แนวทางการพัฒนาระบบนำส่งแป้งสู่ลำไส้ใหญ่เพื่อเป็นอาหารเสริมสุขภาพ

ธนาภร รติธรรมธร

Development Approaches for Colon-Specific Starch Delivery System as Nutraceutical Product

Thanaporn Ratithammatorn

สาขาวิชาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการอาหาร คณะอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50100
Program in Food Science and Technology, Faculty of Agro-Industry, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand 50100
Corresponding author. E-mail address: tp.rt_lee@yahoo.com

บทคัดย่อ

ระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ได้รับการพัฒนาให้มีหลากหลายรูปแบบและทำให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นในการนำส่งตัวยาให้สามารถออกฤทธิ์เฉพาะที่ในการรักษาโรคลำไส้อักเสบชนิดต่าง ๆ ได้อย่างมีประสิทธิผล สามารถช่วยลดปริมาณยาในการรักษาโรคและลดผลข้างเคียงจากการที่ยาถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้ บทความนี้นำเสนอเกี่ยวกับการนำหลักการที่สำคัญของระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่คือ "จะต้องปกป้องตัวยาไม่ให้ถูกปลดปล่อยและถูกย่อยหรือดูดซึมเกิดขึ้นในบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก แต่การปลดปล่อยตัวยาจะเกิดขึ้นเมื่อยาได้ผ่านมาถึงบริเวณลำไส้ใหญ่แล้วเท่านั้น" หลักการนี้ได้ถูกนำไปใช้ในการพัฒนาระบบนำส่งแป้งข้าวเหนียวดิบไปลำไส้ใหญ่เพื่อเป็นอาหารเสริมสุขภาพ โดยการเคลือบแกรนูลแป้งด้วยเพกตินชนิด LC-710 ซึ่งสามารถทนต่อการถูกย่อยด้วยน้ำยาที่มีสภาวะกรดที่เหมือนน้ำย่อยในกระเพาะอาหารรวมถึงการทนต่อสภาวะที่มีสภาพเหมือนในลำไส้เล็ก เมื่อผ่านไปถึงลำไส้ใหญ่เพกตินก็จะถูกย่อยสลายและทำให้แป้งถูกปลดปล่อยออกมาได้ โดย *Lactobacillus amylovorus* ซึ่งเป็นจุลินทรีย์ที่ดีต่อสุขภาพชนิดหนึ่งที่อาศัยอยู่บริเวณลำไส้ใหญ่สามารถย่อยสลายแป้งดิบนี้ได้

คำสำคัญ: ระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ แป้ง เพกติน อาหารเสริมสุขภาพ

Abstract

Colon-specific drug delivery system has been developed via several approaches and make it more efficient to deliver drug performing local effect and enable treatment of various inflammatory bowel disease. From such the delivery system, it can reduce doses and prevent side-effects of the drug that eventually are absorbed to blood circulation. This article focuses on the important principle of colon-specific drug delivery system, i.e. "the drug needs to be protected from digestion and/or absorption at the stomach and small intestine and then be immediately released into the colon." This principle is applied to colon-specific raw glutinous rice starch (GS) delivery system as nutraceutical product. GS, was prepared in granule form and coated with pectin LC 710, which is able to tolerate simulated stomach acids and small intestine enzymes and then release the starch when exposed to simulated colonic fluid. GS has been approved to be hydrolyzed by *Lactobacillus amylovorus*, which is one of the probiotic bacteria located in the colon.

Keywords: colon-specific drug delivery system, starch, pectin, nutraceutical product

บทนำ

John Lock ได้กล่าวไว้ว่า "จิตใจที่แจ่มใส ย่อมอยู่ในร่างกายที่สมบูรณ์ (A sound mind is in a sound body)" เป็นคำกล่าวที่สามารถช่วยกระตุ้นให้คนเรารู้จักหันมาดูแลและเอาใจใส่สุขภาพของตนเองมากยิ่งขึ้น โดยการเลือกบริโภคทั้งอาหารหลักและอาหารเสริมสุขภาพที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย ปัจจุบันอาหารเสริมสุขภาพกำลังเป็นที่นิยมของผู้บริโภคทุกเพศทุกวัย แต่เนื่องจากอาหารเสริมสุขภาพหลายชนิดมีต้นทุนในการผลิตสูงและมีการ

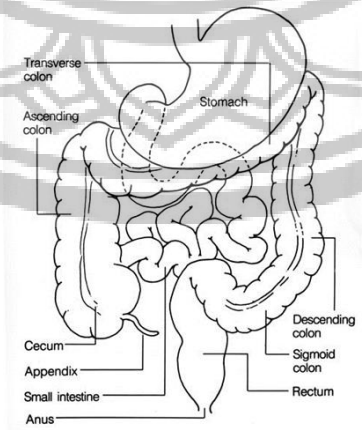
นำเข้าจากต่างประเทศส่งผลให้อาหารเสริมสุขภาพมีราคาค่อนข้างแพง ทำให้เกิดข้อจำกัดที่ทำให้กลุ่มผู้มีรายได้น้อยไม่สามารถซื้ออาหารเสริมสุขภาพมาบริโภคได้ การพัฒนาอาหารเสริมสุขภาพโดยการนำแป้งซึ่งเป็นผลิตผลทางการเกษตรที่สามารถผลิตได้มากภายในประเทศและราคาถูกมาแปรรูปและพัฒนาเป็นอาหารเสริมสุขภาพที่มีต้นทุนในการผลิตต่ำแต่มีประโยชน์เทียบเท่าอาหารเสริมสุขภาพที่มีราคาแพง จึงเป็นแนวทางหนึ่งในการเพิ่มโอกาสให้ผู้มีรายได้น้อยมีสิทธิ์ในการบริโภคอาหารเสริมสุขภาพได้เช่นเดียวกันกับกลุ่มผู้มีรายได้สูงและปานกลาง

ระบบนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่

1. กายวิภาคศาสตร์สรีรวิทยา และระบบการย่อยของทางเดินอาหาร (Guyton, & Hall, 2006, pp. 808-818)

เมื่อรับประทานและเคี้ยวอาหาร สารอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตจะถูกย่อยโดยผ่านอวัยวะต่าง ๆ ของระบบทางเดินอาหารดังแสดงในรูปที่ 1 แป้ง (starch) จะถูกย่อยตั้งแต่อยู่ในปากโดยเอนไซม์อัลฟาอะมิเลส (α-amylase) ส่วนที่เหลือของอาหารจะถูกกลืนผ่านเข้าสู่หลอดอาหารลงสู่กระเพาะอาหารโดยอาศัยกลไกการบีบตัวที่มีลักษณะแบบคลื่น (peristaltic waves) ของหลอดอาหาร โปรตีนจะถูกย่อยโดยเอนไซม์เปปซิน (pepsin) ซึ่งจะทำงานได้ดีในสภาวะที่น้ำย่อยบริเวณกระเพาะอาหารมีค่าความเป็นกรดด่าง (pH) ประมาณ 2 จากกรดไฮโดรคลอริค (HCl) อาหารจะถูกส่งผ่านเข้าไปย่อยต่อบริเวณลำไส้เล็ก ส่วนไขมัน โปรตีนและแป้งส่วนที่เหลือ จะถูกย่อยต่อโดยเอนไซม์ที่สร้างมาจากตับอ่อนที่หลั่งเข้าสู่ลำไส้เล็กบริเวณดูโอดินัม (duodenum) น้ำย่อยบริเวณนี้มีค่า pH ประมาณ 6.5 จากไบคาร์บอเนต (bicarbonate) และเนื่องจากบริเวณลำไส้เล็กมีโครงสร้างที่เรียกว่าไมโครวิลไล (microvilli) ช่วยเพิ่มพื้นที่ผิวในการดูดซึม ทำให้สารอาหาร น้ำ และเกลือแร่รวมทั้งยามีการดูดซึมเกิดขึ้นที่ลำไส้เล็กและเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด

ลำไส้ใหญ่เป็นบริเวณที่ต่อจากลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) โดยรอยต่อบริเวณนี้จะมีกล้ามเนื้อหูรูดที่เรียกว่า อีลิโอ-ซีคอล สฟิงซ์เตอร์ (ileo-cecal sphincter) ในสภาวะปกติจะหดตัวเพื่อไม่ให้อาหารเข้าไปในไส้ตัน (cecum) ลำไส้ใหญ่แบ่งออกเป็น 3 ส่วนดังนี้ ส่วนแรกเรียกว่าไส้ตัน ซึ่งส่วนปลายไส้ตันจะมีไส้ติ่ง (appendix) ยื่นออกมา ส่วนที่สองเป็นลำไส้ใหญ่ที่แบ่งออกเป็น 4 ส่วนย่อยเรียกว่าลำไส้ใหญ่ส่วนขึ้น (ascending colon) ส่วนขวาง (transverse colon) ส่วนลง (descending colon) และส่วนทอดโค้งคล้ายรูปตัวเอส S (sigmoid colon) ลำไส้ใหญ่ส่วนสุดท้ายที่ต่อกับทางเปิดของอุจจาระออกสู่ทวารหนักเรียกว่าไส้ตรง (rectum) ส่วนของกากอาหารที่เหลือจากการย่อยจะผ่านเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ที่มีค่า pH ประมาณ 7.4 ที่เป็นผลมาจากสารคัดหลั่งที่เคลือบผนังลำไส้ใหญ่ กากอาหารจะถูกจุลินทรีย์หลากหลายชนิดที่ลำไส้ใหญ่ย่อยและถูกขับออกเป็นอุจจาระทางทวารหนัก



รูปที่ 1 กายวิภาคศาสตร์ของระบบทางเดินอาหาร (Ru, 2013)

2. การนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่โดยวิธีรับประทาน

การนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่โดยการให้ทางทวารหนัก (rectal administration) จะค่อนข้างยุ่งยาก จึงไม่เป็นที่นิยม เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาโดยวิธีรับประทาน (oral dosage forms) ซึ่งสะดวก ไม่เจ็บปวด ราคาถูกและได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยดีกว่า (Watts, & Illum, 1997, pp. 893-913) แต่การให้ยาโดยวิธีรับประทานยังมีอุปสรรคเนื่องจากมียาจำนวนมากจัดอยู่ในกลุ่มโปรตีนและเปปไทด์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ที่ไม่คงตัวในสภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหารและเอนไซม์จากตับอ่อน (Vinaykumar, Sivakumar, Tamizhmani, Rajan, & Chandran, 2011, pp. 11-19) ประกอบกับผลของกระบวนการที่ตับสามารถทำลายยาได้ส่วนหนึ่งระหว่างการดูดซึมก่อนที่ยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดที่เรียกว่าผลแรกผ่าน (hepatic first pass effect) ส่งผลให้ค่าชีวประสิทธิผลของยา (drug bioavailability) ลดลงต่ำกว่าระดับที่จะให้ผลในการรักษา (therapeutic efficacy) (Lin, & Lu, 1997, pp. 403-449)

ลำไส้ใหญ่เป็นบริเวณที่เหมาะสมในการดูดซึมยากลุ่มโปรตีนและเปปไทด์เนื่องจากเยื่อเมือกในลำไส้ใหญ่มีเอนไซม์ที่ย่อยสลายโปรตีนน้อยกว่าในลำไส้เล็ก ดังนั้นระบบนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่จึงสามารถปกป้องยาในกลุ่มโปรตีนและเปปไทด์จากปฏิกิริยาที่มีน้ำเข้าไปสลายพันธะที่เรียกว่าไฮโดรไลซิส (hydrolysis) (Chourasia, & Jain, 2003, pp. 33-66) จากอุปสรรคที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น จึงจำเป็นที่จะต้องทำการคิดค้นและพัฒนาวิธีการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่ในรูปแบบต่าง ๆ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อช่วยลดปริมาณยาในการรักษาโรค เพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยาชนิดโปรตีนและเปปไทด์ต่อการรักษาผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพสูงที่สุดและเกิดผลข้างเคียงจากการที่ยามีการดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด (systemic side effect) น้อยที่สุด (Mcleod, Friend, & Thoma, 1994, pp. 1284-1288)

3. หลักการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่

จากผลที่การให้ยาโดยวิธีรับประทานสามารถถูกทำลายได้จากความเป็นกรดและเอนไซม์บริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก และจากผลที่ตับสามารถทำลายยาระหว่างการดูดซึมก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด ทำให้การนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่ที่มีจุดประสงค์ของการรักษาโรคลำไส้ใหญ่อักเสบ (inflammatory bowel disease) แบบที่ต้องการให้ยาเกิดผลเฉพาะที่ เช่น โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรังที่มักพบบริเวณไส้ตรงแล้วแพร่กระจายไปทั้งลำไส้ใหญ่ (ulcerative colitis) โรคลำไส้ใหญ่อักเสบที่มักเกิดบริเวณลำไส้เล็กส่วนปลายที่ต่อกับลำไส้ใหญ่ (Crohn's disease) และโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น

ดังนั้นเพื่อให้ได้ผลในการรักษาโรคเฉพาะที่ได้ดีที่สุด จึงต้องอาศัยหลักการนำส่งยาไปสู่ลำไส้ใหญ่ที่ว่า "จะต้องสามารถปกป้องตัวยาไม่ให้ถูกปลดปล่อยและไม่ให้ถูกย่อยหรือถูกดูดซึมเกิดขึ้นบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก แต่การปลดปล่อยตัวยาจะเกิดขึ้นเมื่อยาได้ผ่านมาถึงบริเวณลำไส้ใหญ่แล้วเท่านั้น" (Chourasia, & Jain, 2003, pp. 33-66)

4. รูปแบบระบบนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่

จากหลักการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่ การที่ตัวยาสำคัญจะถูกปกป้องไม่ให้ถูกย่อยและถูกดูดซึมบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก แต่สามารถปลดปล่อยตัวยาเพื่อให้มีผลในการรักษาโรคที่ลำไส้ใหญ่ จะต้องมีการดัดแปลงรูปแบบการปลดปล่อยตัวยา (modified-release dosage forms) ให้มีการปลดปล่อยตัวยาแบบเฉพาะที่ สิ่งสำคัญที่ต้องตระหนักเพื่อให้วิธีการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่ประสบผลสำเร็จคือ การเลือกรูปแบบในการนำส่งยาที่เหมาะสมและการเลือกใช้สารเคลือบยาที่เปรียบเสมือนตัวพาที่เหมาะสมที่สามารถปกป้องตัวยาไม่ให้ถูกทำลายในระหว่างการนำส่ง และสารเคลือบที่เป็นตัวพายานั้นต้องสามารถละลายหรือแตกตัวและปลดปล่อยตัวยาให้ออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ ตัวอย่างรูปแบบระบบนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่โดยวิธีการรับประทานที่มีนักวิจัยพยายามพัฒนาและนำไปศึกษามีดังต่อไปนี้

4.1 pH-Dependent System

ระบบนำส่งยาวิธีการนี้อาศัยหลักการความแตกต่างของค่า pH ในส่วนต่าง ๆ ของระบบทางเดินอาหาร ที่กระเพาะอาหารมีค่าประมาณ 2 (Rubinstein, 1995, pp. 101-149) ลำไส้เล็กส่วนต้นประมาณ 6.5, ลำไส้เล็กส่วนปลายประมาณ 7.5 (Evans, et al., 1988, pp. 1035-1041) ไส้ตันประมาณ 6.4, ลำไส้ใหญ่ส่วนขึ้นประมาณ 5.7, ลำไส้ใหญ่ส่วนขวางประมาณ 6.6, และลำไส้ใหญ่ส่วนลงประมาณ 7.0 (Bussemer, Otto, &

Bodmeier, 2001, pp. 433-458) จากการศึกษาของ Chan, Boswell, & Zhang. (2001, pp. 26-32) ที่ได้ทำการเคลือบยาเม็ดหรือแกรนูลด้วยพอลิเมอร์ เช่น Eudragit® ซึ่งเป็นสารเคลือบที่ไม่ละลายที่ pH ต่ำ แต่สามารถละลายได้เมื่อค่า pH เพิ่มขึ้นเป็นประมาณ 5 ถึง 7 การเคลือบยาเม็ดด้วยวิธีการนี้จะเหมือนรูปแบบยาเม็ดเคลือบเอนเทอริค (enteric-coated tablet) ซึ่งเป็นการเคลือบยาเม็ดด้วยฟิล์มที่ไม่ละลายในกระเพาะอาหาร แต่ละลายได้ดีในลำไส้เล็ก ดังนั้นการเคลือบยาทั้งสองวิธีการนี้จึงมีความแตกต่างกันที่อวัยวะเป้าหมายที่ยาออกฤทธิ์และชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้เคลือบยา (Gazzaniga, Iamartino, Maffino, & Sangalli, 1994, p. 77; Fukui, Miyamura, Verma, & Kobayashi, 2000, p. 7) มีการศึกษาในผู้ป่วย ulcerative colitis และ Crohn's disease จำนวน 13 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยาเม็ดเมซาลาซีน; Mesalazine (5-aminosalicylic acid; 5-ASA) ที่เคลือบด้วยพอลิเมอร์ Eudragit® L-100 ซึ่งทนต่อการละลายที่ค่า pH 6.0 ศึกษาโดยการติดฉลากรังสีและติดตามการเปลี่ยนแปลงของเม็ดยาในทางเดินอาหารส่วนต่าง ๆ โดยใช้วิธี gamma scintigraphic พบว่ามากกว่า 70% ของยาเม็ดที่รับประทาน จะเริ่มเกิดการละลายของพอลิเมอร์ที่บริเวณส่วนต้นของลำไส้เล็กที่มีค่า pH 6.6 ที่เวลาเฉลี่ย 3 ชั่วโมง 20 นาที หลังจากยาผ่านออกจากกระเพาะอาหาร (gastric emptying) และสามารถนำส่งตัวยาสำคัญที่ออกฤทธิ์ไปสู่ลำไส้ใหญ่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Vinaykumar, et al., 2011, pp. 11-19)

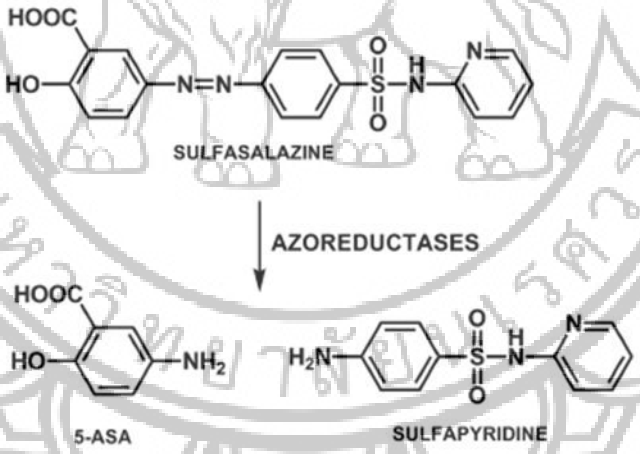
4.2 Time-Dependent System

หลักการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่ระบบนี้พัฒนาขึ้นเพื่อป้องกันไม่ให้มีการปลดปล่อยยาจนกว่าเวลาจะผ่านไปประมาณ 3-4 ชั่วโมงหลังจากยาผ่านออกจากกระเพาะอาหาร (Chourasia, & Jain, 2003, pp. 33-66) เช่น รูปแบบยาออกฤทธิ์เนิ่น (sustained-release dosage forms) ที่ออกแบบให้มีการปลดปล่อยยาออกมาจำนวนหนึ่งก่อน ส่วนยาที่เหลือจะถูกควบคุมให้มีการปลดปล่อยออกมาอย่างช้า ๆ หรือรูปแบบยาหน่วงการปลดปล่อย (delayed-release dosage forms) ที่ใช้เวลาเป็นตัวกำหนดการปลดปล่อยยา เช่น enteric coated timed-release press coated tablet (ETP tablet) เป็นรูปแบบการเคลือบเม็ดยาเพื่อนำส่งไปสู่ลำไส้ใหญ่ที่ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ enteric coating layer ซึ่งเป็นสารเคลือบตัวยาชั้นนอกสุดที่ทนต่อความเป็นกรดที่กระเพาะอาหาร ชั้นต่อไปเป็นชั้น hydroxy propyl cellulose layer (HPC) ชั้นนี้พอลิเมอร์จะถูกกัดกร่อนอย่างช้า ๆ ประมาณ 5-6 ชั่วโมงหลังผ่านออกมาจากกระเพาะอาหาร ส่วนชั้นแกนในสุดที่บรรจุตัวยา (drug containing core tablet) เมื่อพอลิเมอร์ที่เคลือบเม็ดยาถูกกัดกร่อนจนถึงชั้นตัวยา ทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาทันทีอย่างรวดเร็วที่ลำไส้ใหญ่ (Gazzaniga, et al., 1994, p. 77; Hita, Singh, & Jain, 1997, pp. 19-22)

4.3 Microbially Triggered System

วิธีนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่วิธีนี้อาศัยหลักการคือ บริเวณลำไส้ใหญ่มีจุลินทรีย์อาศัยอยู่ในปริมาณสูงประมาณ 10^{11}-10^{12} colony forming unit (cfu/g) และหลากหลายสายพันธุ์ (ประมาณ 400 ชนิด) ที่พบมาก เช่น ไบฟิโดแบคทีเรียม (Bifidobacterium) แบคทีรอยด์ (Bacteroids) และยูแบคทีเรียม (Eubacterium) เป็นต้น (Vassallo, Camilleri, Phillip, Brow, Chapman, & Thomforde, 1992, pp. 102-108) จุลินทรีย์ที่อยู่ในลำไส้ใหญ่ได้รับพลังงานมาจากกระบวนการหมัก (fermentation) สารตั้งต้น เช่น พอลิแซ็กคาไรด์ที่ไม่ถูกย่อย (undigested polysaccharide) และไม่ถูกดูดซึมบริเวณลำไส้เล็ก แต่สามารถผ่านเข้ามาถึงบริเวณลำไส้ใหญ่ (Rubunstein, 1990, pp. 465-475; Cummings, & Englyst, 1987, pp. 1243-1255) จุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในลำไส้ใหญ่เหล่านี้สามารถผลิตเอนไซม์ได้หลายชนิด กลุ่มเอนไซม์หลักที่สำคัญมี 2 กลุ่มคือ กลุ่มรีดิวซ์ซิงเอนไซม์ (reducing enzyme) เช่น เอโซรีดัคเทส (azoreductase), ไนโตรรีดัคเทส (nitroreductase), และไฮโดรจีเนส (hydrogenase) เป็นต้น โดยผ่านปฏิกิริยาที่ทำให้เกิดการลดลงของพันธะที่เรียกว่ารีดักชัน (reduction) ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งคือ ไฮโดรไลติกเอนไซม์ (hydrolytic enzyme) เช่น ไกลโคซิเดส (glycosidase), เอสเทอเรส (esterase), และอะมิเดส (amidases) เป็นต้น โดยผ่านปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Vinaykumar, et al., 2011, pp. 11-19) เนื่องจากเฉพาะในบริเวณลำไส้ใหญ่เท่านั้นที่มีจุลินทรีย์ที่มีเอนไซม์ที่สามารถย่อยสลายสารชีวภาพได้ (biodegradable enzyme) การใช้พอลิเมอร์ที่มีความทนต่อค่า pH บริเวณกระเพาะอาหาร

และลำไส้เล็ก แต่สามารถผ่านเข้ามาถึงบริเวณลำไส้ใหญ่และถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์จากจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่ที่ผลิตขึ้น และเป็นเอนไซม์ชนิดที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อการย่อยสลายพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่เป็นตัวพาในการนำส่งยาไปที่ลำไส้ใหญ่เท่านั้นจึงดูเหมือนว่า วิธีการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่วิธีนี้จะมีความเฉพาะเจาะจงต่อการที่ยาสามารถออกฤทธิ์ได้พิเศษเฉพาะที่ได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่วิธีการอื่น ๆ (Gliko, Yagen, & Penhasi, 1998, p. 1019) ตัวอย่างรูปแบบการนำส่งยาแบบ microbially triggered system อย่างเช่น การใช้บรรพเภสัช (prodrug) ซึ่งเป็นสารเคมีที่ถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโดยการเติมส่วนของโมเลกุลที่ไม่เกิดปฏิกิริยา (inactive moiety) หรือเติมตัวพา เช่น azo conjugates, glucuronide conjugates เป็นต้น ให้เชื่อมติดกับตัวยาต้นแบบ (parent drug) ด้วยพันธะทางเคมีทำให้สมบัติของตัวยาเปลี่ยนเป็นรูปอื่น เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายยาจะถูกเปลี่ยนกลับมาเป็นยาตัวเดิมโดยอาศัยกระบวนการทางเคมีหรือเอนไซม์ที่สร้างขึ้นโดยจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่ที่สามารถแยกตัวยาและตัวพาออกจากกัน การนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่ในรูปบรรพเภสัชเพื่อไม่ให้ยาถูกสลายโดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสจากเอนไซม์ในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก (Friend, & Chang, 1985, pp. 51-57) เช่น 5-ASA ที่ถูกพัฒนาให้อยู่ในรูปบรรพเภสัชคือ ซัลฟาซาลาซีน (sulfasalazine) (รูปที่ 2) ซึ่งประกอบด้วย 5-ASA ที่เป็นตัวยา เชื่อมต่อกับซัลฟาไพริดีน (sulfapyridine) ที่เป็นตัวพา ด้วยพันธะที่เรียกว่าเอโซบอนด์ (azo bond) เมื่อซัลฟาซาลาซีนที่มีความทนต่อสภาวะกรดด่างของทางเดินอาหารส่วนบนและผ่านเข้าถึงบริเวณลำไส้ใหญ่ จะเกิดปฏิกิริยารีดักชันโดยเอนไซม์เอโซรีดัคเทสที่สร้างจากจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่จะทำลายเอโซบอนด์ที่เชื่อมระหว่าง 5-ASA และซัลฟาไพริดีน ทำให้ซัลฟาไพริดีนถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดและถูกขับออก ส่วน 5-ASA ซึ่งเป็นตัวยาสำคัญจะออกฤทธิ์เฉพาะที่ในการรักษาโรคลำไส้ใหญ่อักเสบ (Hita, et al., 1997, pp. 19-22)



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างซัลฟาซาลาซีนที่เกิดการสลายเอโซบอนด์โดยเอโซรีดัคเทส (Filho, Polli, Filho, Garcia, & Ferreira, 2010)

5. วิธีการทดสอบระบบการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่

การทดสอบระบบการนำส่งยาหรือสารสำคัญไปลำไส้ใหญ่ทั้งแบบภายในร่างกาย (*in vivo*) และแบบภายนอกร่างกายหรือในหลอดทดลอง (*in vitro*) มีจุดประสงค์เพื่อต้องการทดสอบประสิทธิภาพของระบบนำส่งและความคงสภาพของยาหรือสารสำคัญ (Philip, & Philip, 2010, pp. 79-87) แต่รูปแบบวิธีการทดสอบซึ่งเป็นที่นิยมใช้ในการทดสอบระบบการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่คือ *in vitro* dissolution test ซึ่งเป็นการทดสอบในหลอดทดลอง ที่ใช้ทดสอบหาตัวยาที่มีการละลายออกจากระบบที่มีการพัฒนาเพื่อนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่ โดยอาศัยเครื่องมือในเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา

(United States Pharmacopoeia) ตามวิธีที่เรียกว่า USP dissolution apparatus I (basket method) โดยใช้สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer solution; PBS) ที่มีค่า pH และเวลาในการทดสอบที่มีสภาพเหมือนน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหารส่วนกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ (Ahmed, 2005, pp. 465-470) เช่น การทดสอบการละลายของ enteric-coated capsule ที่ถูกนำไปทดสอบประสิทธิภาพของระบบนำส่งยาในตัวทำละลาย ที่มีสภาพเหมือนระบบทางเดินอาหาร ณ pH และเวลาที่แตกต่างกัน 3 สภาวะ คือ สภาพเหมือนบริเวณกระเพาะอาหาร: pH 1.2 (2 ชั่วโมง) สภาพเหมือนบริเวณลำไส้เล็ก: pH 6.8 (1 ชั่วโมง) และสภาพเหมือนบริเวณลำไส้ใหญ่: pH 7.4 (1 ชั่วโมง) (Cole, Scott, Connor, Wilding, Petereit, & Schminke, 2002, pp. 83-95)

การพัฒนาระบบนำส่งแป้งไปลำไส้ใหญ่ เพื่อเป็นอาหารเสริมสุขภาพ

1. แป้งดิบ (Raw starch, Native starch)

แป้งเป็นคาร์โบไฮเดรตชนิดโฮโมพอลิแซ็กคาไรด์ (homopolysaccharide) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ของหน่วยกลูโคสที่เชื่อมต่อกันด้วยพันธะไกลโคซิดิก (glycosidic linkage) แป้งประกอบด้วยพอลิเมอร์หลักสองชนิดคือ อะมิโลส (amylose) เป็นพอลิเมอร์เชิงเส้นที่เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ α-1,4 ไกลโคซิดิก และอะมิโลเพกติน (amylopectin) เป็นพอลิเมอร์เชิงกิ่งที่เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ α-1,6 ไกลโคซิดิก (French, 1973, pp. 1048-1061) พืชจะเก็บแป้งในรูปเม็ดแป้ง (starch granule) แป้งจากพืชต่างชนิดกัน จะมีลักษณะเฉพาะของโครงสร้างทางเคมี กายภาพ รวมทั้งขนาดและรูปร่างที่แตกต่างกัน จากการใช้เทคนิค X-ray diffraction ในการวิเคราะห์เม็ดแป้ง พบว่าเม็ดแป้งมีโครงสร้างแบบกึ่งผลึก (semi-crystalline) ประกอบด้วยส่วนอสัณฐาน (amorphous regions) ซึ่งเป็นส่วนที่โมเลกุลมีการจัดเรียงตัวกันอย่างไม่เป็นระเบียบ และส่วนผลึก (crystalline regions) ที่โมเลกุลมีการจัดเรียงตัวกันอย่างเป็นระเบียบ โครงสร้างทั้งสองนี้จะมีการเรียงตัวซ้อนกันเป็นชั้นในแนวรัศมีโดยมีจุดเริ่มต้นที่จุดศูนย์กลางของเม็ดแป้งที่เรียกว่าไฮลัม (hilum) (Tester, 1997, pp. 163-171) เมื่อนำเม็ดแป้งดิบไปส่องดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสงโพลาไรซ์ (polarized light) เม็ดแป้งจะแสดงคุณสมบัติของการบิดระนาบแสงโพลาไรซ์ (birefringence) ทำให้มองเห็นเม็ดแป้งในลักษณะที่เป็นรูปกากบาท (maltese cross) ซึ่งเกิดจากลักษณะโครงสร้างที่เป็นระเบียบของเม็ดแป้ง (Kerr, 1950, p. 158)

2. การย่อยและการดูดซึมแป้ง

แป้งมีส่วนประกอบอยู่ 2 ส่วนคือ แป้งส่วนที่ถูกย่อยและแป้งส่วนที่ไม่ถูกย่อย ส่วนของแป้งที่ถูกย่อยจะแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มคือ แป้งที่ถูกย่อยได้เร็ว (rapidly digestible starch) และแป้งที่ถูกย่อยได้ช้า (slowly digestible starch) (Englyst, & Hudson, 1992, pp. 15-21) มีแป้งส่วนน้อยเท่านั้นที่จะถูกย่อยตั้งแต่อยู่ในปาก โดยเอนไซม์อัลฟาอะมิเลสหรือไทยาลิน (ptyalin) ได้เด็กซ์ตริน (dextrin) ซึ่งเป็นคาร์โบไฮเดรตที่มีโมเลกุลเล็กกว่าแป้งแต่ใหญ่กว่าน้ำตาล แป้งส่วนใหญ่ที่เหลือต้องถูกส่งผ่านไปที่กระเพาะอาหารและถูกย่อยต่อที่ลำไส้เล็กโดยเอนไซม์อัลฟาอะมิเลสที่สร้างจากตับอ่อน (pancreatic amylase) ทำให้แป้งส่วนที่เหลือถูกย่อยและได้กลูโคสที่เป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว ถูกดูดซึมผ่านเซลล์ของลำไส้เล็กเข้าสู่หลอดเลือดดำ (portal vein) ที่นำเลือดมาจากระบบทางเดินอาหาร เพื่อเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดที่ตับต่อไป (Guyton, & Hall, 2006, pp. 808-818)

ส่วนของแป้งที่ไม่ถูกย่อยจะมีปริมาณน้อยประมาณ 10% (Stephen, 1991, pp. 615-618) เรียกว่าแป้งต้านทานการย่อย หรือ resistant starch ซึ่งไม่ถูกย่อยโดยเอนไซม์และไม่ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กแต่สามารถผ่านเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ โดยทำหน้าที่เสมือนเป็นอาหารสำหรับจุลินทรีย์หรือพรีไบโอติก (prebiotic) เพื่อการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ที่ดีต่อสุขภาพ กลุ่มพอลิแซ็กคาไรด์ที่ไม่ถูกย่อย (undigested polysaccharide) เช่น เซลลูโลส อินนูลิน ฟลุคโตโอลิโกแซ็กคาไรด์ รวมทั้งแป้งดิบบางชนิด เช่น แป้งกล้วยดิบ แป้งมันฝรั่งดิบ ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มแป้งต้านทานการย่อยประเภทที่ 2 ในจำนวนแป้งต้านทานการย่อย 4 ประเภท (Englyst, & Hudson, 1992, pp. 15-21) จะถูกจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่บริเวณลำไส้ใหญ่หลากหลายสายพันธุ์ใช้เป็นสารตั้งต้นใน

การเกิดกระบวนการหมักแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic fermentation) โดยจุลินทรีย์จะปล่อยเอนไซม์ออกมาย่อยสารกลุ่มดังกล่าวทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ เช่น แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ พลังงาน และกรดไขมันสายสั้น (short chain fatty acid) เช่น อะซิเตท (acetate: C2), โพรพิโอเนต (propionate: C3) และบิวไทเรต (butyrate: C4) (Ewing, & Cole, 1994)

3. โพรไบโอติกที่สามารถย่อยแป้งดิบ

โพรไบโอติก (probiotic) คืออาหารเสริมซึ่งเป็นจุลินทรีย์ที่มีชีวิตสามารถก่อประโยชน์ต่อร่างกายของสิ่งมีชีวิตที่มันอาศัยอยู่ด้วยโดยช่วยปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในร่างกาย (Fuller, 1989, pp. 365-378) ในระบบทางเดินอาหารส่วนต่าง ๆ จะมีปริมาณจุลินทรีย์ที่แตกต่างกัน บริเวณกระเพาะอาหารมีสภาวะกรดที่แรงทำให้จุลินทรีย์ที่ไม่ทนต่อสภาวะกรดอาศัยอยู่ไม่ได้จึงมีจุลินทรีย์บริเวณนี้ในปริมาณน้อย (ประมาณ 10^1-10^3 cfu/g) บริเวณลำไส้เล็กมีค่า pH สูงขึ้น จึงมีปริมาณจุลินทรีย์เพิ่มขึ้นเป็นประมาณ 10^4-10^8 cfu/g ส่วนบริเวณลำไส้ใหญ่จะมีจุลินทรีย์เพิ่มสูงขึ้นถึงประมาณ 10^{12} cfu/g เนื่องจากกากอาหารส่วนใหญ่จะค้างอยู่บริเวณลำไส้ใหญ่นาน จึงทำให้ลำไส้ใหญ่เป็นแหล่งอาหารที่สมบูรณ์และเหมาะสมสำหรับการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ (Tannock, 1997, pp. 270-274)

ในระบบทางเดินอาหารจะมีจุลินทรีย์อาศัยอยู่ 2 กลุ่มคือ กลุ่มจุลินทรีย์ที่ดีต่อสุขภาพ เช่น แลกติกแอซิดแบคทีเรีย (lactic acid bacteria) เป็นแบคทีเรียแกรมบวกที่มีรูปร่างทั้งแบบกลมและแบบแท่ง (Holzapfel, Haberer, Geisen, Bjortroth, & Schillinger, 2001, pp. S365-373) เช่น กลุ่มแลคโตบาซิลลัส (Lactobacillus), สเตรปโตคอคคัส (Streptococcus), ไบฟิโดแบคทีเรียม และเอนเทอโรคอคคัส (Enterococcus) เป็นต้น (Prasad, Gill, Smart, & Gopal, 1998, pp. 993-1002) แลคโตบาซิลลัสชนิดที่นิยมใช้เป็นโพรไบโอติกในมนุษย์คือ *L. acidophilus*, *L. amylovorus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. gallinarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* (Collins, Thornton, & Sullivan, 1998, pp. 487-490; Tannock, 1999b, pp. 1-4) เป็นกลุ่มจุลินทรีย์ประจำถิ่น (normal flora) ที่สามารถหมักน้ำตาลกลูโคสแล้วได้กรดแลกติกที่ช่วยเพิ่มความเป็นกรดในลำไส้ใหญ่ทำให้ pH ลดลงน้อยกว่า 4 จึงมีความสำคัญในการช่วยป้องกันการบุกรุกและสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ก่อโรค (pathogenic bacteria) (Reddy, Altaf, Naveena, Venkateshwar, & Kumar, 2008, pp. 22-23) โดยการแย่งอาหารและแหล่งยึดเกาะเซลล์เยื่อบุผิว (epithelium cell) ของลำไส้จากจุลินทรีย์ก่อโรค ทำให้จุลินทรีย์ก่อโรคไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มปริมาณได้และยังสามารถหลั่งสารที่เรียกว่าแบคเทอริโอซิน (bacteriocins) เช่น *L. acidophilus* สร้างอะซิโดซิน (acidocin) ที่มีฤทธิ์ยับยั้งจุลินทรีย์ก่อโรคได้หลายชนิด (Mcnaught, & Macfie, 2001, pp. 343-353) ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งคือ จุลินทรีย์ก่อโรค เช่น เอสเชอริเชีย โคไล *(Escherichia coli)*, ซัลโมเนลลา ไทฟี *(Samonella typhi)*, สแตปฟิโลคอคคัส ออเรียส *(Staphylococcus aureus)*, และวิบริโอ คลอเรลลา *(Vibrio cholera)* เป็นต้น (Cummings, & Macfarlane, 2002, pp. S145-151) ร่างกายจึงต้องมีสมดุลที่พอเหมาะระหว่างจุลินทรีย์ทั้งสองกลุ่มนี้ โดยต้องมีปริมาณจุลินทรีย์ที่ดีต่อสุขภาพมากกว่าจุลินทรีย์ก่อโรค จึงจะทำให้เรามีสุขภาพที่แข็งแรง ดังนั้นสมบัติของโพรไบโอติกที่สำคัญคือ ต้องทนต่อสภาวะกรดด่างและเกลือน้ำดีในระบบทางเดินอาหาร มีสมบัติที่เกาะติดกับเซลล์เยื่อบุผิวของลำไส้ได้ดี ตลอดจนเจริญเติบโตได้ทั้งในที่มีและไม่มีออกซิเจน อีกทั้งยังสามารถย่อยโปรตีน ไขมันและแป้งได้ (Tuomola, Crittenden, Playne, Isolauri, & Salminen, 2001, pp. S393 -398)

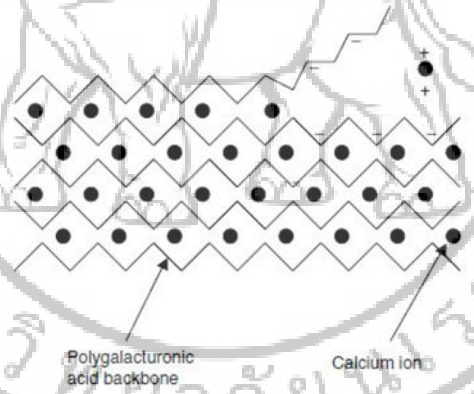
อะมิโลไลติก แลกติกแอซิดแบคทีเรีย (amylolytic lactic acid bacteria) สามารถสร้างเอนไซม์อัลฟาอะมิเลสที่มีสมบัติในการย่อยแป้งให้เป็นแลกติกแอซิดได้ เช่น *L. amylovorus*, *L. amylophilus*, *L. acidophilus* และ *L. cellobiosus* เป็นต้น (Rodriguez, et al., 2000, pp. 3350-3356) จากการศึกษาของ Ratithammatorn, Thongwai, Yotsawimonwat, Sirithunyalug, & Sirithunyalug (2012, pp. 29-42) พบว่า *Lactobacillus amylovorus* TISTR 1110 เจริญเติบโตได้ดีบนอาหารแข็งที่มีแป้งข้าวเหนียวดิบและแป้งข้าวโพดดิบเป็นแหล่งคาร์บอนแทนกลูโคส (starch agar) และมีความสามารถในการย่อยแป้งได้จนเกิดวงใส (clear zone) ซึ่งเกิดจาก

การที่ *L. amylovorus* สร้างเอนไซม์อัลฟาอะมิเลสภายนอกเซลล์ (extracellular amylase) ที่มีความเฉพาะเจาะจงในการย่อยแป้งดิบได้บางชนิดเท่านั้น (Nakamura, 1981, pp. 56-63) จึงคาดว่าจุลินทรีย์ที่ดีต่อสุขภาพในลำไส้ใหญ่น่าจะใช้แป้งดิบเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการหมักได้

4. การเคลือบแป้งด้วยเพกติน

เพกตินเป็นพอลิเมอร์จากธรรมชาติประเภทคาร์โบไฮเดรตเช่นเดียวกับแป้งและเซลลูโลส พบได้ในส่วนผนังเซลล์ของพืช (Christensen, 1984, pp. 105-143) โครงสร้างของเพกตินเป็นพอลิแซ็กคาไรด์เส้นตรงซึ่งประกอบด้วยหน่วยย่อยคือ กรดกาแลกตูโรนิก (D-galacturonic acid) และต่อเป็นสายโซ่ด้วยพันธะ α-1,4 ไกลโคซิดิกระหว่างวงแหวนไพราโนส (pyranose rings) ของกรดกาแลกตูโรนิก (Mukhiddinov, 2000, pp. 171-176)

เพกตินแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดคือ เพกตินชนิดที่มีเมทอกซิลสูง (high methoxyl pectin) มีดีกรีการเกิดเอสเทอร์ (degree of esterification, %DE) ไม่ต่ำกว่า 50% การเกิดเจลของเพกตินที่มีเมทอกซิลสูงจะเกิดเจลได้ดีในภาวะที่มีกรดและน้ำตาล ส่วนเพกตินชนิดที่มีเมทอกซิลต่ำ (low methoxyl pectin) มีดีกรีการเกิดเอสเทอร์ต่ำกว่า 50% เพกตินชนิดนี้สามารถเกิดเจลได้ที่อุณหภูมิห้อง (Rolin, & de Vries, 1990, p. 401) กลไกการเกิดเจลของเพกตินที่มีหมู่เมทอกซิลต่ำเกิดจากการสร้างพันธะเชื่อมขวาง (cross-link) ระหว่างหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group) 2 หมู่กับแคลเซียมอิออน (Ca^{2+}) ซึ่งแทรกเข้าไปในช่องว่างระหว่างสายโซ่ของกาแลกตูโรนิกแอซิดที่มีลักษณะเป็นเกลียวเรียงขนานกันและเกาะกับอะตอมของออกซิเจนของห่วงโซ่ทั้งสองทำให้เกิดร่างแหโมเลกุลขนาดใหญ่ (Charley, & Weaver, 1998, p. 581) ที่มีแบบจำลองเหมือนกล่องใส่ไข่เรียกว่า "egg box-model" (Morris, Powell, Gidley, & Rees, 1982, pp. 507-516) ดังแสดงในรูปที่ 3

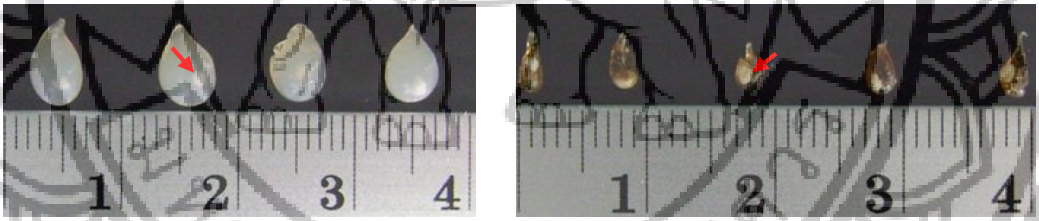


รูปที่ 3 แบบจำลอง "egg box-model" แสดงการแทรกของ Ca^{2+} เข้าไปในช่องว่างระหว่างห่วงโซ่ของกาแลกตูโรนิกแอซิด (Morris, et al., 1982, pp. 507-516)

จากการที่เพกตินสามารถใช้เป็นสารก่อเจลเพื่อชะลอการปลดปล่อยตัวยา สามารถใช้ในการปกป้องหรือนำส่งยาชนิดโปรตีนหรือเปปไทด์เพื่อนำส่งตัวยาให้ไปออกฤทธิ์เฉพาะที่ โดยอาจใช้เพกตินเป็นองค์ประกอบเดี่ยวหรืออาจจะใช้คู่กับพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่ไม่ละลายน้ำ (Sande, 2005, pp. 441-450) นอกจากนี้เพกตินยังสามารถทนต่อการถูกย่อยโดยเอนไซม์ในบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก เมื่อผ่านเข้าถึงลำไส้ใหญ่เพกตินก็จะถูกย่อยสลายโดยจุลินทรีย์ที่อยู่ในลำไส้ใหญ่ (Liu, Fishman, Kost, & Hicksd, 2003, pp. 3333-3343) จึงมีการนำเพกตินมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ดังเช่นการศึกษาของ Sriamornsak, Nunthanid, Wan, & Luangtana-Anan, (2003, pp. 311-318) ที่ศึกษาการเตรียมยาเม็ดแกนที่มี 5-ASA เป็นตัวยาสำคัญและเคลือบเม็ดยาด้วยส่วนผสมระหว่าง Eudragit® S และเพกตินแล้วนำไปทดสอบการละลายทั้งในสารละลายที่มี

สภาพเหมือนทางด้าน pH และเวลาที่ยาเคลื่อนที่ผ่านในทางเดินอาหารส่วนต่างๆ (transit time) พบว่าในช่วง 5 ชั่วโมงแรกซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ยาเคลื่อนที่ผ่านกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กตัวยาจะถูกละลายออกมาน้อยมาก และเมื่อทดสอบสภาพเหมือนที่ลำไส้ใหญ่โดยใช้เอนไซม์เพกติเนส (pectinase) ที่ pH 6.8 พบว่ามีการละลายออกของตัวยา 5-ASA จากการที่เพกตินถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์เพกติเนสและเกิดการแตกออกของฟิล์ม สอดคล้องกับการศึกษาของ Chambin, Dupuis, Champion, Voilley, & Pourcelot (2006, pp. 86-93) ได้ทำการเตรียมเม็ดบีส (beads) เล็กๆ ที่มีตัวยาคีโตโพเฟน (ketoprofen) พบว่าการเตรียมเม็ดบีสจากการหยดตัวยา และเพกตินลงในสารละลายเกลือซิงค์อะซิเตท (zinc acetate) ในความเข้มข้น 10% จะได้เม็ดบีสที่มีโครงสร้างแข็งแรง จึงทำการบรรจุเม็ดบีสลงในแคปซูลและเคลือบด้วยฟิล์มที่ป้องกันไม่ให้มีการแตกออกของแคปซูลที่กระเพาะและลำไส้เล็กแต่สามารถแตกออกได้ที่ลำไส้ใหญ่ ทำให้สามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาจากเม็ดบีสได้โดยอาศัยเอนไซม์เพกติเนส

เนื่องจากเพกตินมีสมบัติเหมาะสมในการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่ได้อย่างมีประสิทธิภาพดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น จึงมีการนำเพกตินชนิด LC-710 ซึ่งเป็นเพกตินชนิดที่มีเมทอกซิลต่ำมาใช้เคลือบแป้งข้าวเหนียวดิบที่ถูกเตรียมขึ้นในรูปแกรนูล โดยนำหลักการของระบบนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่มาประยุกต์ใช้คือ "จะต้องปกป้องแป้งดิบไม่ให้ถูกปล่อยออกมาในสภาวะเหมือนบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก แต่แป้งจะต้องถูกปล่อยออกมาทันทีในสภาวะเหมือนบริเวณลำไส้ใหญ่" โดยการเคลือบแกรนูลแป้งด้วยเพกตินที่ระดับความเข้มข้น 5, 6, 7, 8, และ 9% (จักรพันธ์ ศิริธัญญาลักษณ์, บุษบัน ศิริธัญญาลักษณ์, และธนาภร รติธรรมธร, 2553, น. 27-38; Ratithammatorn, et al., 2012, pp. 143-156) โดยใช้วิธี Ionotropic gelation technique ซึ่งดัดแปรจาก Sriamornsak, & Nunthanid. (1998, pp. 207-212) ตัวอย่างลักษณะแกรนูลแป้งที่ถูกห่อหุ้มด้วยเพกตินที่ระดับความเข้มข้น 9% แสดงไว้ในรูปที่ 4



รูปที่ 4 ลักษณะแกรนูลแป้งข้าวเหนียวที่เคลือบด้วยเพกตินที่ระดับความเข้มข้น 9% : (รูปบนซ้าย) หลังการแช่ในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ($CaCl_2$) เป็นเวลา 20 นาที: (รูปบนขวา) หลังการอบแห้งที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 12 ชั่วโมง; **หมายเหตุ** ลูกศรแสดงแกรนูลแป้ง (Ratithammatorn, et al., 2012, pp. 143-156)

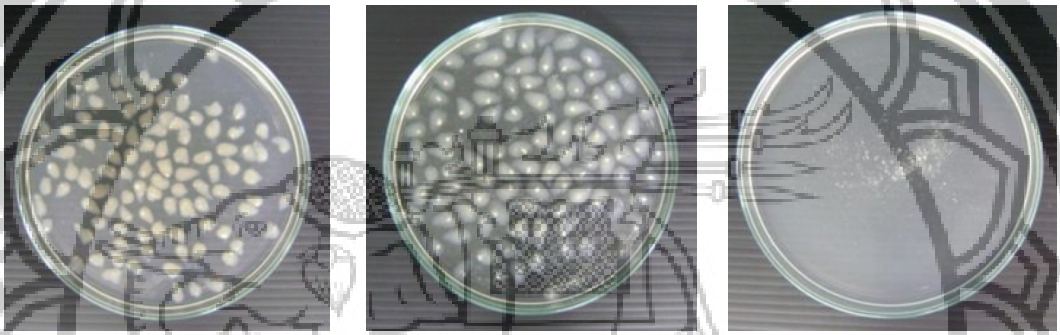
5. การทดสอบการรั่วออกของแป้งในการทดสอบแบบ *in vitro*

แกรนูลแป้งที่เคลือบด้วยเพกติน ถูกนำไปประเมินประสิทธิภาพในการนำส่งแป้งไปยังลำไส้ใหญ่ โดยการทดสอบการรั่วออกของแป้งแบบ *in vitro* โดยใช้หลักการเดียวกับวิธีการทดสอบระบบการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่แบบ *in vitro* ซึ่งได้ดัดแปรจากวิธีการทดลองของ Mura, Maestrelli, Cirri, & Rabasco (2003, pp. 365-371) ในสภาพเหมือนทางสรีรวิทยาที่ค่า pH และเวลาที่ยาผ่านบริเวณกระเพาะอาหาร (0.1 N. HCl, pH 1.2, 2 ชั่วโมง) ลำไส้เล็ก (PBS; pH 6.8, 2 ชั่วโมง) และลำไส้ใหญ่ (PBS; pH 7.4, 4 ชั่วโมง) พบว่าระดับความเข้มข้นของเพกตินที่ใช้เคลือบแป้งมีผลโดยตรงต่อการละลายหรือกร่อนออกของเพกติน จากการทดสอบในสภาพเหมือนทั้ง 3 สภาวะ แกรนูลแป้งที่เคลือบด้วยเพกตินในระดับความเข้นข้น 9% จะคงทนในสภาพเหมือนที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กและปลดปล่อยแป้งออกมาในสภาพเหมือนที่ลำไส้ใหญ่ได้ดีที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับแกรนูลแป้งที่เคลือบด้วยเพกตินที่ใช้เพกตินระดับความเข้นข้น 5, 6, 7, และ 8% (จักรพันธ์

ศิริธัญญาลักษณ์, บุษบัน ศิริธัญญาลักษณ์, และธนาภร รติธรรมธร, 2553, น. 27-38; Ratithammatorn, et al., 2012, pp. 143-156) ดังแสดงในรูปที่ 5 สรุปได้ว่า การใช้เพกตินเป็นสารเคลือบแป้งเพื่อให้มีประสิทธิภาพในการนำส่งแป้งไปลำไส้ใหญ่ จะต้องใช้เพกตินในระดับความเข้มข้นและชั้นเคลือบต้องเคลือบให้มีความหนาที่พอเหมาะที่สามารถทนต่อสภาพเหมือนของสภาวะกรดด่างในระบบทางเดินอาหารส่วนบนได้ดี ดังเช่นการศึกษาของ Fernandez-Hervas, & Fell (1998, pp. 115-119) ที่พบว่าการใช้เพกตินเพียงอย่างเดียวเคลือบยา Indomethacin ในการนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่ ต้องทำการเคลือบเพกตินให้มีชั้นความหนาที่เพียงพอเท่านั้นจึงจะได้ผล เมื่อเปรียบเทียบกับการเคลือบยาที่ใช้พอลิเมอร์ผสมระหว่างเพกตินและไคโตซานที่ใช้ชั้นความหนาในการเคลือบบางกว่าแต่สามารถทนต่อ pH ในระบบทางเดินอาหารส่วนบนได้ดี

0.1 N HCl pH 1.2 (2 ชม.) **PBS pH 6.8 (2 ชม.)** **PBS pH 7.4 (4 ชม.)**

สภาพเหมือนที่กระเพาะอาหาร **สภาพเหมือนที่ลำไส้เล็ก** **สภาพเหมือนที่ลำไส้ใหญ่**



รูปที่ 5 การทดสอบการรั่วออกของแป้งแบบ *in vitro* ของแกรนูลแป้งที่เคลือบด้วยเพกตินที่ 9% (Ratithammatorn, et al., 2012, pp. 143-156)

6. ประโยชน์ของการนำส่งแป้งเข้าสู่ลำไส้ใหญ่

การรับประทานอาหารที่มีแป้งเป็นส่วนประกอบแป้งส่วนใหญ่จะถูกย่อยและดูดซึมที่ลำไส้เล็ก แต่จะมีแป้งส่วนน้อยที่เรียกว่าแป้งต้านทานการย่อย ที่สามารถทนต่อการถูกย่อยโดยเอนไซม์และไม่ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็ก แต่สามารถผ่านเข้าไปจนถึงบริเวณลำไส้ใหญ่ ทำให้จุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่บริเวณลำไส้ใหญ่หลากหลายชนิดสามารถใช้แป้งต้านทานการย่อยเป็นสารตั้งต้นในการเกิดกระบวนการหมักได้ผลิตภัณฑ์หลายชนิด แต่ผลิตภัณฑ์ที่สำคัญที่สุด เป็นกรดไขมันสายสั้น 3 ชนิดคือ อะซิเตท โพรพิโอเนต และบิวไทเรต ที่ช่วยทำให้ลำไส้ใหญ่มีสภาพเป็นกรดจึงมีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ก่อโรค แต่กลับมีผลกระตุ้นการเจริญเติบโตของกลุ่มจุลินทรีย์ที่ดีต่อสุขภาพ (Cummings, & Macfarlane, 2002, pp. S145-151) สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าอะซิเตท โพรพิโอเนต และบิวไทเรต เป็นแหล่งพลังงานที่ดีสำหรับเซลล์บริเวณลำไส้ใหญ่ (colonocytes) ทำให้มีเลือดมาเลี้ยงบริเวณเยื่อบุลำไส้ใหญ่มากขึ้น เป็นการช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเยื่อบุลำไส้ใหญ่ เพื่อช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกันให้กับระบบทางเดินอาหารในการป้องกันและลดอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้ได้อีกทางหนึ่ง (Wong, Souza, Kendall, Emam, & Jenkins, 2006, pp. 235-243; Clark, Topping, Bird, Young, & Cobiac, 2008, pp. 2190-2194)

จากการที่จุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่บริเวณลำไส้ใหญ่สามารถใช้แป้งเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการหมัก และได้กรดไขมันชนิดสายสั้นที่มีประโยชน์อย่างมากต่อร่างกาย แต่เนื่องจากลักษณะทางกายวิภาคและสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหาร แป้งส่วนใหญ่ที่สามารถถูกใช้เป็นสารตั้งต้นในกระบวนการหมักสำหรับจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่จะถูกย่อยและดูดซึมก่อนไปถึงลำไส้ใหญ่ จึงเหลือเพียงแป้งต้านทานการย่อยเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่สามารถผ่านเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ได้ ดังนั้นจึงได้มีการนำหลักการของระบบนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่มาพัฒนา โดย

การใช้สารเคลือบแป้งที่มีความทนต่อสภาวะเหมือนของน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหารส่วนต้น เพื่อนำส่งแป้งไปลำไส้ใหญ่ให้ได้ในปริมาณที่เพิ่มขึ้น ทำให้จุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่สามารถใช้แป้งเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการหมักได้ในปริมาณที่เพิ่มขึ้น ช่วยเพิ่มกรดไขมันชนิดสายสั้นที่มีผลกระตุ้นการเจริญเติบโตของกลุ่มจุลินทรีย์ที่ดีต่อสุขภาพในทางเสริมสร้างความแข็งแรงให้กับลำไส้ใหญ่ได้ดียิ่งขึ้น

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

การนำหลักการที่สำคัญของระบบนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่มาเป็นแนวทางการพัฒนาระบบนำส่งแป้งข้าวเหนียวดิบไปลำไส้ใหญ่เพื่อเป็นอาหารเสริมสุขภาพ โดยใช้เพกตินชนิด LC-710 ซึ่งมีความทนต่อการถูกย่อยในสภาวะเหมือนของน้ำย่อยในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก แต่จะถูกย่อยเมื่ออยู่ในสภาพเหมือนบริเวณลำไส้ใหญ่ ทำให้แป้งถูกปลดปล่อยออกมา และจากการที่แป้งข้าวเหนียวดิบสามารถถูกย่อยโดย *Lactobacillus amylovorus* ซึ่งเป็นจุลินทรีย์ที่ดีต่อสุขภาพชนิดหนึ่งที่อาศัยอยู่บริเวณลำไส้ใหญ่ จึงเป็นแนวทางในการนำแป้งดิบที่ผลิตได้ภายในประเทศมาพัฒนา โดยแปรรูปแป้งดิบให้อยู่ในรูปพรีไบโอติคที่มีต้นทุนในการผลิตต่ำ เพื่อช่วยเสริมสร้างการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพโดยเฉพาะบริเวณลำไส้ใหญ่

ดังนั้นในอนาคตจึงควรส่งเสริมให้มีการศึกษากลุ่มจุลินทรีย์ที่ดีต่อสุขภาพอีกหลากหลายสายพันธุ์ที่อาจจะสามารถย่อยสลายแป้งดิบชนิดอื่นๆได้อีก และควรศึกษาชนิดของสารตัวพาที่ใช้ในการนำส่งแป้งที่มีความทนทานต่อสภาวะกรดด่างในส่วนต้นของระบบทางเดินอาหารได้ดีโดยไม่จำเป็นต้องใช้สารที่เป็นตัวพาในการนำส่งแป้งในระดับความเข้มข้นที่สูง หรือใช้ชั้นความหนาของสารตัวพาที่ห่อหุ้มแป้งที่หนามาก แต่สามารถกักเก็บแป้งได้ดีและนานขึ้นตามเวลาที่กำหนดเพื่อสามารถนำส่งแป้งไปลำไส้ใหญ่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.จักรพันธ์ ศิริธัญญาลักษณ์ ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่กรุณาให้ความอนุเคราะห์ในการตรวจและแก้ไขบทความให้มีความถูกต้องและสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

จักรพันธ์ ศิริธัญญาลักษณ์, บุษบัน ศิริธัญญาลักษณ์, และธนาภร รติธรรมธร. (2553). *การเคลือบแป้งเพื่อการพัฒนาเป็นอาหารเสริมสุขภาพ* (รายงานการวิจัย). เชียงใหม่; คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.

Ahmed, I. S. (2005). Effect of simulated gastrointestinal condition on drug release from pectin/ethyl cellulose as film coating for drug delivery to the colon. *Drug Dev Ind Pharm*, *31* (4-5), 465-470.

Bussemer, T., Otto, I., & Bodmeier, R. (2001). A review: Pulsatile drug-delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, *18*(5), 433-458.

Chambin, O., Dupuis, G., Champion, D., Voilley, A., & Pourcelot, Y. (2006). Colon-specific drug delivery: influence of solution reticulation properties upon pectin beads performance. *Int J Pharm*, 14, *321*(1-2), 86-93.

Chan, W. A., Boswell, C. D., & Zhang, Z. (2001). Comparison of the release profiles of a water soluble drug carried by Eudragit®-coated capsule in different *in vitro* dissolution liquids. *Powder Tech*, 119, 26-32.

Charley, H., & Weaver C. M. (1998). *Foods: A scientific approach* (3rd ed.). USA: Prentice-Hall, Inc.

Chourasia, M. K., & Jain, S. K. (2003). Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Sci*, *6*(1), 33-66.

Christensen, S. H. (1984). *Pectins*. In M. Glicksman, (Ed.). *Food Hydrocolloids* (3rd ed.). (pp. 205-203). Florida: CRC Press, Boca Raton.

Clark, J. M., Topping, D. L., Bird, A. R., Young, G. P., & Cobiac, L. (2008). Effects of high-amylose maize starch and butyrylated high-amylose maize starch on azoxymethane-induced intestinal cancer in rats. *J Carcinog*, *29*(11), 2190-2194.

Cole, E. T., Scott, R. A., Connor, A. L., Wilding, I. R., Petereit, H. U., & Schminke, C. (2002). Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. *Int J Pharm*, *231*(1), 83-95.

Collins, J. K., Thornton, G., & Sullivan, G. O. (1998). Selection of probiotic strains for human applications. *Intern Dairy J*, 8, 487-490.

Cummings, J. H., & Englyst, H. N. (1987). Fermentation in the human large intestine and available substrates. *Am J Clin Nutri*, 45, 1243-1255.

Cummings, J. H., & Macfarlane, G. T. (2002). Gastrointestinal effects of prebiotics. *Bri J Nutri*, *87*(2), S145-151.

Englyst, H. N., & Hudson, G. J. (1992). The classification and measurement of dietary carbohydrates. *Food Chem*, 57, 15-21.

Evans, D. F., Pye, G., Bramley, R., Clark, A. G., Dyson, T. J., & Hardcastle, J. D. (1988). Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. *Gut J*, *29*(8), 1035-1041.

Ewing, W. N., & Cole, D. J. A. (1994). *The living gut: An introduction to micro-organisms in nutrition*. Dungannon, Ireland: Context Publications.

Fernandez-Hervas, M. J., & Fell, J. T. (1998). Pectin/chitosan mixtures as coatings for colon-specific drug delivery: an *in vitro* evaluation. *Intern J Pharmaceutics*, *169*(1), 115-119.

Filho, R. P., Polli, M. C., Filho, S. B., Garcia, M., & Ferreira, E. I. (2010). Prodrugs available on the Brazilian pharmaceutical market and their corresponding bioactivation pathways. Retrieved October 23, 2014, from http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1984-82502010000300003& script =sci_arttext#fig31

French, D. (1973). Chemical and physical properties of starch. *J Anim Sci*, 75, 1048-1061.

Friend, D. R., & Chang, G. W. (1985). Drug glycosides: Potential prodrugs for colon specific drug delivery. *J Med Chem*, 28, 51-57.

Fukui, E., Miyamura, N., Verma, K., & Kobayashi, M. (2000). Preparation of enteric coated time released press coated tablets and evaluation of their function by *in vitro* and *in vivo* tests for colon targeting. *Int J Pharm*, 204, 7.

Fuller, R. (1989). A review: Probiotic in man and animals. *J Appl Bacteriol*, 66, 365-378.

Gazzaniga, A., Iamartino, P., Maffino, G., & Sangalli, M. E. (1994). Oral delayed release system for colonic specific drug delivery. *Int J Pharm*, 108, 77.

Gliko, K. I., Yagen, B., & Penhasi, A. (1998). Low swelling, crosslinked guar gum and its potential use as colon-specific drug carrier. *Pharm Res*, 15, 1019.

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Textbook of medical physiology*. Pennsylvania: Elsevier.

Hita, V., Singh, R., & Jain, S. K. (1997). Colonic targeting of metronidazole using azo aromatic polymers, development and characterization. *J Drug Del*, 4, 19-22.

Holzapfel, W. H., Haberer, P., Geisen, R., Bjortroth, J., & Schillinger, U. (2001). Taxonomy and Important features of probiotic micro-organisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutri*, *73*(2), S365-373.

Kerr, R. W. (Ed.) (1950). *Chemistry and industry of starch* (2nd ed.). (p. 158). New York: Academic Press.

Lin, J. H., & Lu, A. Y. (1997). Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development. *Pharmacol Rev*, *49*(4), 403-449.

Liu, L., Fishman, M., Kost, J., & Hicksd, K. B. (2003). Pectin-based systems for colon-specific drug via oral route. *J Biomat*, 24, 3333-3343.

Mcleod, A. D., Friend, D. R., & Thoma, N. T. (1994). Glucocorticoid-dextran conjugates as potential prodrugs for colon specific delivery-hydrolysis in rat gastrointestinal tract contents. *J Pharm Sci*, *83*(9), 1284-1288.

Mcnaught, C. E., & Macfie, J. (2001). Probiotics in clinic practice: a critical review of the evidence. *Nutrition Research*, 21, 343-353.

Morris, E. R., Powell, D. A., Gidley, M. J., & Rees, D. A. (1982). Conformations and interactions of pectins I. Polymorphism between gel and solid states of calcium polygalacturonate. *J Mol Biol*, 155, 507-516.

Mukhiddinov, Z. K. (2000). Isolation and structural characterization of a pectin homo and ramnogalacturonan. *Talanta J*, 53, 171-176.

Mura, P. F., Maestrelli, M., Cirri, M. L., & Rabasco, A. M. (2003). Development of enteric-coated pectin-based matrix tablets for colonic delivery of theophylline. *J Drug Target*, 11, 365-371.

Nakamura, L. K. (1981). *Lactobacillus amylovorus*, a new starch hydrolyzing species from cattle waste-corn fermentation. *Intern J Syst Bacteriol*, 31, 56-63.

Philip, A. K., & Philip, B. (2010). Colon targeted drug delivery systems: A review on primary and novel approaches. *Oman Med J*, *25*(2), 79-87.

Prasad, J., Gill, H., Smart, J., & Gopal, P. K. (1998). Selection and characterization of Lactobacillus and Bifidobacterium strain for use as probiotics. *Intern Dairy J*, 8, 993-1002.

Ratithammatorn, T., Thongwai, N., Yotsawimonwat, S., Sirithunyalug, B., & Sirithunyalug, J. (2012). Adhesion and utilization of starch granules by *Lactobacillus amylovorus*. *CMU J Nat Sci*, *11*(1), 29-42.

Ratithammatorn, T., Thongwai, N., Yotsawimonwat, S., Sirithunyalug, B., & Sirithunyalug, J. (2012). *In vitro* evaluation of pectin-coated starch granules for colonic delivery. *CMU J Nat Sci*, *11*(2), 143-156.

Reddy, G., Altaf, M. D., Naveena, B. J., Venkateshwar, M., & Kumar, E. V. (2008). Amylolytic bacterial lactic acid ferment-A review. *Biotech Adavances*, 26, 22-23.

Rodriguez, S. R., Morton, G. J., Jore, J., Pintado, J., Juge, J., & Guyot, J. P. (2000). Comparative characterization of complete and truncated forms of Lactobacillus and the role of the C-terminal direct repeats in raw starch binding. *Appl Environ Microbiol*, 66, 3350-3356.

Rolin, C., & de Vries, J. (1990). Pectin, in Food Gels. In P. Harris (Ed.). *Handbook of Food Science, Technology, and Engineering* (p. 401). London: Elsevier Applied Science.

Ru, D.R. (2013). The anatomy of a bowel movement (and how to cure constipation). Retrieved October 23, 2014, from http://www.plantbased pharmacist.com/2013/08/the-anatomy-of-bowel-movement-and-how.html

Rubunstein, A. (1990). Microbially controlled drug delivery to the colon. *Biopharm Drug Dispos*, 11, 465-475.

Rubinstein, A. (1995). Approaches and opportunities in colon-specific drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carr Syst*, 12, 101-149.

Sande, S. A. (2005). Pectin-based oral drug delivery to the colon. *Expert Opin Drug Deliv*, *2*(3), 441-450.

Sriamornsak, P., Nunthanid, J., Wan, C., & Luangtana-Anan, M. (2003). Composite film-coated tablets intended for colon-specific delivery of 5-amino salicylic acid: using deesterified pectin. *Pharm Dev and Tech*, *8*(3), 311-318.

Sriamornsak, P., Nunthanid, J. (1998). Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery: I. Preparation and *in vitro* release studies. *Int J Pharm*, 160, 207-212.

Stephen, A. M. (1991). Starch and dietary fiber: their physiological and epidemiological interrelationships. *Can J Physiol Pharm*, 69, 615-618.

Tannock, G. W. (1997). Probiotic properties of lactic-acid bacteria plenty of scope for fundamental. *R. and D. Tibtech*, 15, 270-274.

Tannock, G. W. (Ed.). (1999b). *Probiotics. A critical review*. (pp. 1-4). UK: Horizon scientific press, Norfolk.

Tester, R. F. (1997). Starch: the polysaccharide fractions. In P. J. Frazier, P. Richmond and A. M. Donald (Eds.). *Starch, structure and functionality*. (pp. 163-171). UK: The Royal Society of Chemistry, Cambridge.

Tuomola, E., Crittenden, R., Playne, M., Isolauri, E., & Salminen, S. (2001). Quality assurance criteria for probiotic bacteria. *Am J Clin Nutri*, S393-398.

Vassallo, M., Camilleri, M., Phillip, S. F., Brow, M. L., Chapman, N. J., & Thomforde, G. M. (1992). Transit through the proximal colon influences stool weight in the irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*, 102, 102-108.

Vinaykumar, K. V., Sivakumar, T., Tamizhmani, T., Rajan, T. S., & Chandran, I. S. (2011). Colon

targeting drug delivery system: A review on recent approaches. *Int J Pharm Biomed Sci*, *2*(1), 11-19.

Watts, P., & Illum, L. (1997). Colonic drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm*, 23, 893-913.

Wong, J. W., Souza, R. D., Kendall, C. C., Emam, A., & Jenkins, D. J. (2006). Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol*, *40*(3), 235-243.