบัติของสารเคลือบ เช่น ค่าการละลาย (solubility), ความหนืด (viscosity), ความสามารถในการเป็นอิมัลชัน (emulsification) และคุณสมบัติของการทำให้เกิดฟิล์ม ซึ่งสามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ดีในกระบวนการเอนแคปซูเลชัน สารในกลุ่มนี้ได้แก่ เวย์โปรตีน (whey protein), โปรตีนถั่วเหลือง (soy protein) เป็นต้น

ระบบนำส่งยาเข้าสู่ลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มีจุดมุ่งหมายเพื่อการรักษาเฉพาะที่ นอกจากนี้ยังใช้สำหรับตัวยาที่ต้องการผลการรักษาทาง systemic แต่ตัวยาถูกทำลายในทางเดินอาหารส่วนต้น โดยการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ลำไส้ สามารถทำได้หลายระบบดังนี้ (Yang *et al.*, 2002; Cheng *et al.*, 2004)

-ระบบควบคุมการปลดปล่อยตัวยาด้วยระบบความเป็นกรด-ด่าง (pH-dependent systems) เป็นระบบพอลิเมอร์ที่มีค่าการละลายขึ้นกับความเป็นกรด-ด่าง เป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ตลอดช่วงของทางเดินอาหารมีความแตกต่างของความเป็นกรด-ด่าง คือ ที่กระเพาะอาหาร pH 1.5-3.5 ลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) pH น้อยกว่า 6 ส่วนของลำไส้เล็ก pH 5.5-6.8 และส่วนปลาย (ileum) pH 7-8

-ระบบควบคุมการปลดปล่อยตัวยาที่ขึ้นกับเวลา (time-dependent systems) เป็นระบบที่ยับยั้งหรือชะลอการปลดปล่อยตัวยาในทางเดินอาหารส่วนต้น จนยาเคลื่อนที่พ้นระยะเวลาการเคลื่อนที่ออกจากกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กถึงบริเวณลำไส้ใหญ่ จึงจะมีการปลดปล่อยตัวยาออกมา

-ระบบควบคุมการปลดปล่อยตัวยาด้วยเชื้อจุลินทรีย์ (microflora-activated system) สารในกลุ่มพอลิแซคคาไรด์ที่ไม่ใช่แป้งจะถูกย่อยสลายด้วยเชื้อจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในลำไส้ใหญ่ ภายหลังการย่อยสลายจะทำให้มีการปลดปล่อยตัวยาออกมา

-ระบบควบคุมการปลดปล่อยตัวยาโดยอาศัยแรงบีบตัวในลำไส้ใหญ่ (pressure/osmotic pressure-dependent system) อาศัยแรงบีบตัวในลำไส้ใหญ่ ทำให้เม็ดยาแตกตัวและมีการปลดปล่อยตัวยาออกมา

สำหรับระบบควบคุมการปลดปล่อยตัวยาด้วยเชื้อจุลินทรีย์ สารที่ใช้กันมากคือ เพคติน (pectin) ซึ่งเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของพอลิแซคคาไรด์ที่ได้จากธรรมชาติ อันเนื่องมาจากความสามารถในการพองตัวก่อเป็นเจล จึงควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ในเวลาที่ต้องการ และเพคตินเป็นสารที่ถูกนำมาใช้นำยาเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ที่มีประสิทธิภาพสูง เนื่องจากไม่ละลายในทางเดินอาหารส่วนต้น แต่จะถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์เพคติเนส หรือเพคติโนไลติกที่ผลิตจากเชื้อจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่ มีรายงานการศึกษาที่ใช้ระบบการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสองหรือสามระบบร่วมกัน เพื่อให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ดีขึ้น เช่น การใช้ ethyl cellulose ร่วมกับ methacrylic acid copolymer (Eudragit L100, Eudragit S100) เพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยาโดยอาศัยเวลาและการละลายใน pH ที่แตกต่างกันตามลำดับ

จากหลักฐานการวิจัยพบว่าโอไรซานอลที่สกัดจากข้าวและรำข้าวมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันที่ดีเมื่อมีการทดสอบด้วยวิธี free-radical scavenging activity ที่มีต่อ $DPPH^{\bullet}$, ferric reducing ability of plasma (FRAP) assay และ inhibition on linoleic acid peroxidation จากข้อมูลการศึกษาแบบ *In vitro* ดังกล่าว รวมทั้งข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย "การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณและกลไลการป้องกันการก่อมะเร็งของสารสกัดแกมม่า-โอไรซานอลที่สกัดจากข้าวไทย" ทางคณะผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาศักยภาพการป้องกันการก่อมะเร็งต่อเนื่องจากโครงการวิจัยดังกล่าวโดยศึกษาฤทธิ์การยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์จากเซลล์ RAW264.7 ฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นการผลิตเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้น transcriptional factor: NF-**K**B โดยทำการศึกษาในเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง (cell culture model) ทั้งหมด จากนั้นคัดเลือกสารสกัดแกมม่า-โอไรซานอลที่มีศักยภาพในการป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงดีที่สุดมาพัฒนาเป็นระบบนำส่งสารสกัดแกมม่า-โอไรซานอลในรูปแบบการแตกตัวและออกฤทธิ์ในลำไส้ เพื่อป้องกันการสูญเสียและถูกทำลายในทางเดินอาหารส่วนต้นโดยเฉพาะในกระเพาะอาหารที่มีสภาวะเป็นกรด