

---

การประยุกต์ใช้พอลิเมอร์ที่ได้จากทรัพยากรทางทะเลในทางเภสัชกรรม  
Applications of Polymers from Marine Resource in Pharmaceutical Aspect

กัมปนาท หวลบุตตา<sup>1\*</sup> และ ธนิกานต์ แสงนิม<sup>2</sup>

<sup>1</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

<sup>2</sup>ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

Kampanart Huanbutta<sup>1\*</sup> and Tanikan Sangnim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmaceutical Science, Burapha University.

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University.

---

### บทคัดย่อ

พอลิเมอร์จากทะเลถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในหลายด้าน รวมถึงทางด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม และอุตสาหกรรมยา ทั้งนี้เนื่องจากทะเลเป็นแหล่งที่มาของทรัพยากรที่หลากหลายและยังอุดมสมบูรณ์ทรัพยากรทางทะเลหลายชนิดสามารถนำมาเตรียมพอลิเมอร์ได้ เช่น สาหร่ายทะเลชนิดต่างๆ พืชทะเล เปลือกของกุ้ง ปู ตลอดจนจุลชีพที่อยู่ในทะเล ปัจจุบันพอลิเมอร์ที่ได้จากทรัพยากรทางทะเลเป็นที่รู้จักและมีการใช้อย่างแพร่หลายทั้งนี้เนื่องด้วยทะเลมีความหลากหลายทางชีวภาพ พอลิเมอร์จากทะเลจึงมีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน สามารถตอบสนองความต้องการและนำไปใช้ประโยชน์ในด้านต่างๆทางเภสัชกรรมได้เป็นอย่างดี โดยพอลิเมอร์จากทะเลนั้นสามารถนำไปใช้ในการตั้งตำรับเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่างๆ สามารถทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มความคงตัวในอิมัลชัน สารแขวนตะกอน สารก่อเจล เป็นต้น ในงานวิจัยทางเภสัชกรรมพอลิเมอร์จากทะเลสามารถใช้เตรียมระบบนำส่งยาที่มีความซับซ้อน ใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยา รวมถึงนำส่งสารพันธุกรรมและวัคซีน นอกจากนี้พอลิเมอร์จากทะเลบางชนิดยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เช่น ยับยั้งเซลล์มะเร็ง ยับยั้งการเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย และลดการอักเสบ บทความนี้สรุปและนำเสนอพอลิเมอร์ที่ได้จากทรัพยากรทางทะเล ได้แก่ ไคโตแซน อัลจินต คาราจีแนน คอลาเจน เจลาติน และพอลิแซ็กคาไรด์จากจุลชีพจากทะเล เพื่อวัตถุประสงค์ในการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมและการแพทย์

คำสำคัญ : พอลิเมอร์ เภสัชกรรม ทรัพยากรทางทะเล ระบบนำส่งยา เภสัชภัณฑ์

---

\*Corresponding author. E-mail: kampanart @buu.ac.th

Polymers from marine resource have been widely utilized in several applications including pharmaceutical technology and industry, because the sea provides various kind and properties of polymers. Several types of marine resource, such as sea weeds, shells of crabs, and shrimp, marine plants and marine microorganism, have been used to prepare polymer. Marine biodiversity offers various properties of polymers which can meet the demand and work well in different functions and different pharmaceutical dosageforms. For example, it performs as a stabilizing agent in emulsion, a suspending agent in suspension and also gel former. In pharmaceutical research, marine polymers have been employed in complicated drug delivery system, controlling of drug release, gene and vaccine delivery. In addition, some of the marine polymers express pharmacological activities for example antitumor, antibacterial and anti-inflammatory activities. This article presents and summarizes the utilization of marine polymers, i.e., chitosan, alginate, carrageenan, collagen, gelatin and polysaccharide from marine microorganism, in pharmaceutical and medical aspects.

**Keywords :** polymer, Pharmaceutics, marine source, drug delivery system, pharmaceutical dosageform

## บทนำ

ท้องทะเลเป็นแหล่งชุมชนสมบัติทางทรัพยากรอันยิ่งใหญ่ มีการนำทรัพยากรจากทะเลมาประยุกต์ใช้ในการเตรียมพอลิเมอร์เพื่อวัตถุประสงค์ที่หลากหลายรวมถึงเพื่อใช้ในงานด้านเภสัชกรรม ไม่ว่าจะเป็นการนำสารสกัดและพอลิเมอร์จากพืชหรือสัตว์ได้ทะเลมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง (Costa-Lotufu *et al.*, 2006; El Gamal, 2009; Mathan *et al.*, 2011) ยับยั้งและฆ่าเชื้อแบคทีเรียและรา (Tsukamoto *et al.*, 1999; Defer *et al.*, 2009; El Gamal, 2009; Mayer *et al.*, 2009) ลดการอักเสบและแก้ปวด (El Gamal, 2009) นอกจากนี้ประโยชน์ที่ได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแล้ว สารประกอบหรือพอลิเมอร์ที่ได้จากจุลชีพ พืชและสัตว์ทะเลบางชนิดยังสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์พื้นฐานหรือระบบนำส่งยาที่ซับซ้อนได้อย่างมีประสิทธิภาพ

### ทำไมต้องใช้พอลิเมอร์จากทรัพยากรทางทะเล

พอลิเมอร์มีบทบาทอย่างมากในการผลิตเภสัชภัณฑ์ประเภทต่างๆ รวมถึงการเตรียมระบบนำส่งยาที่ซับซ้อน เช่น การใช้เพิ่มการแตกตัวของเม็ดยา (Lundqvist *et al.*, 1997) ใช้เป็นตัวพา (carrier) ในการนำส่งสารพันธุกรรม (Kimura *et al.*, 2004) เป็นต้น พอลิเมอร์ที่นำมาใช้มีทั้งที่ได้จากการสังเคราะห์และจากธรรมชาติโดยพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติมีข้อดีกว่าพอลิเมอร์สังเคราะห์คือมีความปลอดภัยสูงสามารถเข้าได้กับร่างกายอย่างไรก็ตามการใช้พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติบางชนิดมีข้อจำกัดคือเตรียมได้ปริมาณน้อยและแหล่งที่มาอยู่จำกัด เช่น เซลแล็ก (shellac) ซึ่งได้จากการสกัดเรซินที่เป็นสารคัดหลั่งจากแมลงครั้ง (*Laccifer lacca*) โดยในปัจจุบันจำนวนครั้งลดลงอย่างมาก เนื่องจากอุณหภูมิโลกที่สูงขึ้นส่งผลโดยตรงต่อการอยู่รอดของครั้ง ด้วยสาเหตุดังกล่าวจึงมีการผลิตเซลแล็กได้น้อยลงและราคามีแนวโน้มสูงขึ้นแตกต่างจากพอลิเมอร์ที่เตรียมได้จากทรัพยากรทางทะเลที่สามารถเตรียมได้ปริมาณมากเนื่องจากทรัพยากรทางทะเลยังมีความอุดมสมบูรณ์อยู่มาก นอกจากนี้ขยะจากอุตสาหกรรมในการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ได้จากทะเล เช่น ขยะจากอุตสาหกรรมส่งออกอาหารทะเลแช่แข็ง เช่น เปลือกกุ้ง แกนปลาหมึก และ เศษสาหร่ายทะเลยังสามารถนำมาเตรียมพอลิเมอร์ เช่น ไคโตแซนและแอลจินเตได้ (Majeti N.V, 2000) ดังนั้นการนำพอลิเมอร์จากท้องทะเลมาใช้อย่างมีข้อดีในแง่ของการช่วยลดปริมาณขยะและเพิ่มคุณค่าของขยะทางอุตสาหกรรมได้อีกด้วย

### ชนิดของพอลิเมอร์ที่ได้จากทรัพยากรทางทะเล

พอลิเมอร์ที่ได้จากท้องทะเลมีหลายชนิด การนำพอลิเมอร์จากทะเลมาใช้ในงานทางเภสัชกรรมขึ้นอยู่กับคุณสมบัติพื้นฐาน

ของพอลิเมอร์ชนิดนั้นๆ โดยพอลิเมอร์จากพืชและสัตว์ทะเลที่มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายมีอยู่หลายชนิดเช่นไคโตแซน (chitosan) อัลจินเนต (alginate) คาราจีแนน (carrageenan) อะการ์ (Agar) (Xing *et al.*, 2003; Nagarwal *et al.*, 2009; Harris *et al.*, 2010) นอกจากนี้ยังมีการนำพอลิเมอร์หรือพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) ที่ได้จากจุลชีพจากทะเลมาใช้ในทางเภสัชกรรมอีกด้วย (Laurienzo, 2010) ตัวอย่างพอลิเมอร์จากทะเลที่นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม มีดังต่อไปนี้

#### 1. ไคโตแซน (chitosan)

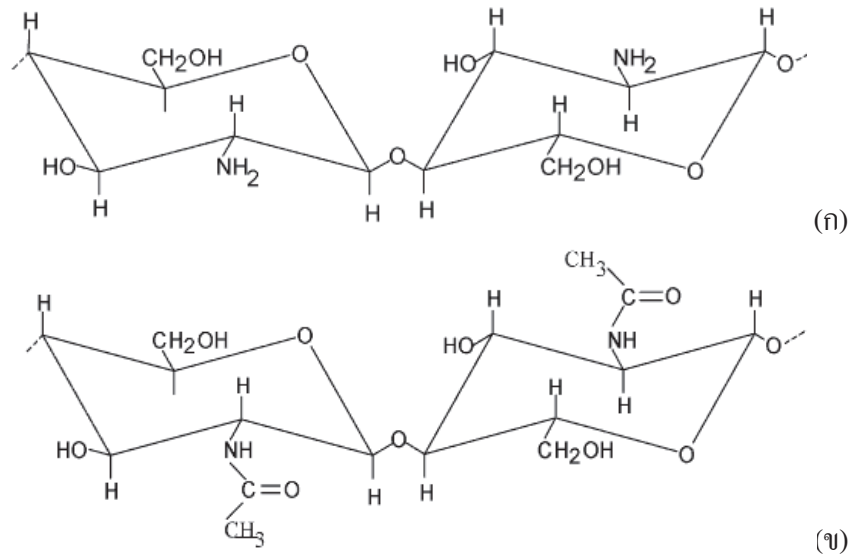
ไคโตแซนคืออะมิโนพอลิแซ็กคาไรด์ (aminopolysaccharides, ภาพที่1ก) ที่ได้จากขบวนการดีอะเซทิลเลชัน (deacetylation) ของไคติน (chitin, ภาพที่1ข) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่พบมากในธรรมชาติรองจากเพคติน (pectin) ไคตินได้จากเปลือกของสัตว์ทะเลในกลุ่มสัตว์ที่มีเปลือกแข็งหุ้ม (crustacean) เช่น กุ้ง ปู หรืออาจได้จากแกนกลางปลาหมึกหรือราบางชนิด ไคโตแซนที่ได้จากแหล่งที่มาที่ต่างกันจะมีการจัดเรียงตัวของโครงสร้างทางเคมี และคุณสมบัติที่แตกต่างกันไป เช่น ไคโตแซนที่ได้จากเปลือกกุ้งจะมีน้ำหนักโมเลกุลสูงจึงมักนำไปใช้เป็นสารเพิ่มความหนืดและปรับเนื้อสัมผัสของเภสัชภัณฑ์ที่ใช้ภายนอก เป็นต้น (Rhazi *et al.*, 2000)

เนื่องจากไคตินมีค่าการละลายน้ำต่ำจึงทำให้นำมาประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมได้น้อย ด้วยเหตุนี้จึงนิยมเตรียมไคตินให้อยู่ในรูปไคโตแซนซึ่งมีค่าการละลายน้ำที่ดีกว่า โดยไคโตแซนจะละลายได้ดีในสารละลายที่มีสถานะเป็นกรด และไคโตแซนที่มีร้อยละของกรดดีอะเซทิลเลชันสูงจะสามารถถูกละลายได้เพิ่มขึ้น โดยไคโตแซนที่เตรียมได้จะมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ระหว่าง 3,800 ถึง 20,000 ดาลตัน ข้อดีของไคโตแซนคือมีความเป็นพิษต่ำ สามารถเข้าได้กับร่างกายมนุษย์ มีคุณสมบัติเกาะติดเยื่อเมือก และสามารถเพิ่มการดูดซึมยาผ่านทางช่องว่างระหว่างเซลล์ (tight junction) (Dodane *et al.*, 1999; Majeti N.V, 2000; Maestrelli *et al.*, 2004)

ตลอดระยะเวลาหลายสิบปีที่ผ่านมาไคโตแซนถูกนำมาประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมอย่างแพร่หลาย ทั้งเป็นส่วนประกอบในเภสัชภัณฑ์พื้นฐาน และเป็นตัวพาในระบบนำส่งยาที่ซับซ้อนสามารถแบ่งการประยุกต์ใช้ไคโตแซนตามการบริหารได้ 3 ประเภทดังต่อไปนี้

1.1 การนำไปใช้ในเภสัชภัณฑ์ที่บริหารด้วยการรับประทาน (oral dosage forms)

ไคโตแซนถูกนำมาใช้ทำหน้าที่ต่างๆ ในตำรับยาเม็ดและยาเม็ดเคลือบฟิล์ม โดยถ้าใช้ในปริมาณน้อย ไคโตแซนจะทำหน้าที่



ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของไคโตแซน (ก) และไคติน (ข)

เป็นสารช่วยแตกตัว (disintegrant) แต่ถ้าใช้ในปริมาณมากจะทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มปริมาณ (diluent) และช่วยชะลอการปลดปล่อยยาโดยการสร้างชั้นเจลขึ้นมาเพื่อชะลอการแพร่ผ่านของยา (Hejazi & Amiji, 2003; Nunthanid *et al.*, 2008; Huanbutta *et al.*, 2011) การใช้เทคนิค melt extrusion โดยใช้ไคโตแซนเป็นตัวกลาง พบว่าช่วยเพิ่มค่าการละลายของยาที่ละลายน้ำยากได้ (Fukuda *et al.*, 2006) การใช้ไคโตแซนเคลือบเม็ดยาด้วยเทคนิคการพ่นเคลือบให้เกิดฟิล์มหรือการตอกเคลือบสามารถช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นไปตามต้องการได้ (Nunthanid *et al.*, 2001; Nunthanid *et al.*, 2008) และเนื่องจากไคโตแซนถูกย่อยสลายได้ด้วยแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ จึงมีการนำไคโตแซนมาประยุกต์ใช้เป็นพอลิเมอร์ห่อหุ้มตัวยาส่งยาสู่อวัยวะเป้าหมายเพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคลำไส้ใหญ่อักเสบหรือโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Shimono *et al.*, 2002; Nunthanid *et al.*, 2008) โดยประจุบวกของไคโตแซน (เมื่ออยู่ในสภาวะกรด) สามารถทำปฏิกิริยากับสารที่มีประจุลบเกิดเป็นอนุภาคที่มีขนาดระดับไมโครเมตรหรือนาโนเมตรเพื่อใช้ในการนำส่งยาได้ (Agnihotri *et al.*, 2004)

1.2 การนำไปใช้ในเภสัชภัณฑ์หรือเครื่องสำอางที่ใช้ภายนอก (topical dosage forms)

สมบัติของไคโตแซนมีความหลากหลายขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลและการกระจายของน้ำหนักโมเลกุล ดังนั้นจึงมีการประยุกต์ใช้ไคโตแซนในหลากหลายหน้าที่ โดยไคโตแซนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะมีความสามารถในการอุ้มน้ำจึงนิยมใช้ในการเพิ่มความชุ่มชื้น

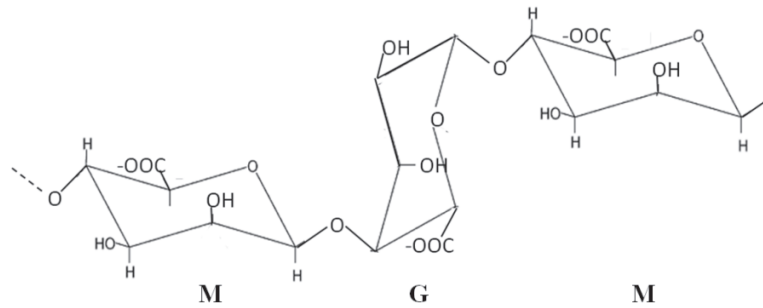
ให้กับผิวหนังจากงานวิจัยพบว่าไคโตแซนสามารถลดการสูญเสียน้ำจากผิวหนัง (trans-epidermal water loss, TEWL) เมื่อเทียบกับผิวหนังที่ไม่ถูกทาด้วยไคโตแซนและผิวหนังที่ทาด้วยพอลิเมอร์จากธรรมชาติอื่นๆ นอกจากนี้ไคโตแซนยังช่วยเพิ่มความคงตัวของอิมัลชัน เพิ่มความนุ่มของผิวหนัง (Majeti N.V, 2000; Boucard *et al.*, 2007) ใช้ยั้งระยะเวลาการติดของกลิ่นน้ำหอม ใช้ในผลิตภัณฑ์ระงับกลิ่นกายและใช้ในผลิตภัณฑ์จัดแต่งทรงผม (Dutta *et al.*, 2004; Tree-udom *et al.*, 2011) และจากคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของไคโตแซนจึงมีการนำไคโตแซนมาใช้เป็นวัสดุในการตกแต่งแผล (Jayakumar *et al.*; Yang *et al.*, 2005)

1.3 การนำไปใช้ในระบบนำส่งสารพันธุกรรม (gene delivery)

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นไคโตแซนจะแสดงประจุบวกในสภาวะกรด ดังนั้นไคโตแซนจึงสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับสารพันธุกรรม (DNA) ซึ่งแสดงประจุลบได้ โดยสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวจะอยู่ในรูปแบบอนุภาคระดับนาโนเมตรที่สามารถนำส่งสารพันธุกรรมสู่อวัยวะเป้าหมายเพื่อรักษาโรคที่มีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรม โดยอนุภาคที่ได้จากไคโตแซนจะช่วยป้องกันการสลายตัวของสารพันธุกรรม และสามารถควบคุมการปลดปล่อยของสารพันธุกรรมได้ (Richardson *et al.*, 1999)

## 2. อัลจินิก (alginate)

อัลจินิกเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) จากธรรมชาติที่มีส่วนประกอบ คือ กรดกลูคูโรนิก (guluronic acid, G, ภาพที่ 2) และกรดแมนนูโรนิก (mannuronic acid, M, ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของอัลจิเนต

พบได้มากในสาหร่ายทะเลสีน้ำตาล (Phaeophyceae) และแบคทีเรียในดิน ขั้นตอนการสกัดอัลจิเนตจากสาหร่ายทะเลสีน้ำตาลนั้นไม่ซับซ้อน เริ่มจากการสกัดสาหร่ายด้วยกรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) นำไปล้างและกรอง ทำให้เป็นกลางด้วยด่าง จากนั้นตกตะกอนโซเดียมอัลจิเนตด้วยแอลกอฮอล์ อัลจิเนตมีสมบัติเกาะติดเยื่อเมือก สามารถเข้าได้กับร่างกาย และมีความเป็นพิษต่ำ (Yang *et al.*, 2010)

อัลจิเนตละลายในตัวกลางน้ำที่มีสภาวะความเป็นกรด-ด่าง (pH) ที่เป็นกลาง และสามารถก่อเจลได้อย่างรวดเร็วกับสารที่มีประจุสองบวกเช่น  $Ca^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$  และ  $Zn^{2+}$  เมื่ออยู่ในสภาวะความเป็นกรด-ด่างที่มีค่ามากกว่า 6 โดยปฏิกิริยาการก่อเจล (ionic gelation) นี้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการเตรียมไมโครแคปซูลหรือเจลที่มีความหนืดสูง (Xing *et al.*, 2003; Sriamornsak & Kennedy, 2008) ตัวอย่างที่มีการนำอัลจิเนตไปใช้ในทางเภสัชกรรมคือการเตรียมไมโครแคปซูลจากเกลือแคลเซียมอัลจิเนต ไมโครแคปซูลที่ได้สามารถใช้ในการนำส่งยาโปรตีนและเปปไทด์ (เช่น อินซูลินและแคลซิโทนิน) ที่บริหารโดยการรับประทาน โดยอัลจิเนตในรูปเกลือสามารถปกป้องยาโปรตีนจากการสลายตัวในสภาวะกรดในกระเพาะอาหารได้เนื่องจากอัลจิเนตในรูปเกลือไม่ละลายในสภาวะกรด อีกทั้งยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาในลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ได้ (George & Abraham, 2006)

นอกจากนี้อัลจิเนตยังสามารถใช้เป็นวัสดุในการรักษาแผลได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยแผ่นเจลที่ได้จากอัลจิเนตสามารถช่วยดูดซับสารคัดหลั่งที่มาจากบาดแผล อีกทั้งยังช่วยลดการติดเชื้อแบคทีเรียของแผลได้ มีรายงานการวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าการใช้เกลืออัลจิเนตของแคลเซียมและสังกะสีเป็นวัสดุห้ามเลือดในแผลลึกสามารถเพิ่มการแข็งตัวของเลือดได้มากกว่าวัสดุห้ามเลือดที่ไม่มีอัลจิเนต (Goh *et al.*, 2012)

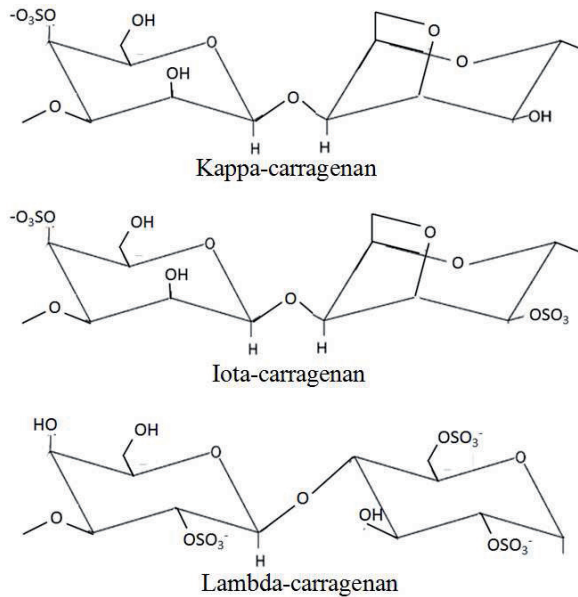
### 3. คาราจีแนน (carrageenan)

คาราจีแนนสกัดได้จากสาหร่ายทะเลสีแดง (red seaweed) ในกลุ่ม *Rhodophyceae* เป็นสารในกลุ่มพอลิแซ็กคาไรด์สายตรงที่มีหมู่ซัลฟา มีโครงสร้างหลักเป็นกาแล็กโทส (galactose) เชื่อมต่อกันด้วยพันธะไกลโคซิดิก (glycosidic linkage) คาราจีแนนที่มีจำหน่ายในท้องตลาดมักอยู่ในรูปของเกลือโซเดียม แคลเซียมและโพแทสเซียม คาราจีแนนอาจแบ่งกลุ่มย่อยได้อีกหลายชนิดตามจำนวนและตำแหน่งของกลุ่มเอสเทอร์ซัลเฟต (ester sulphate) และจำนวน 3,6 anhydro-D-galactose (3,6-AG) ได้แก่ Kappa, Iota และ Lambda ซึ่ง carrageenan ทั้ง 3 ชนิดนี้ ประกอบด้วยโครงสร้างของพอลิแซ็กคาไรด์หลักที่ซ้ำๆ กันหลายหน่วย ดังภาพที่ 3 (Hemar *et al.*, 2002)

มีการใช้คาราจีแนนในอุตสาหกรรมอาหารเพื่อวัตถุประสงค์ในการปรับรสสัมผัสเป็นระยะเวลานานส่วนในทางเภสัชกรรมนั้น คาราจีแนนสามารถนำมาใช้ในการเตรียมแคปซูลแบบนิ่มและแข็ง โดยใช้ร่วมหรือทดแทนเจลาตินจากสัตว์ ใช้เป็นสารก่อเจลหรือเพิ่มความหนืดในยาลดกรด ใช้เพิ่มความคงตัวของอิมัลชันในตำรับยาที่ละลายน้ำยาก ใช้เพิ่มความคงตัวของยาสีฟันโดยคาราจีแนนจะทำหน้าที่เพิ่มความหนืดในวัสดุทันตกรรมและช่วยกระจายสารขัดฟันและน้ำมันหอมระเหยในยาสีฟัน นอกจากนี้คาราจีแนนยังใช้ยึดอายุเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ส่วนในด้านเวชสำอางนอกจากจะใช้คาราจีแนนในการเพิ่มความคงตัวของตำรับแล้ว คาราจีแนนยังช่วยรักษาความชุ่มชื้นของผิวหนังโดยการลดอุณหภูมิของผิวหนังและลดการระเหยของน้ำจากผิวหนัง นอกจากนี้คาราจีแนนยังใช้ในการปรับลักษณะเนื้อครีมได้อีกด้วย (Imeson, 2000)

### 4. อะการ์ (agar)

อะการ์หรืออะการ์อะการ์ (agar-agar) คือสารก่อเจลที่ได้จากพอลิแซ็กคาไรด์ที่สะสมบริเวณผนังเซลล์ของสาหร่ายทะเล



ภาพที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของคาราจีแนน

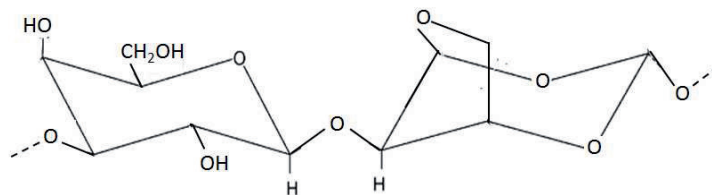
สีแดง (red algae, *Rhodophyceae*) โครงสร้างของอะการ์ มีความหลากหลายขึ้นกับแหล่งของสาหร่ายที่ใช้ในการเตรียม อย่างไรก็ตามโครงสร้างหลักของอะการ์คือ  $\beta$ -(1-3)-D และ  $\alpha$ -(1-4)-L linked galactose ดังภาพที่ 4 (Lahaye & Rochas, 1991) จากโครงสร้างอะการ์เป็นสารผสมของอะกาโรส (agarose) และอะกาโรเพคติน (agaropectin) อะการ์ไม่ละลายในน้ำเย็นแต่สามารถละลายได้ดีในน้ำร้อน (Davidson & Jaine, 2006) เจลที่ได้จากอะการ์จะมีคุณสมบัติหลอมในอุณหภูมิสูงและคืนตัวเมื่ออุณหภูมิลดลง (reversible gel) ประจุบนผิวของอะการ์จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับสารในกลุ่มของโปรตีน ดังนั้นอะการ์จึงใช้กำจัดโปรตีนที่ปนเปื้อนในไวน์หรือน้ำส้ม อะการ์ยังถูกใช้เป็นสารปรับรสสัมผัสในอุตสาหกรรมอาหาร เช่น ไอศกรีม และขนมต่างๆ (Stewart & Stewart, 1963)

โดยทั่วไปแล้วนิยมใช้อะการ์เป็นสารก่อเจลในการเตรียมอาหารเพาะเลี้ยงแบคทีเรียเนื่องจากมีการปนเปื้อนของเชื้อในอะการ์ต่ำ นอกจากนี้เจลจากอะการ์ยังมีลักษณะโปร่งใสจึงสามารถสังเกตผลการทดลองได้ชัดเจน (Jongwutiwes *et al.*, 1999)

ในทางเภสัชกรรมและการแพทย์มีการนำอะการ์มาใช้ในหลายด้าน ตัวอย่างเช่น ใช้เป็นสารแขวนตะกอนของแบเรียมซัลเฟตสำหรับงานถ่ายภาพรังสีเพื่อเพิ่มความชัดเจนของภาพ ใช้อะการ์เป็นยาระบายชนิดไม่ระคายเคืองระบบทางเดินอาหารโดยอะการ์จะไปเพิ่มมวลในระบบทางเดินอาหารทำให้เกิดการกระตุ้นให้ขับถ่าย ใช้อะการ์หล่อลื่นในการทำศัลยกรรม ใช้ในการเตรียมสารแขวนตะกอน อิมัลชัน และเปลือกแคปซูล ใช้อะการ์ก่อเจลในการเตรียมเภสัชภัณฑ์กึ่งแข็งโดยอะการ์และอะกาโรสที่มีปริมาณซัลเฟตต่ำจะให้เจลที่มีความใสและเนื้อเจลที่แข็งแรง นอกจากนี้มีรายงานการใช้เม็ดปิด (bead) ของสารในกลุ่มอะการ์และอะกาโรสในการชะลอการปลดปล่อยของยาละลายน้ำได้ (Agnihotri *et al.*, 2006)

### 5. คอลลาเจนและเจลาติน (collagen and gelatin)

คอลลาเจนและเจลาตินคือกลุ่มของสารประกอบประเภทโปรตีนจากธรรมชาติที่พบมากในสัตว์ โดยส่วนใหญ่แล้วคอลลาเจนและเจลาตินที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบันจะได้มาจากกระดูกและหนังของวัว อย่างไรก็ตามการใช้คอลลาเจนและ



ภาพที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของอะการ์

เจลาตินจากวัวมีความเสี่ยงที่จะได้รับเชื้อซึ่งก่อให้เกิดโรค Bovine spongiform encephalopathy และ transmissible spongiform encephalopathy ดังนั้นการใช้คอลลาเจนจากแหล่งอื่น เช่น สุนัขหรือ สัตว์ทะเลจึงเป็นทางเลือกเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด โรคดังกล่าว (Song *et al.*, 2006)

ในปัจจุบันขยะจากอุตสาหกรรมแปรรูปอาหารทะเลถือเป็นแหล่งผลิตคอลลาเจนและเจลาตินแหล่งสำคัญแห่งหนึ่ง โดยขยะจากอุตสาหกรรมแปรรูปอาหารทะเลมีปริมาณของสารในกลุ่มโปรตีนประมาณร้อยละ 70 โดยน้ำหนักจากขยะทั้งหมด ซึ่งโปรตีนจากขยะดังกล่าวมีส่วนผสมของคอลลาเจนอยู่ร้อยละ 30 โดยคอลลาเจนเมื่อถูกให้ความร้อนจะกลายเป็นเจลาติน สารประกอบโปรตีนทั้งสองชนิดนี้สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในทางอุตสาหกรรมอาหาร การแพทย์และเภสัชกรรมได้อย่างหลากหลาย (Johnston-Banks, 1990)

ปัจจุบันมีการนำคอลลาเจนที่ได้จากสัตว์ทะเลมาใช้ในหลากหลายด้าน ทางด้านการแพทย์ไฮโดรไลซ์คอลลาเจน (hydrolyzed collagen) ถูกนำมาใช้ในการป้องกันโรคข้อเสื่อม โรคกระดูกพรุน และผิวหนังแห้งขาดความยืดหยุ่น โดยคอลลาเจนจะถูกเตรียมในรูปแบบต่างๆ เพื่อใช้เป็นอาหารเสริม (Scarpellini *et al.*, 2008) นอกจากนี้คอลลาเจนยังสามารถนำมาใช้เป็นวัสดุโครงสร้างใช้ทดแทนกระดูกหรือผิวหนัง เนื่องด้วยคอลลาเจนมีความเป็นพิษต่ำและสามารถเข้าได้กับร่างกาย (Song *et al.*, 2006) ทางเวชสำอางคอลลาเจนสามารถเป็นสารให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวในตำรับครีม (Elsner *et al.*, 1994) นอกจากนี้คอลลาเจนถูกนำมาใช้ในการนำส่งยาในรูปแบบต่างๆ เช่น ใช้ในการเตรียมอนุภาคขนาดไมโครเมตร ใช้เป็นสารช่วยกระจายยาในระบบยาฉีด ใช้ในการนำส่งยาทางดวงตา (Friess, 1998)

นอกจากคอลลาเจนแล้วเจลาตินก็ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในด้านต่างๆ เช่นกัน ในทางการแพทย์เจลาตินสามารถใช้เป็นอาหารสำหรับผู้มีปัญหาเรื่องการย่อยโปรตีนได้ (Johnston-Banks, 1990) ในด้านอุตสาหกรรมอาหารเจลาตินสามารถช่วยเพิ่มความยืดหยุ่น ความแข็งและความคงตัวของอาหาร (Stainsby, 1987) ทางอุตสาหกรรมยาเจลาตินถูกนำมาใช้ในการเตรียมแคปซูลและฟิล์มเคลือบยาและสารสำคัญต่างๆ เพื่อใช้ในการเพิ่มความคงตัวและกลบรสขมของยา (Johnston-Banks, 1990)

## 6. พอลิแซ็กคาไรด์จากจุลชีพในทะเล (polysaccharide from marine microorganism)

พอลิแซ็กคาไรด์ที่ได้จากจุลชีพจากทะเลคือกลุ่มของพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงมีโครงสร้างทางเคมีเหมือนน้ำตาล

โดยพอลิแซ็กคาไรด์กลุ่มนี้จะถูกสังเคราะห์โดยจุลชีพและขับออกมาสู่สิ่งแวดล้อมภายนอกหรืออาจภายในเซลล์ของจุลชีพชนิดนั้นๆ ทั่วไปพอลิแซ็กคาไรด์ที่ได้จากจุลชีพถูกเรียกในชื่อเอกโซพอลิแซ็กคาไรด์ (exopolysaccharide, EPS) โดย EPS ที่สังเคราะห์ได้จากจุลชีพต่างชนิดกันจะมีคุณสมบัติและการนำไปใช้ที่ต่างกันขึ้นกับโครงสร้างทางเคมี โครงสร้างหลักของ EPS ประกอบด้วยน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวและหมู่แทนที่ที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรต เช่น อะซิเตต (acetate) ไพรูเวต (pyruvate) ซักซิเนต (succinate) และฟอสเฟต (phosphate) เป็นต้น EPS ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา เนื่องจากข้อได้เปรียบของ EPS เหนือพอลิแซ็กคาไรด์จากธรรมชาติอื่นๆ คือมีความคงตัวทางกายภาพและเคมีมากกว่า นอกจากนี้ยังให้คุณสมบัติบางอย่างที่แตกต่างออกไปทำให้สามารถใช้ประโยชน์ EPS ได้หลากหลายขึ้น เช่น การใช้ในอุตสาหกรรมการทอผ้า ใช้เป็นสารปรุงแต่งในอาหาร ใช้กำจัดโลหะหนักในอุตสาหกรรมเหมืองแร่และการบำบัดน้ำ รวมถึงทางการแพทย์และเภสัชกรรมยังพบว่า EPS มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (Umezawa *et al.*, 1983; Laurienzo, 2010) อย่างไรก็ตามการศึกษาคุณสมบัติของ EPS ยังมีไม่มาก และ EPS ยังสามารถเตรียมได้จากจุลชีพจากทะเลหลายสายพันธุ์ จึงทำให้การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ EPS ได้รับความสนใจมากขึ้นในช่วงสองถึงสามปีที่ผ่านมา (Jiménez-Guzmán *et al.*, 2009; Laurienzo, 2010; Jiang *et al.*, 2011)

นอกจากจะใช้ประโยชน์จากโครงสร้างของ EPS แล้ว ยังมีการใช้ประโยชน์จากฤทธิ์ทางชีววิทยา ตัวอย่างเช่น ราชจากทะเลในกลุ่ม *Keissleriella* ให้ฤทธิ์ในการต้านสารอนุมูลอิสระ จึงนิยมใช้พอลิแซ็กคาไรด์ในกลุ่มนี้ในการถนอมอาหาร นอกจากนี้ยังมีพอลิแซ็กคาไรด์หลายชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งโดยออกฤทธิ์ผ่านกลไกการกระตุ้น macrophage ของร่างกาย จากรายงานการวิจัยของ Matsuda และคณะพบว่าสารในกลุ่ม sulfated EPS ที่ได้จาก *Pseudomonas* sp. ให้ฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งของมนุษย์ (MT-4) ผลการศึกษานี้ทำให้ EPS ถูกนำไปวิจัยในระดับคลินิกมากขึ้นในฐานะยาต้านมะเร็ง (Matsuda *et al.*, 2003; Jiang *et al.*, 2011)

Cyanobacteria หรือสาหร่ายสีน้ำเงินเขียวหรือแบคทีเรียสีน้ำเงินเขียวเป็นองค์ประกอบสำคัญของวัฏจักรไนโตรเจนในท้องทะเล และเป็นผู้ผลิตขั้นต้นในห่วงโซ่อาหารในทะเล Cyanobacteria มีสายพันธุ์มากกว่าร้อยชนิด โดยแต่ละชนิดให้ EPS ที่แตกต่างกันออกไป เราสามารถสกัด EPS ได้จากเปลือกหุ้มแบคทีเรียซึ่งมีหน้าที่ปกป้องแบคทีเรียจากสภาวะแวดล้อมภายนอก

สาเหตุที่ EPS จาก Cyanobacteria ได้รับความสนใจเนื่องจากสามารถสกัดได้ง่ายเพราะละลายน้ำได้และสามารถผลิตได้ในปริมาณมาก พอลิแซ็กคาไรด์ที่ได้จาก Cyanobacteria ให้คุณสมบัติที่แตกต่างจากพอลิแซ็กคาไรด์ชนิดอื่น เนื่องจากในหนึ่งสายของพอลิแซ็กคาไรด์ที่ได้จาก Cyanobacteria จะประกอบด้วยมอนอเมอร์หลายชนิด โดยพอลิแซ็กคาไรด์ที่ได้จาก Cyanobacteria มักถูกนำไปใช้เป็นสารเพิ่มความข้นหนืดของสารละลาย และใช้เพิ่มความคงตัวของเภสัชภัณฑ์ให้ทนต่ออุณหภูมิและความเป็นกรดต่างต่างๆ (Xue-Jun & Feng, 2005)

## สรุป

จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าท้องทะเลเป็นแหล่งผลิตพอลิเมอร์ที่สำคัญที่นำมาใช้ในทางเภสัชกรรม ทางกายภาพและด้านอื่นๆ โดยในทางเภสัชกรรมพอลิเมอร์จากทะเลถูกใช้เป็นสารประกอบหรือสารช่วยในเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่างๆ อีกทั้งมีการนำมาใช้ในระบบนำส่งยาที่มีความซับซ้อน โดยจุดเด่นของพอลิเมอร์เหล่านี้คือมีความปลอดภัยสูงและมีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่เหมาะสมกับงานต่างๆ โดยส่วนใหญ่พอลิเมอร์จากทะเลมักได้มาจากสัตว์ทะเลหรือสาหร่ายทะเลบางชนิด แต่ในปัจจุบันมีการนำพอลิเมอร์ที่ได้จากการสกัดส่วนประกอบของเซลล์จุลินทรีย์จากทะเลมาใช้และวิเคราะห์หาคูสมบัติในด้านต่างๆ แต่เนื่องจากจุลินทรีย์จากทะเลสายพันธุ์ต่างๆ สามารถผลิตพอลิเมอร์ได้หลายชนิดซึ่งคุณสมบัติแตกต่างกัน การศึกษาวิจัยในปัจจุบันยังไม่ครอบคลุมทุกด้าน ในอนาคตจึงมีความเป็นไปได้สูงว่าจะมีการศึกษาและนำพอลิเมอร์ที่ได้จากจุลินทรีย์จากทะเลมาประยุกต์ใช้ในทางด้านทางเภสัชกรรมและด้านอื่นๆ ต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

Agnihotri, S. A., Jawalkar, S. S. & Aminabhavi, T. M. (2006). Controlled release of cephalexin through gellan gum beads: Effect of formulation parameters on entrapment efficiency, size, and drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63(3), 249-261.

Agnihotri, S. A., Mallikarjuna, N. N. & Aminabhavi, T. M. (2004). Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 100(1), 5-28.

Boucard, N., Viton, C., Agay, D., Mari, E., Roger, T., Chancerelle, Y. & Domard, A. (2007). The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns. *Biomaterials*, 28(24), 3478-3488.

Costa-Lotufu, L. V., Pessoa, C., Moraes, M. E. A., Paixão Almeida, A. M., de Moraes, M. O., da Cruz Lotufu, T. M., Mahmud, T. H. K. & Arjumand, A. (2006). Marine organisms from Brazil as source of potential anticancer agents. In: M.T.H. Khan & A. Ather. (Eds.), *Advances in Phytomedicine*. (pp. 181-196). Elsevier.

Davidson, A. & T. Jaine (2006). *The Oxford companion to food*, Oxford: Oxford University Press.

Defer, D., Bourgougnon, N. & Fleury, Y. (2009). Screening for antibacterial and antiviral activities in three bivalve and two gastropod marine molluscs. *Aquaculture*, 293(1-2), 1-7.

Dodane, V., Amin Khan, M. & Merwin, J. R. (1999). Effect of chitosan on epithelial permeability and structure. *International Journal of Pharmaceutics*, 182(1), 21-32.

Dutta, P. K., Dutta, J. & Tripathi, V. S. (2004). Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. *Journal of Scientific and Industrial Research*, 63, 20-31.

El Gamal, A. A. (2009). Biological importance of marine algae. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18(1), 1-25.

Elsner, P., Berardesca, E. & Maibach, H. (1994). *Bioengineering of the Skin: Water and the Stratum Corneum*. Boca Raton: CRC Press LLC.

Friess, W. (1998). Collagen-biomaterial for drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 45, 113-136.

Fukuda, M., Peppas, N. A. & McGinity, J. W. (2006). Properties of sustained release hot-melt extruded tablets containing chitosan and xanthan gum. *International Journal of Pharmaceutics*, 310(1-2), 90-100.



- George, M. & Abraham, T. E. (2006). Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan: a review. *Journal of Controlled Release*, 114(1), 1-14.
- Goh, C. H., Heng, P. W. S. & Chan, L. W. (2012). Cross-linker and non-gelling Na<sup>+</sup> effects on multi-functional alginate dressings. *Carbohydrate Polymers*, 87(2), 1796-1802.
- Harris, R., Lecumberri, E., Mateos-Aparicio, I., Mengibar, M. & Heras, A. (2010). Chitosan nanoparticles and microspheres for the encapsulation of natural antioxidants extracted from *Ilex paraguariensis*. *Carbohydrate Polymers*, 84(2), 803-806.
- Hejazi, R. & Amiji, M. (2003). Chitosan-based gastrointestinal delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 89(2), 151-165.
- Hemar, Y., Hall, C. E., Munro, P. A. & Singh, H. (2002). Small and large deformation rheology and microstructure of k-carrageenan gels containing commercial milk protein products. *International Dairy Journal*, 12(4), 371-381.
- Huanbutta, K., Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., Luangtananan, M., Yoshihashi, Y., Yonemochi, E., Terada, K. & Nunthanid, J. (2011). Swelling kinetics of spray-dried chitosan acetate assessed by magnetic resonance imaging and their relation to drug release kinetics of chitosan matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(2), 320-326.
- Imeson, A. P. (2000). Handbook of hydrocolloids. Cambridge, Woodhead Publishing.
- Jayakumar, R., Prabakaran, M., Sudheesh Kumar, P. T., Nair, S. V. & Tamura, H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnology Advances*, 29(3), 322-337.
- Johnston-Banks, F.A. (1990). Gelatin. In P. Harris (Ed.), *Food gels*. (pp. 233-289). London: Elsevier Applied Science Publishers.
- Jiang, P., Li, J., Han, F., Duan, G., Lu, X., Gu, Y. & Yu, W. (2011). Antibiofilm activity of an exopolysaccharide from marine bacterium *Vibrio* sp. QY101. *PLoS ONE*, 6(4), e18514.
- Jiménez-Guzmán, J., Flores-Nájera, A., Cruz-Guerrero, A. E. & García-Garibay, M. (2009). Use of an exopolysaccharide-producing strain of *Streptococcus thermophilus* in the manufacture of Mexican Panela cheese. *LWT - Food Science and Technology*, 42(9), 1508-1512.
- Jongwutiwes, S., Charoenkorn, M., Sittichareonchai, P., Akaraborvorn, P. & Putaporntip, C. (1999). Increased sensitivity of routine laboratory detection of *Strongyloides stercoralis* and hookworm by agar-plate culture. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(4), 398-400.
- Kimura, T., Okuno, A., Miyazaki, K., Furuzono, T., Ohya, Y., Ouchi, T., Mutsuo, S., Yoshizawa, H., Kitamura, Y., Fujisato, T. & Kishida, A. (2004). Novel PVA-DNA nanoparticles prepared by ultra high pressure technology for gene delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 24(6-8), 797-801.
- Lahaye, M. & Rochas, C. (1991). Chemical structure and physico-chemical properties of agar. *Hydrobiologia*, 221(1), 137-148.
- Laurienzo, P. (2010). Marine Polysaccharides in Pharmaceutical Applications: An Overview. *Marine Drugs*, 8(9), 2435-2465.
- Lundqvist, Å. E. K., Podczeczek, F. & Newton, J. M. (1997). Influence of disintegrant type and proportion on the properties of tablets produced from mixtures of pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 147(1), 95-107.
- Maestrelli, F., Zerrouk, N., Chemtob, C. & Mura, P. (2004). Influence of chitosan and its glutamate and hydrochloride salts on naproxen dissolution rate and permeation across Caco-2 cells. *International Journal of Pharmaceutics*, 271(1-2), 257-267.

- Majeti N.V, R. K. (2000). A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers*, 46(1), 1-27.
- Mathan, S., Smith, A. A., Kumaran, J. & Prakash, S. (2011). Anticancer and Antimicrobial Activity of *Aspergillus protuberus* SP1 Isolated from Marine Sediments of South Indian Coast. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 9(4), 286-292.
- Matsuda, M., Yamori, T., Naitoh, M. & Okutani, K. (2003). Structural Revision of Sulfated Polysaccharide B-1 Isolated from a Marine & *Pseudomonas* & Species and Its Cytotoxic Activity Against Human Cancer Cell Lines. *Marine Biotechnology*, 5(1), 13-19.
- Mayer, A. M. S., Rodriguez, A. D., Berlinck, R. G. S. & Hamann, M. T. (2009). Marine pharmacology in 2005-6: Marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1790(5), 283-308.
- Nagarwal, R. C., Kant, S., Singh, P. N., Maiti, P. & Pandit, J. K. (2009). Polymeric nanoparticulate system: A potential approach for ocular drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 136(1), 2-13.
- Nunthanid, J., Huanbutta, K., Luangtana-anan, M., Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S. & Puttipipatkachorn, S. (2008). Development of time-, pH-, and enzyme-controlled colonic drug delivery using spray-dried chitosan acetate and hydroxypropyl methylcellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68(2), 253-259.
- Nunthanid, J., Puttipipatkachorn, S., Yamamoto, K. & Peck, G. E. (2001). Physical Properties and Molecular Behavior of Chitosan Films. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 27(2), 143-157.
- Richardson, S. C. W., Kolbe, H. V. J. & Duncan, R. (1999). Potential of low molecular mass chitosan as a DNA delivery system: biocompatibility, body distribution and ability to complex and protect DNA. *International Journal of Pharmaceutics*, 178(2), 231-243.
- Rhazi, M., Desbrières, J., Tolaimate, A., Alagui, A., & Vottero, P. (2000). Investigation of different natural sources of chitin: influence of the source and deacetylation process on the physicochemical characteristics of chitosan. *Polymer International*, 49(4), 337-344.
- Shimono, N., Takatori, T., Ueda, M., Mori, M., Higashi, Y. & Nakamura, Y. (2002). Chitosan dispersed system for colon-specific drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 245(1-2), 45-54.
- Song, E., Kimb, S.Y., Chunc, T., Byunc, H-J. & Lee, Y.M. (2006). Collagen scaffolds derived from a marine source and their biocompatibility. *Biomaterials*, 27(15), 2951-2961.
- Sriamornsak, P. & Kennedy, R. A. (2008). Swelling and diffusion studies of calcium polysaccharide gels intended for film coating. *International Journal of Pharmaceutics*, 358(1-2), 205-213.
- Stainsby, G. (1987). Gelatin gels. In A.M. Pearson, T.R. Dutson & A.J. Bailey (Eds.), *Advances in meat research*. (pp. 209-222). New York: Van Nostrand Reinhold Company Inc.
- Stewart, G. F. & Stewart, E. M. M. G. F. (1963). *Advances in Food Research*. (11). California: Academic Press.
- Tree-udom, T., Wanichwecharungruang, S. P., Seemork, J. & Arayachukeat, S. (2011). Fragrant chitosan nanospheres: Controlled release systems with physical and chemical barriers. *Carbohydrate Polymers*, 86(4), 1602-1609.
- Tsukamoto, S., Matsunaga, S., Fusetani, N. & Toh-e, A. (1999). Theopederins F-J: Five new antifungal and cytotoxic metabolites from the marine sponge, *theonella swinhoei*. *Tetrahedron*, 55(48), 13697-13702.

- Umezawa, H., Okami, Y., Kurasawa, S., Ohnuki, T., Ishizuka, M., Takeuchi, T., Shiiro, T. & Yugari, Y. (1983). Marinactan, Antitumor Polysaccharide Produced by Marine Bacteria. *The Journal of Antibiotics*, 36(5), 471-475.
- Xing, L., Dawei, C., Liping, X. & Rongqing, Z. (2003). Oral colon-specific drug delivery for bee venom peptide: development of a coated calcium alginate gel beads-entrapped liposome. *Journal of Controlled Release*, 93(3), 293-300.
- Xue-Jun, L. & Feng, C. (2005). Potential uses of cyanobacterial polysaccharides in the food industry. *Food Biotechnology*, CRC Press.
- Yang, J.-S., Xie, Y.-J. & He, W. (2010). Research progress on chemical modification of alginate: A review. *Carbohydrate Polymers*, 84(1), 33-39.
- Yang, T.-C., Chou, C.-C. & Li, C.-F. (2005). Antibacterial activity of N-alkylated disaccharide chitosan derivatives. *International Journal of Food Microbiology*, 97(3), 237-245.