

## บทคัดย่อ

สัญญาเลขที่ : RMU4880042  
ชื่อโครงการ : สมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของเพคติน: การศึกษาเชิงกลไกเพื่อใช้ในการออกแบบระบบนำส่งยา  
ชื่อนักวิจัย : พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ และ ณฐยา วัฒนการ  
ระยะเวลา : 3 ปี (29 กรกฎาคม 2548 ถึง 28 กรกฎาคม 2551)

พอลิเมอร์ที่มีสมบัติยึดติดเยื่อเมือกสามารถนำไปใช้เพื่อเพิ่มระยะเวลาของรูปแบบยาในทางเดินอาหารและเพิ่มการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของเพคตินชนิดต่างๆ โดยใช้วิธีการทดสอบกับเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองแบบภายนอกร่างกายด้วยเครื่องวิเคราะห์ลักษณะเนื้อสัมผัสเพื่อศึกษากลไกการยึดติดเยื่อเมือกของเพคตินตามทฤษฎีต่างๆ รวมทั้งออกแบบและประเมินผลรูปแบบยาเตรียมชนิดยึดติดเยื่อเมือกที่ใช้เพคตินเป็นส่วนประกอบ ผลการวิจัยพบว่าเพคตินมีสมบัติยึดติดเยื่อเมือกในทางเดินอาหารโดยสามารถยึดติดเยื่อเมือกในลำไส้ใหญ่ได้ดีที่สุด ส่วนการยึดติดในกระพุ้งแก้มมีค่ามากเมื่อเพคตินอยู่ในสภาวะแห้ง นอกจากนั้นสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของเพคตินเรียงลำดับตามร้อยละของหมู่เอสเทอร์ในโครงสร้างและน้ำหนักโมเลกุลจากมากไปน้อย เพคตินเปียกได้มากขึ้นเมื่อร้อยละของหมู่เอสเทอร์ในโครงสร้างลดลงนั่นคือมีหมู่ที่ชอบน้ำเพิ่มขึ้น พารามิเตอร์เกี่ยวกับวิทยาศาสตร์การไหลมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อผสมเพคตินกับมิวซิน ซึ่งให้เห็นว่าเกิดอันตรกิริยาระหว่างเพคตินกับมิวซินเป็นผลจากการพันกันของสายโซ่โมเลกุล ผลการศึกษาโดยใช้อินฟราเรดสเปกโทรสโกปีพบว่าน้ำจากสารกระจายตัวของมิวซินสามารถแพร่ผ่านแผ่นฟิล์มเพคตินและเกิดพันธะไฮโดรเจนกับสายโซ่ของเพคตินซึ่งสามารถยืนยันได้จากภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์แบบแรงอะตอม ส่วนการศึกษาโดยการวัดศักย์ไฟฟ้าที่พื้นผิวพบว่าทั้งเพคติน มิวซินและของผสมระหว่างเพคตินกับมิวซินซึ่งมีประจุเป็นลบ ซึ่งเห็นว่าการเกิดอันตรกิริยาระหว่างเพคตินกับมิวซินไม่ใช่ผลจากการดึงดูดกันของประจุไฟฟ้า รูปแบบยาที่เตรียมขึ้นคือแผ่นแปะยึดติดเนื้อเยื่อในช่องปากสำหรับนำส่งยาผ่านชั้นเมือกซึ่งพบว่าแผ่นแปะที่เตรียมจากเพคตินที่มีปริมาณหมู่เอสเทอร์สูงสามารถยึดติดเนื้อเยื่อในช่องปากได้ดีกว่า การเตรียมรูปแบบยาชนิดสารประกอบเชิงซ้อนของเพคตินและลิโพโซมโดยการผสมสารละลายเพคตินกับลิโพโซมประจุบวก หลังจากให้สารประกอบเชิงซ้อนที่บรรจุสารเรืองแสงในหนูทดลองผ่านทางปากและตัดชิ้นเนื้อทางเดินอาหารมาตรวจสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์รวมแสงเลเซอร์แบบส่องกราดพบว่าบริเวณลำไส้เล็กมีสารเรืองแสงมากกว่าบริเวณอื่นเมื่อเปรียบเทียบกับหนูทดลองที่ได้รับสารเรืองแสงในรูปสารละลายและรูปลิโพโซมที่ไม่มีเพคตินแม้ว่าจะผ่านไปแล้ว 6 ชั่วโมง โดยเพคตินชนิดที่มีปริมาณหมู่เอสเทอร์ต่ำมีการยึดติดเยื่อเมือกในลำไส้ได้มากกว่า ส่วนผลทางเภสัชวิทยาเมื่อให้สารประกอบเชิงซ้อนที่มียาแคลซิโทนินในหนูพบว่าระดับแคลเซียมในกระแสเลือดลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับการให้แคลซิโทนินในรูปสารละลาย โดยสรุปเพคตินมีสมบัติยึดติดเยื่อเมือกในทางเดินอาหารโดยมีกลไกที่เกี่ยวข้องคือเพคตินเกิดการเปียกและพองตัวทำให้สัมผัสกับชั้นเยื่อเมือกในขั้นตอนแรก จากนั้นสายโซ่โมเลกุลของเพคตินและมิวซินเกิดการพันกัน แพร่เข้าหากัน และอาจเกิด

พันธะไฮโดรเจนหรือพันธะอื่นๆ ระหว่างสายโซ่ในชั้นตอนสุดท้าย การเลือกชนิดของเพคตินที่เหมาะสมอาจจะช่วยให้รูปแบบยาสามารถยึดติดเยื่อเมือกในบริเวณที่ต้องการให้มีการดูดซึมยาได้

**คำสำคัญ:** เพคติน การยึดติดเยื่อเมือก สมบัติยึดติดเยื่อเมือก ทางเดินอาหาร ระบบนำส่งยา

## Abstract

---

Contract No. : RMU4880042  
Project Title : Mucoadhesive properties of pectin: Mechanistic studies intended for drug delivery system design  
Researchers : Pornsak Sriamornsak and Nathaya Wattanakorn  
Research Duration : 3 years (29 July 2005 – 28 July 2008)

Mucoadhesive polymers have been used to increase retention time and improve bioavailability of drug in dosage forms. The objectives of this study were to investigate the mucoadhesive properties of various pectins using a texture analyzer, and the mucoadhesive mechanisms with several techniques. The pectin-based mucoadhesive dosage form was also designed and evaluated. The results demonstrated the mucoadhesive properties of pectin against gastrointestinal (GI) mucosa with the strongest mucoadhesion in large intestine. For buccal tissue, dry pectin discs showed stronger adhesion than wet ones. Moreover, mucoadhesive performance of pectins largely depended on their characteristics, i.e., degree of esterification and molecular weight. The wetting behavior of pectin surfaces increased with the decreased degree of esterification, indicating hydrophilic nature of the molecules. The rheological parameters increased after mixing of pectin and mucin indicating the interaction between pectin and mucin due to physical entanglement. Infrared spectra showed that water from mucin dispersion could diffuse through pectin films and formed H-bond with pectin molecules. The atomic force micrographs demonstrated physical morphology of the interaction. The study of surface charge properties showed that pectin, mucin and the pectin-mucin mixture were negative charge, indicating that the interaction between pectin and mucin was not due to the electrostatic attraction. Pectin-based buccal discs were prepared for transmucosal drug delivery. It was observed that high esterified pectin had a higher buccal adhesion than low esterified pectin. Pectin-liposome nanocomplexes (PLNs) were prepared by mixing cationic liposomes with pectin solution. Fluorescein isothiocyanate-dextran with molecular weight of 4300 Da (FD4) loaded PLNs were then intragastrically administered to male Wistar rat. The rat GI tissues were excised and observed under confocal laser scanning microscopy. High intensities of FD4 were found in rat's small intestine even after 6 hours of an oral administration of FD4-loaded PLNs, compared to FD4 solution and FD4-loaded cationic liposomes. PLNs made of low esterified pectin showed a higher mucoadhesion to the intestinal mucosa. The pharmacological effect of PLNs containing calcitonin was also investigated and found that blood calcium concentration was decreased after administration of PLNs containing calcitonin into rat, compared to calcitonin solution. In conclusion, pectin showed

mucoadhesive performance with GI mucosa. The mechanisms involved mucoadhesive properties of pectin are the wetting and swelling of pectin to intimate contact with mucin in mucus layer in the initial step. Consequently, pectin and mucin chains are physical entangled and diffused into each other to form gel network. H-bonding or other interactions may then form in the final step of the interaction. The selection of suitable pectin as a mucoadhesive material may help to retain the dosage form at its site of application.

**Key words:** pectin, mucoadhesion, mucoadhesive property, gastrointestinal tract, drug delivery system