

เภสัชจลนศาสตร์ของสารกลุ่มแทนนิน Pharmacokinetics of Tannins

พิมพ์สุมน เจียมบุญศรี*

Pimsumon Jiamboonsri

คณะแพทยศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง กรุงเทพมหานคร 10520

วันที่ส่ง : 25 กันยายน 2561 วันที่แก้ไข : 22 เมษายน 2562 วันที่ตอบรับ : 14 พฤษภาคม 2562

บทคัดย่อ

แทนนินเป็นสารประกอบซึ่งได้จากการสังเคราะห์ของพืชที่น่าสนใจ เนื่องจากมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ในหลายด้าน อาทิ ต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียและเซลล์มะเร็งทั้งในหลอดทดลอง และในร่างกาย ความรู้ด้านเภสัชจลนศาสตร์ของแทนนินนั้น เกี่ยวข้องกับกระบวนการดูดซึม การกระจาย ตัวของสารแทนนินในร่างกาย การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีและกระบวนการกำจัดสารแทนนินออกจาก ร่างกาย นับเป็นข้อมูลที่สำคัญและจำเป็นสำหรับการพัฒนาแทนนินให้เป็นพฤษเภสัชภัณฑ์ ทั้งนี้คุณสมบัติ ทางเคมีฟิสิกส์ของแทนนิน เช่น น้ำหนักโมเลกุล โครงสร้างทางเคมี ความชอบน้ำ การจับกับโปรตีนล้วนเป็น คุณสมบัติที่มีอิทธิพลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และชีวภาพพร้อมใช้ของแทนนินเช่นกัน กอปร กับจุลินทรีย์ในร่างกายซึ่งมีผลต่อการแปรใช้ใหม่ของแทนนินในร่างกายด้วย และความรู้ด้านเภสัช จลนศาสตร์ของแทนนิน ยังสามารถอธิบายการเกิดอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างสารแทนนินและยารักษาโรค ในปัจจุบันด้วย ดังนั้นการทบทวนวรรณกรรมนี้ได้ศึกษาถึงหลักการและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัช จลนศาสตร์ของแทนนิน อันจะเป็นประโยชน์ต่อการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมี และพัฒนาออกแบบระบบ นำส่งแทนนินในร่างกายเพื่อเป็นพฤษเวชศาสตร์ รวมทั้งสามารถนำความรู้ไปประยุกต์ใช้กับการดูแล ผู้ป่วยเพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์หรืออันตรายจากการเกิดอันตรกิริยาของสารแทนนินและยาที่ ผู้ป่วยใช้อยู่

คำสำคัญ : เภสัชจลนศาสตร์ แทนนิน อันตรกิริยาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์

Abstract

Tannins are very attractive phytochemical compounds because of their various pharmacological activities including anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-cancer activities both *in vitro* and *in vivo*. However, the pharmacokinetic knowledge

* ที่อยู่ติดต่อ. E-mail address : pimsumon.ji@kmitl.ac.th

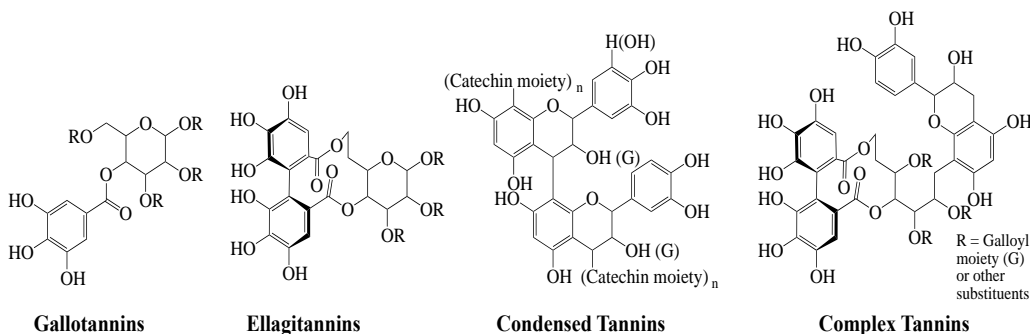
associated with absorption, distribution, metabolism and elimination processes is necessary to develop tannins as phytopharmaceutical products. The physicochemical properties of tannins including molecular weight, chemical structure, hydrophilicity and protein binding, also effected their pharmacokinetic parameters and bioavailability. In addition, the microbiome has been documented to impact on tannins' recycling after administration. Moreover, the drug interaction between tannins and prescribed medicines could be explained by their pharmacokinetic knowledge. In this review, the principle and recent progress of tannins' pharmacokinetic studies were focused. This information could be valuable to improve chemical structure and design a delivery system for tannins as phytomedicine, as well as to avoid undesired effects from tannin-drug interactions in patients.

Keywords : pharmacokinetics, tannins, pharmacokinetic interaction

1. บทนำ

เภสัชจลนศาสตร์เป็นการศึกษาเกี่ยวกับกระบวนการที่ร่างกายมีปฏิกิริยาต่อยา หรือสารเคมีที่เข้าสู่ร่างกายมนุษย์ อันก่อปรไปด้วยกระบวนการต่าง ๆ ได้แก่ กระบวนการดูดซึม (absorption) การกระจายตัวของยาหรือสารเคมีไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย (distribution) กระบวนการสร้างและสลายซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของยา (metabolism) ตลอดจนการกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination) ส่วนสารแทนนินเป็นสารที่สังเคราะห์ได้จากพืช อันพบได้ในพืชหลายชนิด เช่น กระจับปี่ อบเชย ทับทิม มะม่วง อังุ่น ชาเขียว ถั่ว เป็นต้น โดยมีอยู่ในส่วนต่าง ๆ ของพืช อาทิ ใบ เปลือก แก่นไม้ เมล็ด และปูดหรือยางไม้ที่สร้างขึ้นเพื่อหุ้มไขของแมลงที่มาวางไข่กับต้นไม้ ในปัจจุบันสารแทนนินได้รับการนิยามว่า เป็นสารประกอบพีนอลที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงอยู่ในช่วง 500 ถึง 3,000 กรัมต่อ 1 โมลของสาร ทำให้มีสูตรโครงสร้างทางเคมีที่ค่อนข้างซับซ้อน สามารถจำแนกตามโครงสร้างย่อย ได้ 4 กลุ่ม ดังแสดงในรูปที่ 1 ดังนี้ [1, 2] กลุ่มที่ 1 แกลโลแทนนิน (gallotannins) ได้แก่ สารเพนตะแกลโลอิลกลูโคส (pentagalloyl glucose) พบได้ในสารสกัดจากเนื้อในเมล็ดมะม่วง [3, 4] และกรดแทนนิก (tannic acid) ซึ่งพบได้ในปูดของต้นเบญจกานี [5] กลุ่มที่ 2 แอลลาจิทแทนนิน (ellagitannins) ได้แก่ สารพุนิคาลิน (punicalin) และ กรดแอลลาจิก (ellagic acid) พบได้ในสารสกัดจากผลทับทิม [2] กลุ่มที่ 3 คอนเดนส์แทนนิน (condensed tannins) ได้แก่ สารโพรแอนโทไซยานิดิน (proanthocyanidin) พบได้ในสารสกัดเมล็ดองุ่น [6] และ สารอีพิแกลโลแคทิจิน แกลเลต (epigallocatechin gallate) พบมากในใบชาเขียว [7] และกลุ่มที่ 4 คอมเพล็กซ์แทนนิน (complex tannins) ได้แก่ สารอะคูทิสซิมิน เอ (acutissimin A) พบได้ในไม้ไผ่ [2] เป็นต้น ขณะเดียวกันสารแทนนินยังมีคุณสมบัติพิเศษ กล่าวคือ ละลายน้ำได้ ให้รสฝาด มีฤทธิ์ฝาดสมาน สามารถตกตะกอนสารอัลคาลอยด์และโปรตีน เช่น เจลาตินและโปรตีนอัลบูมินได้ ส่งผลอันเป็นประโยชน์ต่อภาคธุรกิจอื่น ๆ เช่น อุตสาหกรรมการฟอกหนังสัตว์ (ตกตะกอนโปรตีนช่วยให้หนังสัตว์ไม่เน่าเปื่อย)

อุตสาหกรรมเบียร์ (ช่วยให้เครื่องดื่มใสและเกิดรสขม) รวมทั้งในทางการแพทย์นำมาใช้รักษาอาการท้องเสียของผู้ป่วยได้



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของสารแทนนิน 4 กลุ่ม

ด้วยคุณสมบัติดังกล่าว สารแทนนินจึงเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็นอันมาก ดังรายงานการวิจัยในระดับของหลอดทดลองพบว่า แทนนินมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ [4] สามารถยับยั้งเอนไซม์หลายชนิด อาทิ เอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinases) [8] และเอนไซม์จากพืชงูเห่า [9] ต้านการอักเสบ [4] ช่วยลดน้ำตาลในเลือด [10] รวมถึงยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อโรคและเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลได้ [3] ตลอดจนช่วยปกป้องกระบวนการทำลายตับในระดับสัตว์ทดลองได้ [4] ทั้งยังมีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งในหลอดทดลอง อาทิ เซลล์มะเร็งตับ [11] เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก [12] เซลล์มะเร็งเต้านม [13] เป็นต้น โดยการทดลองให้สารเพนตะแกลโลอิลกลูโคสทางปากขนาด 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นระยะเวลา 40 วัน แก่หนูถีบจักรที่ถูกปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งเต้านม พบว่าขนาดของเนื้องอกลดลง 49.3 % เมื่อเทียบกับขนาดของเนื้องอกในกลุ่มควบคุม [13]

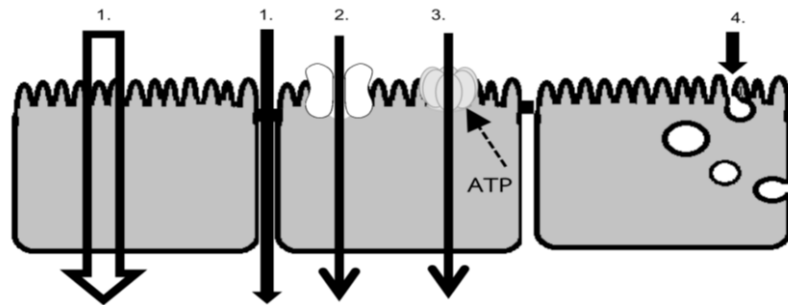
แม้ว่าแทนนินจะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและมีการประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์มาตั้งแต่สมัยโบราณ เนื่องจากแทนนินจัดเป็นสารออกฤทธิ์สำคัญตัวหนึ่งในตำรายาอายุรเวท [14] ทว่ามีรายงานการศึกษาถึงความพิษของแทนนิน เนื่องด้วยเป็นสารที่มีคุณสมบัติในการจับกับสารกลุ่มโปรตีน และธาตุเหล็กหรือแคลเซียม ดังนั้นหากรับประทานแทนนินในปริมาณที่สูงจะยับยั้งการดูดซึมของโปรตีน ธาตุเหล็กและแคลเซียมเข้าสู่ร่างกายได้ ทั้งยังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในระบบทางเดินอาหารอีกด้วย เช่น เอนไซม์อะไมเลส (amylase) เอนไซม์ไลเปส (lipase) เอนไซม์โปรตีเอส (protease) เป็นต้น นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาพบว่า สารแทนนินยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งในช่องปากและหลอดอาหารในผู้ที่รับประทานหมากอีกด้วย [15]

ด้วยข้อเท็จจริงดังกล่าว กระตุ้นให้การพัฒนาศักยภาพของสารแทนนินเพื่อใช้ในการรักษาทางการแพทย์จึงจำเป็นต้องศึกษาข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เพื่อเสริมสร้างความเข้าใจที่ชัดเจนและสามารถอธิบายฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา อันตรกิริยาระหว่างยาและสารแทนนิน ตลอดจนการสร้างสรรค

รูปแบบของการนำส่งสารแทนนินให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์การนำไปใช้ทางการแพทย์อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

2. การดูดซึมของสารแทนนินในทางเดินอาหาร

การดูดซึมหรือการขนส่งของสารทั่วไปที่ได้รับเข้าสู่ร่างกายผ่านเซลล์นั้นจะมีกลไกต่างๆ ถึง 4 ลักษณะ ได้แก่ การขนส่งแบบไม่ใช้พลังงาน (passive diffusion transport) เป็นการเคลื่อนที่ของสารผ่านบริเวณที่มีความเข้มข้นของสารมากเข้าสู่บริเวณที่มีความเข้มข้นของสารน้อยกว่า โดยสารที่มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมันจะเคลื่อนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (transcellular transport) ส่วนสารที่ละลายได้ดีในน้ำจะเคลื่อนผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (paracellular transport) สำหรับลักษณะที่สองเป็นการขนส่งแบบใช้พาหะ (carrier-facilitated transport) กล่าวคือ สารจะเคลื่อนที่ผ่านเซลล์จากบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปยังความเข้มข้นต่ำ โดยอาศัยโปรตีนซึ่งอยู่ที่ผนังเซลล์นำพาสารเข้าสู่เซลล์ พร้อมกันนั้นยังมีการเคลื่อนที่อีกลักษณะหนึ่งซึ่งผ่านเซลล์โดยอาศัยตัวนำส่งที่ต้องการพลังงาน และไม่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสาร เรียกว่า การขนส่งแบบใช้พลังงาน (active transport) ส่วนลักษณะสุดท้ายเป็นการขนส่งแบบนำเข้าไปในเซลล์ (endocytosis transport) โดยผนังเซลล์จะล้อมรอบสารในลักษณะคล้ายถุงแล้วผลักสารให้เข้าสู่เซลล์อีกทอดหนึ่ง [16] ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 กลไกการนำสารเข้าสู่เซลล์ 4 ลักษณะ ได้แก่ 1. การขนส่งแบบไม่ใช้พลังงาน 2. การขนส่งแบบพาหะ 3. การขนส่งแบบใช้พลังงาน 4. การขนส่งแบบนำเข้าไปในเซลล์ (ภาพดัดแปลงมาจาก Artursson และคณะ [16])

ในการนี้สารที่ถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์แล้วอาจถูกผลักออกจากเซลล์กลับเข้าสู่ทางเดินอาหารได้อีก โดยอาศัยการทำงานของโปรตีนซึ่งมีคุณสมบัติไม่ยอมให้สารผ่านเข้าเซลล์ แต่จะผลักสารออกจากเซลล์เท่านั้น (efflux transporters) อาทิ พี-ไกลโคโปรตีน (P-glycoprotein) มัลติดริคกีซีสแตนท์โปรตีน (multidrug resistant proteins; MRPs) [17] เป็นต้น ด้วยกระบวนการดูดซึมผ่านเซลล์ทางลำไส้เป็นกระบวนการที่ซับซ้อนอันเกิดจากผลรวมของการดูดซึมและการผลักออกของเซลล์ โดยความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) หรือความสามารถของโมเลกุลสารในการเคลื่อนที่ข้ามผ่านเซลล์ลำไส้ สามารถวัดได้จากค่าสัมประสิทธิ์ของการซึมผ่าน (permeability coefficient; P_{app} มีหน่วยเป็น เซนติเมตรต่อวินาที) ซึ่งคำนวณได้โดยใช้สมการ (1)

$$P_{app} = \frac{J}{AC_0} \quad (1)$$

ในการนี้ ค่า J คืออัตราที่สารเคลื่อนผ่านเซลล์ (หน่วย นาโนโมลต่อวินาที) ค่า A คือพื้นที่ผิวของเซลล์ที่สารเคลื่อนผ่าน (หน่วย ตารางเซนติเมตร) และค่า C_0 คือความเข้มข้นเริ่มต้นของสารในการซึมผ่าน (หน่วย ไมโครโมลลาร์) หากค่าสัมประสิทธิ์ของการซึมผ่านที่ได้จากการเคลื่อนที่ของสารผ่านจากด้านซึ่งติดกับหลอดเลือดมายังด้านบนของเซลล์ซึ่งติดกับทางเดินอาหาร มีค่ามากกว่าค่าสัมประสิทธิ์ของการซึมผ่านซึ่งได้จากการเคลื่อนที่ของสารผ่านจากด้านบนของเซลล์ที่ติดกับทางเดินอาหารมายังด้านล่างที่ติดกับหลอดเลือด สองเท่าขึ้นไป [16] แสดงให้เห็นว่ากระบวนการดูดซึมนั้นเกี่ยวข้องกับโปรตีนที่ผลึกรออกจากเซลล์

อนึ่งคุณสมบัติการซึมผ่านของสารแทนนินนั้น จากการศึกษาด้วยการใช้แบบจำลองเซลล์ลำไส้มนุษย์ ชนิดคาคโค-2 (Caco-2) พบว่าค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านของสารแคเทชินและสารโพรแอนโทไซยานิน มีค่าต่ำ ($0.9-2.0 \times 10^{-6}$ เซนติเมตรต่อวินาที) เช่นเดียวกับค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านของสารเพนตะแกลโลลิกกลูโคส (0.28×10^{-6} เซนติเมตรต่อวินาที) [18] ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการดูดซึมของสารแทนนินผ่านเซลล์ลำไส้เกิดขึ้นได้น้อย โดยมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการดูดซึมของสารแทนนินดังนี้ ปัจจัยแรกคือคุณสมบัติในการจับกับโปรตีน คาร์โบไฮเดรต และไขมัน ด้วยสารประกอบฟีนอลจะจับกับ เยื่อหุ้มเซลล์ ส่งผลให้ถูกดูดซึมผ่านเซลล์ได้น้อย โดยความสามารถในการจับกับเยื่อหุ้มเซลล์และความสามารถในการซึมผ่านจะขึ้นอยู่กับลักษณะโครงแบบโมเลกุลในลักษณะ 3 มิติ (molecular configuration) จำนวนหมู่ไฮดรอกซี (degree of hydroxylation) และความยาวของสายโซ่อัลคิลแกลเลต (alkyl gallate) ที่ต่อกับโครงสร้างโมเลกุล [19] สำหรับปัจจัยที่สองเกี่ยวข้องกับความคงตัวของสารแทนนินในระหว่างการดูดซึม โดยพบว่าสารแทนนินกลุ่มแกลโลแทนนินจะเกิดการปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) หรือปฏิกิริยาเคมีระหว่างสารและน้ำทำให้เกิดการสลายของสาร ส่งผลให้ความเข้มข้นของสารเปลี่ยนแปลงไปในระหว่างกระบวนการดูดซึม [18, 20] ปัจจัยที่สามคือกลไกการดูดซึมของสารแทนนิน จากการศึกษาของ Cai และคณะ [20, 21] พบว่าสารแทนนินบางชนิดต้องอาศัยโปรตีนนำส่งเข้าสู่เซลล์ อาทิ โซเดียม-กลูโคส ไลค์ทรานสปอร์ตเตอร์-1 (sodium-glucose linked transporter; SGLT-1) ซึ่งจะเกิดการอิมตัวของสารขนส่งได้ อีกทั้งพบว่ากระบวนการดูดซึมของสารแทนนินเกี่ยวข้องกับตัวนำส่งสารออกจากเซลล์ชนิด MRPs ด้วย [18]

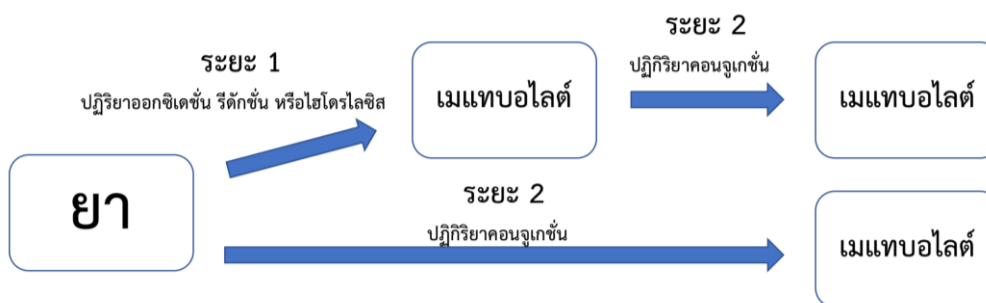
ด้วยปัจจัยข้างต้น นอกจากทำให้ค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านและค่าชีวภาพพร้อมใช้ (bioavailability) หรือปริมาณของสารที่เข้าสู่กระแสเลือดเพื่อไปยังตำแหน่งที่สารออกฤทธิ์ของสารแทนนินมีค่าน้อยลงแล้ว ปัจจัยดังกล่าวยังส่งผลต่อระยะเวลาในการที่สารถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดอีกด้วย โดย Shoji และคณะ [22] สาธิตให้เห็นว่าสารอิพิแคเทชิน (มวลโมเลกุล 290 กรัมต่อ 1 โมล) ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดโดยใช้เวลาเพียง 1 ชั่วโมง ก็ถึงระดับความเข้มข้นของสารสูงสุดในขณะที่สาร โพรไซยานินไดเมอร์ ซึ่งมีขนาดโมเลกุลใหญ่ (มวลโมเลกุล 578 กรัมต่อ 1 โมล) และมีจำนวนหมู่ไฮดรอกซีมากถึงสองเท่า เป็นเหตุให้สารถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดช้าและใช้เวลานานถึง 2 ชั่วโมง จึงทำให้ระดับความเข้มข้นของสารมีค่าสูงสุด กล่าวโดยสรุปคือ เมื่อกระบวนการดูดซึมสารเกิดขึ้นช้า จะส่งผลให้ใช้ระยะเวลาเวลานานกว่าที่สารแทนนินจะมีความเข้มข้นสูงสุดในเลือดภายหลังได้รับสารเข้าสู่ร่างกาย [18]

3. การกระจายของสารแทนนินในร่างกาย

ในขณะที่สารแทนนินถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด ผ่านตับแล้วจะกระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายเพื่อแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา โดยสามารถพิจารณาได้จากค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) ซึ่งเป็นพารามิเตอร์หนึ่งในทางเภสัชจลนศาสตร์ และความสามารถในการจับกับโปรตีนของสารเป็นหนึ่งปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อปริมาตรการกระจายตัวของสาร สำหรับสารแทนนินนั้นความสามารถในการจับกับโปรตีนขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุลสารหรือขนาดของโครงสร้างโมเลกุล ความยืดหยุ่นในสูตรโครงสร้างทางเคมี และจำนวนหมู่ไฮดรอกซี [23] หากสารแทนนินมีโครงสร้างที่ยืดหยุ่นได้ดีจะจับกับโปรตีนทั้งเจลาตินและโปรตีนอัลบูมินได้ เมื่อเทียบกับสารที่มีโครงสร้างไม่ยืดหยุ่นจะจับได้แค่โปรตีนบางชนิดเท่านั้น เช่น สารแอลลาจีแทนนินมีความยืดหยุ่นของโครงสร้างโมเลกุลน้อย จะสามารถจับกับเจลาตินได้ดีกว่าการจับกับโปรตีนอัลบูมิน [23] ดังผลการศึกษาวิจัยพบว่า ปฏิกริยาเคมีระหว่างสารแทนนินและโปรตีนอัลบูมิน จะเกิดพันธะเคมีแบบไฮโดรโฟบิก โดยปฏิกริยาอาจเกิดจากสารแทนนินหลายโมเลกุลจับกับโปรตีนหนึ่งโมเลกุล หรือสารแทนนินหนึ่งโมเลกุลจับกับโปรตีนหลายโมเลกุล จะส่งผลให้เกิดการตกตะกอนของโปรตีนได้ เช่น การจับกันระหว่างสารเพนตะแกลโลอิลกลูโคสหนึ่งโมเลกุลต่อโปรตีนอัลบูมินหนึ่งโมเลกุลจะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ละลายน้ำได้ และหากเกิดการจับกันซ้ำของสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นจะทำให้เกิดการตกตะกอนของโปรตีน [24] นอกจากโปรตีนในเลือดแล้ว สารแทนนินบางชนิด อาทิ กรดแทนนิก สารอิพิแกลโลแคทชิน แกลเลต และสารโปรแอนโทไซยานินยังสามารถจับกับผิวเซลล์ของเม็ดเลือดแดงหรือคอลลาเจนซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ด้วยการสร้างพันธะไฮโดรเจน และพันธะเคมีแบบไฮโดรโฟบิก [25] ดังผลการศึกษาของ Koren และคณะ [26] ซึ่งแสดงให้เห็นด้วยภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์แบบคอนโฟคอลชนิดที่ใช้เลเซอร์ในการสแกน ว่ากรดแทนนิกมีแนวโน้มจะจับบนพื้นผิวของเม็ดเลือดแดงสูงกว่าที่จะเข้าไปในเซลล์เม็ดเลือด ในขณะที่สารประกอบฟีนอลขนาดเล็กมีแนวโน้มจะเข้าไปในเซลล์เม็ดเลือดมากกว่า และจากการศึกษาการกระจายตัวของสารอิพิแกลโลแคทชิน แกลเลตที่ติดฉลากด้วยกัมมันตรังสี ได้พิสูจน์ให้เห็นว่า เมื่อให้สารอิพิแกลโลแคทชินปริมาณ 3.7 เมกะเบคเคอเรล (MBq) เข้าสู่ทางเดินอาหารของหนูถีบจักร จะมีการกระจายตัวของสารติดฉลากด้วยกัมมันตรังสีไปยังอวัยวะต่าง ๆ เช่น สมอง ปอด หัวใจ ตับ ไต กระจก และผิวหนัง ภายใน 24 ชั่วโมง [27] อีกทั้งภายหลังการฉีดสารอิพิแกลโลแคทชิน แกลเลต ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมให้หนูขาว เพียง 15 นาที สารสามารถแพร่กระจายเข้าไปยังสมองได้หลายส่วน เช่น เปลือกสมอง ก้านสมอง และสมองส่วนหลัง อันแสดงให้เห็นว่าสารแทนนินบางกลุ่มสามารถแพร่ผ่านสิ่งกั้นสมองกับเลือด (blood brain barrier) ได้ [28] นอกจากนี้จากผลการศึกษาในมนุษย์ของ Rhodes และคณะ [29] โดยการให้ทานสารสกัดแทนนินจากใบชาขนาด 540 มิลลิกรัม ร่วมกับการรับประทานวิตามินซี 50 มิลลิกรัม แก้อาสาสมัครทุกวันเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ จะมีการสะสมของสารแทนนินและเมแทบอลิต์ในชั้นผิวหนังเช่นกัน สอดคล้องกับค่าปริมาตรการกระจายตัวของสารแทนนินจากใบชา ซึ่งมีค่าปริมาตรการกระจาย 1.1–2.8 ลิตร/กิโลกรัม [30] ซึ่งแสดงว่าสารมีการกระจายตัวไปยังอวัยวะต่าง ๆ ได้มาก ส่งผลให้สารแทนนินรูปอิสระถูกปลดปล่อยออกมาในกระแสเลือดภายหลัง และทำให้สารอยู่ในร่างกายได้นานขึ้นด้วย

4. การเมแทบอลิซึมของสารแทนนิน

แม้กระนั้นก็ดีหลังจากสารถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด จะเข้าสู่ตับเพื่อเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีโดยอาศัยเอนไซม์ในตับ ด้วยกระบวนการซึ่งเกิดขึ้นที่ตับดังกล่าวนี้เรียกว่า เฟสที่ 1 เมแทบอลิซึม (first pass metabolism) และเรียกสารที่ถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างว่า เมแทบอลิต์ (metabolite) ซึ่งจะมีคุณสมบัติในการละลายน้ำเพิ่มขึ้น เพื่อให้สามารถกำจัดสารออกจากร่างกายได้ง่าย ทั้งนี้กระบวนการเมแทบอลิซึมนั้นสามารถจำแนกออกได้เป็น 2 ระยะ คือ ระยะที่ 1 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) หรือปฏิกิริยาเคมีที่สารรวมตัวกับธาตุออกซิเจน ปฏิกิริยารีดักชัน (reduction) หรือปฏิกิริยาเคมีที่สารสูญเสียธาตุออกซิเจน และปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) เป็นต้น และระยะที่ 2 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีผ่านปฏิกิริยาคอนจูเกชัน (conjugation) โดยการนำสารในร่างกายที่มีขั้วสูง เช่น กลูคูโรโนด์ (glucuronide) หมู่ซัลเฟต (sulfate group) หมู่เมทิล (methyl group) หรือกลูตาไธโอน (glutathione) มารวมกับโมเลกุลของสาร หรือ เมแทบอลิต์จากระยะที่ 1 [31] ดังแสดงในรูปที่ 3

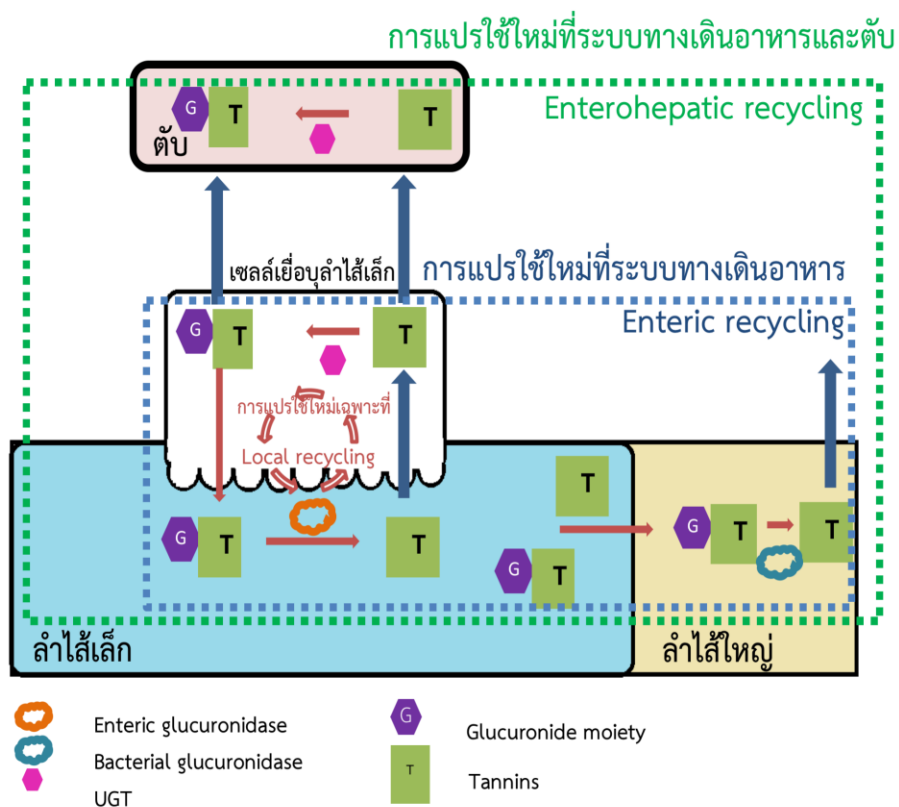


รูปที่ 3 กระบวนการเมแทบอลิซึมหรือวิธีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของยา

อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษาวิจัยพบว่า กระบวนการเมแทบอลิซึมของแทนนินจะเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโดยผ่านระยะที่ 2 ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นที่ตับ และส่วนน้อยจะเกิดขึ้นที่ลำไส้เล็ก และไต โดยเอนไซม์สำคัญในการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสารประกอบฟีนอล คือ เอนไซม์ยูริดีน 5'-ไดฟอสโฟ-กลูคูโรโนซิลทรานเฟอเรส (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) [32] ซึ่งจำแนกได้เป็นหลายแฟมิลี (family) และแต่ละแฟมิลีก็ถูกแบ่งย่อยเป็นซับแฟมิลี (sub-family) อันประกอบด้วยเอนไซม์หลายรูป (isoforms) ที่มีปริมาณสัดส่วนแตกต่างกันในแต่ละอวัยวะ โดยใช้อักษรย่อ UGT แทนเอนไซม์นี้ และมีลำดับการจัดเรียงชื่อเอนไซม์เป็นระบบกล่าวคือ ใช้ตัวเลขอารบิกตัวแรกแสดงถึงแฟมิลี ตัวอักษรภาษาอังกฤษในลำดับถัดไปแสดงถึงซับแฟมิลี และตัวเลขอารบิกลำดับสุดท้ายแสดงลำดับของเอนไซม์ที่ค้นพบ ซึ่งเอนไซม์รูปที่พบมากในตับคือ UGT1A1 และ UGT1A9 [33] ทั้งนี้เอนไซม์แต่ละรูปจะมีประสิทธิภาพการเร่งปฏิกิริยา (catalytic efficiency) กับสารแทนนินแตกต่างกัน เช่น เอนไซม์รูป UGT1A9 มีประสิทธิภาพสามารถเปลี่ยนโครงสร้างสารเพนตะแกลโลอิลกลูโคส ให้อยู่ในรูปกลูคูโรโนด์ได้ แต่เอนไซม์รูป UGT1A1 ไม่สามารถเปลี่ยนโครงสร้างสารเพนตะแกลโลอิลกลูโคสได้ [34] ในทำนองเดียวกัน UGT1A9 มีประสิทธิภาพเร่งปฏิกิริยาสารอพิแกลโลแคทชิน สูงกว่าเอนไซม์รูป UGT1A1 ถึง 9 เท่า [35] สอดคล้องกับการศึกษาของ Oda และคณะ [36] ซึ่งพบว่า UGT1A9 เป็นเอนไซม์รูปที่มีความจำเพาะ

เจาะจงในการเกิดปฏิกิริยากับสารตั้งต้นซึ่งเป็นสารประกอบฟีนอลที่มีโครงสร้างใหญ่ นอกจากนี้ เอนไซม์ UGT ในตับของสิ่งมีชีวิตต่างสายพันธุ์ก็มีประสิทธิภาพการเร่งปฏิกิริยาแตกต่างกัน เช่น ประสิทธิภาพการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์จากตับหนูลึบจักร จะมีค่ามากกว่าประสิทธิภาพมากกว่าเอนไซม์จากตับคนหรือหนูขาว ในการเปลี่ยนโครงสร้างสารอพิแกแลคโธเคทีชินให้อยู่ในรูปกลูคูโรไซด์ [35] เป็นต้น

ถึงกระนั้นก็ดีหลังจากกระบวนการเมแทบอลิซึมรอบแรก สารแทนนินและเมแทบอลิต์จะถูกส่งไปยังอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย โดยมีผลการศึกษาวิจัยพบว่าปรากฏการณ์การดูดซึมและเมแทบอลิซึมของสารแทนนินจะผ่านระบบทางเดินอาหาร และโมเลกุลของสารเดิมสามารถวนกลับมาเกิดกระบวนการทั้งสองซ้ำได้อีก ซึ่งปรากฏการณ์การแปรใช้ใหม่ (recycling) เกิดขึ้นเช่นเดียวกับสารประกอบโพลีฟีนอล และฟลาโวนอยด์ [37] ซึ่งแบ่งปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นนี้เป็น 3 ระดับดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 ปรากฏการณ์การดูดซึมและเมแทบอลิซึมของสารแทนนินผ่านระบบทางเดินอาหาร (ภาพดัดแปลงจาก Xia และคณะ [37])

4.1 การแปรใช้ใหม่เฉพาะที่ (local recycling)

เป็นปรากฏการณ์อันเกิดขึ้นที่เซลล์ลำไส้เล็ก สารจะถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ในเซลล์ลำไส้ ได้เป็นเมแทบอลิต์ และถูกโปรตีนซึ่งทำหน้าที่เสมือนประตู ผลักกลับมายังระบบทางเดินอาหาร ก่อนจะถูกเอนไซม์กลูคูโรนิเดส (glucuronidases) ของลำไส้เล็กตัดหมู่กลูคูโรนีนต์ออก หรือเรียกว่าปฏิกิริยาดีคอนจูเกชัน ส่งผลให้สารเปลี่ยนรูปเป็นโครงสร้างทางเคมีเดิม และเข้าสู่กระบวนการดูดซึมเข้าสู่เซลล์ลำไส้ครั้งใหม่

4.2 การแปรใช้ใหม่ที่ระบบทางเดินอาหาร (enteric recycling)

เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นที่เซลล์ลำไส้และเกี่ยวข้องกับจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหาร กล่าวคือหลังจากสารถูกเมแทบอลิต์และถูกผลักออกจากเซลล์ลำไส้กลับเข้าสู่ทางเดินอาหารแล้ว จะถูกจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหาร ใช้เอนไซม์กลูคูโรนิเดสเปลี่ยนเมแทบอลิต์นี้ให้กลับไปอยู่ในโครงสร้างเดิม ก่อนจะถูกดูดซึมอีกครั้ง

4.3 การแปรใช้ใหม่ที่ระบบทางเดินอาหารและตับ (enterohepatic recycling)

เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นหลังจากกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ เมแทบอลิต์ของแทนนินซึ่งออกจากตับแล้วจะสามารถกลับเข้ามาสู่ทางเดินอาหารได้อีกครั้งผ่านทางท่อน้ำดี และถูกเอนไซม์ กลูคูโรนิเดสจากจุลินทรีย์หรือจากเซลล์ลำไส้เปลี่ยนแปลงโครงสร้างให้อยู่ในรูปเดิม พร้อมสำหรับการเข้าสู่กระบวนการดูดซึมอีกครั้ง

5. การกำจัดสารแทนนินออกจากร่างกาย

สืบเนื่องจากไตเป็นอวัยวะหลักสำคัญในการกำจัดสารที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย โดยสารที่ละลายน้ำได้จะถูกขับออกมาพร้อมกับปัสสาวะ สำหรับการกำจัดสารแทนนินนั้น พบว่าบางส่วนของสารแทนนินที่ไม่ถูกดูดซึมจะถูกร่างกายขับออกทางอุจจาระในโครงสร้างโมเลกุลของสารเดิม (unchanged form) หรือถูกจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารเปลี่ยนโครงสร้างก็ได้ ส่วนสารแทนนินและเมแทบอลิต์ที่ถูกดูดซึมนั้นจะถูกขับออกทางปัสสาวะ หรือถูกส่งกลับเข้าสู่ทางเดินอาหาร และถูกขับออกทางอุจจาระได้เช่นกัน โดย Zhu และคณะ [30] ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้สารแทนนินจากชาเขียวในหนูขาว พบว่าสารแทนนินในโครงสร้างเดิมนั้นจะถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลักเมื่อให้ทางการรับประทาน และถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลักเมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดดำ อีกทั้งสารแทนนินในโครงสร้างเดิมที่พบในอุจจาระและปัสสาวะมีปริมาณรวมกันน้อยกว่า 15 % ของปริมาณสารที่ได้รับ แสดงให้เห็นว่าสารแทนนินจากชาเขียวส่วนใหญ่ถูกร่างกายกำจัดออกในรูปเมแทบอลิต์ ซึ่งสอดคล้องกับการทดสอบในหนูขาวเมื่อให้ สารเพนตะแกลโลอิลกลูโคสด้วยการรับประทาน สารแทนนินที่อยู่ในโครงสร้างเดิมจะถูกกำจัดออกมากับอุจจาระมากกว่าปัสสาวะของหนูถึง 7 เท่า โดยพบสารในปัสสาวะเพียง 0.07% ของปริมาณที่ให้ทางปาก ซึ่งแสดงให้เห็นถึงปริมาณที่ถูกดูดซึมต่ำ นอกจากนี้ ทั้งในปัสสาวะและอุจจาระของหนูทดลองพบสารเมแทบอลิต์ในรูปกลูคูโรนีนต์และซัลเฟต อีกทั้งกรดแกลลิก ที่เกิดจากกระบวนการไฮโดรไลซิสของสารเพนตะแกลโลอิลกลูโคสก็ถูกกำจัดออกมาเช่นกัน [18] ดังที่ Stoupi และคณะ [38] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสารกลุ่มโพรแอนโทไซยานินดินที่ทำการศึกษาถดถอยกัมมันตรังสีทั้งในรูปแบบรับประทานและฉีดเข้าเส้นเลือดในหนูขาว พบว่าปริมาณสารที่มีการติดฉลากกัมมันตรังสีทั้งในรูปแบบโครงสร้างโมเลกุลเดิม และเมแทบอลิต์มีการขับออกในปัสสาวะมากกว่าอุจจาระ แต่ค่าชีวภาพพร้อมใช้ของสารโพรแอนโทไซยานินมีค่าเพียง 8-11% แสดงให้เห็นว่าสาร

ที่ให้โดยการรับประทานจะถูกจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารเปลี่ยนสภาพก่อนการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้วจึงถูกขับออกทางไต

6. ประโยชน์ที่ได้จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสารแทนนิน

การศึกษาข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารกลุ่มแทนนินดังกล่าวแล้วนั้น สามารถจำแนกประโยชน์ออกได้ดังต่อไปนี้

1. เพื่อป้องกันอันตรายที่จะเกิดขึ้นจากอันตรกิริยาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic interactions) ระหว่างยาแผนปัจจุบันกับสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีสารแทนนินเป็นองค์ประกอบสำคัญ โดยจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า สารสกัดแทนนินจากใบชาเขียวจะไปเพิ่มอัตราสารเข้าระบบชีวภาพของยาลดความดัน (diltazem และ verapamil) ยาลดไขมันในเลือด (simvastatin) และยาเคมีบำบัด (5-fluorouracil) อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามสารสกัดแทนนินจากใบชาเขียวสามารถลดอัตราสารเข้าระบบชีวภาพของยาเคมีบำบัด (sunitinib) และยารักษาโรคจิตเภท (quetiapine และ clozapine) ได้เช่นกัน [39] ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาระหว่างสารแทนนินและยา อันจะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของยาไปจากปกติทั้งในระบบหมุนเวียนเลือด เนื้อเยื่อ หรือตำแหน่งออกฤทธิ์ของยา อันอาจก่อให้เกิดอันตรายจากปริมาณยาที่เปลี่ยนแปลงไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีดัชนีการรักษาคแคบ

2. กระตุ้นให้เกิดการศึกษาวิจัยในเรื่องของการพัฒนาสารแทนนินเป็นยารักษาโรคในวงกว้าง กล่าวคือพัฒนาโครงสร้างทางเคมีของสารแทนนินและออกแบบระบบนำส่งสารแทนนินขึ้นใหม่ โดยหลีกเลี่ยงกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์และทำให้ค่าชีวภาพพร้อมใช้ของสารแทนนินดีขึ้น

3. บูรณาการความรู้ด้านเภสัชจลนศาสตร์ของสารแทนนินเข้ากับความรู้ด้านเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) หรือผลของสารแทนนินที่ออกฤทธิ์ต่อร่างกาย และความรู้ด้านสรีระวิทยา ในการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ เพื่อการทำนายปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระดับของสารแทนนินในเลือดและเนื้อเยื่อ และนำไปใช้ในการคำนวณปริมาณสารแทนนินที่เหมาะสมให้ผู้ป่วย รวมถึงอธิบายผลการศึกษาความเป็นพิษ การประเมินความเสี่ยงและความปลอดภัยของการใช้สารแทนนินต่อไป

7. บทสรุป

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสารกลุ่มแทนนินดังกล่าวย่อมทำให้ประจักษ์กันดีว่า จะสามารถป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาแผนปัจจุบันร่วมกับสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารซึ่งมีสารแทนนินเป็นองค์ประกอบสำคัญได้อย่างมีประสิทธิภาพ กอปรกับกระตุ้นให้บังเกิดความระมัดระวังในการใช้ยาอย่างถูกต้องและปลอดภัยมากขึ้น แม้ว่าการพัฒนาแทนนินเพื่อให้เป็นตัวยาสำคัญในการรักษาโรคนั้นยังมีข้อจำกัดอันเนื่องมาจากชีวภาพพร้อมใช้ของสารแทนนินต่ำ ด้วยมีปัจจัยที่มีผลต่อค่าชีวภาพพร้อมใช้ของสารแทนนิน อันได้แก่ ความไม่คงตัวทางเคมี การย่อยสลายทางชีวภาพโดยเอนไซม์ของเซลล์ลำไส้และจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่ สามารถดูดซึมผ่านเซลล์ลำไส้ได้น้อย และถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ในตับ ดังนั้นด้วยนัยดังกล่าวเพื่อขจัดปัจจัยเหล่านี้ให้บรรลุผลสัมฤทธิ์ และใช้ประโยชน์ทางเภสัชวิทยากับทางการแพทย์

ได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงควรส่งเสริมให้มีการศึกษาค้นคว้าการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมี พัฒนารูปแบบการนำส่งยา หรือปรับเปลี่ยนวิธีการให้ยาสำหรับสารแทนนินเพื่อเพิ่มชีวภาพพร้อมใช้ให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง (References)

- [1] Khanbabaee, K. and Van Ree, T. 2001. Tannins: Classification and definition. *Natural Product Reports*, 18(6), 641–649.
- [2] Serrano, J., Puupponen-Pimiä, R., Dauer, A., Aura, A.M. and Saura-Calixto, F. 2009. Tannins: Current knowledge of food sources, intake, bioavailability and biological effects. *Molecular Nutrition and Food Research*, 53(S2), S310–S329.
- [3] Jiamboonsri, P., Pithayanukul, P., Bavovada, R. and Chomnawang, M.T. 2011. The inhibitory potential of Thai mango seed kernel extract against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 16(8), 6255–6270.
- [4] Nithitanakool, S., Pithayanukul, P. and Bavovada, R. 2009. Antioxidant and hepatoprotective activities of Thai mango seed kernel extract. *Planta Medica*, 75(10), 1118–1123.
- [5] Leanpolchareanchai, J., Pithayanukul, P. and Bavovada, R. 2009. Anti-necrosis potential of polyphenols against snake venoms. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 31(4), 556–562.
- [6] Deprez, S., Mila, I., Huneau, J.F., Tome, D. and Scalbert, A. 2001. Transport of proanthocyanidin dimer, trimer, and polymer across monolayers of human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Antioxidants and Redox Signaling*, 3(6), 957–967.
- [7] Lee, M.J., Maliakal, P., Chen, L., Meng, X., Bondoc, F.Y., Prabhu, S., Lambert, G., Mohr, S. and Yang, C.S. 2002. Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: Formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 11(10), 1025–1032.
- [8] Nithitanakool, S., Pithayanukul, P., Bavovada, R. and Saparpakorn, P. 2009. Molecular docking studies and anti-tyrosinase activity of Thai mango seed kernel extract. *Molecules*, 14(1), 257–265.
- [9] Leanpolchareanchai, J., Pithayanukul, P., Bavovada, R. and Saparpakorn, P. 2009. Molecular docking studies and anti-enzymatic activities of Thai mango seed kernel extract against snake venoms. *Molecules*, 14(4), 1404–1422.
- [10] Li, Y., Kim, J., Li, J., Liu, F., Liu, X., Himmeldirk, K., Ren, Y., Wagner, T.E. and Chen, X. 2005. Natural anti-diabetic compound 1, 2, 3, 4, 6-penta-O-galloyl-D-glucopyranose

- binds to insulin receptor and activates insulin-mediated glucose transport signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 336(2), 430–437.
- [11] Oh, G.S., Pae, H.O., Oh, H., Hong, S.G., Kim, I.K., Chai, K.Y., Yun, Y.G., Kwon, T.O. and Chung, H.T. 2001. *In vitro* anti-proliferative effect of 1, 2, 3, 4, 6-penta-O-galloyl- β -D-glucose on human hepatocellular carcinoma cell line, SK-HEP-1 cells. *Cancer Letters*, 174(1), 17–24.
- [12] Hu, H., Lee, H.J., Jiang, C., Zhang, J., Wang, L., Zhao, Y., Xiang, Q., Lee, E.O., Kim, S.H. and Lü, J. 2008. Penta-1, 2, 3, 4, 6-O-galloyl- β -D-glucose induces p53 and inhibits STAT3 in prostate cancer cells *in vitro* and suppresses prostate xenograft tumor growth *in vivo*. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7(9), 2681–2691.
- [13] Lee, H.J., Seo, N.J., Jeong, S.J., Park, Y., Jung, D.B., Koh, W., Lee, H.J., Lee, E.O., Ahn, K.S., Ahn, K.S. and Lü, J. 2011. Oral administration of penta-O-galloyl- β -D-glucose suppresses triple-negative breast cancer xenograft growth and metastasis in strong association with JAK1-STAT3 inhibition. *Carcinogenesis*, 32(6), 804–811.
- [14] Gupta, S.P. and Garg, G. 2014. Quantitative analysis of tannic acid in crude drug and its Ayurvedic formulation by UV spectrophotometry. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 6(2), 190–193.
- [15] Chung, K.T., Wei, C.I. and Johnson, M.G. 1998. Are tannins a double-edged sword in biology and health?. *Trends in Food Science and Technology*, 9(4), 168–175.
- [16] Artursson, P., Palm, K. and Luthman, K. 2001. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), 27–43.
- [17] Taipalensuu, J., Törnblom, H., Lindberg, G., Einarsson, C., Sjöqvist, F., Melhus, H., Garberg, P., Sjöström, B., Lundgren, B. and Artursson, P. 2001. Correlation of gene expression of ten drug efflux proteins of the ATP-binding cassette transporter family in normal human jejunum and in human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 299(1), 164–170.
- [18] Jiamboonsri, P., Pithayanukul, P., Bavovada, R., Leanpolchareanchai, J., Yin, T., Gao, S. and Hu, M. 2015. Factors influencing oral bioavailability of Thai mango seed kernel extract and its key phenolic principles. *Molecules*, 20(12), 21254–21273.
- [19] Tammela, P., Laitinen, L., Galkin, A., Wennberg, T., Heczko, R., Vuorela, H., Slotte, J.P. and Vuorela, P. 2004. Permeability characteristics and membrane affinity of flavonoids and alkyl gallates in Caco-2 cells and in phospholipid vesicles. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 425(2), 193–199.

- [20] Cai, K., Hagerman, A.E., Minto, R.E. and Bennick, A. 2006. Decreased polyphenol transport across cultured intestinal cells by a salivary proline-rich protein. *Biochemical Pharmacology*, 71(11), 1570–1580.
- [21] Cai, K. and Bennick, A. 2006. Effect of salivary proteins on the transport of tannin and quercetin across intestinal epithelial cells in culture. *Biochemical Pharmacology*, 72(8), 974–980.
- [22] Shoji, T., Masumoto, S., Moriichi, N., Akiyama, H., Kanda, T., Ohtake, Y. and Goda, Y. 2006. Apple procyanidin oligomers absorption in rats after oral administration: Analysis of procyanidins in plasma using the porter method and high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(3), 884–892.
- [23] Frazier, R.A., Deaville, E.R., Green, R.J., Stringano, E., Willoughby, I., Plant, J. and Mueller-Harvey, I. 2010. Interactions of tea tannins and condensed tannins with proteins. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51(2), 490–495.
- [24] Chen, Y. and Hagerman, A.E. 2004. Characterization of soluble non-covalent complexes between bovine serum albumin and β -1, 2, 3, 4, 6-penta-O-galloyl-D-glucopyranose by MALDI-TOF MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(12), 4008–4011.
- [25] Velmurugan, P., Singam, E.R.A., Jonnalagadda, R.R. and Subramanian, V. 2014. Investigation on interaction of tannic acid with type I collagen and its effect on thermal, enzymatic, and conformational stability for tissue engineering applications. *Biopolymers*, 101(5), 471–483.
- [26] Koren, E., Kohen, R. and Ginsburg, I. 2010. Polyphenols enhance total oxidant-scavenging capacities of human blood by binding to red blood cells. *Experimental Biology and Medicine*, 235(6), 689–699.
- [27] Suganuma, M., Okabe, S., Oniyama, M., Tada, Y., Ito, H. and Fujiki, H. 1998. Wide distribution of [3H](–)-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue. *Carcinogenesis*, 19(10), 1771–1776.
- [28] Lin, L.C., Wang, M.N., Tseng, T.Y., Sung, J.S. and Tsai, T.H. 2007. Pharmacokinetics of (–)-epigallocatechin-3-gallate in conscious and freely moving rats and its brain regional distribution. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(4), 1517–1524.
- [29] Rhodes, L.E., Darby, G., Massey, K.A., Clarke, K.A., Dew, T.P., Farrar, M.D., Bennett, S., Watson, R.E., Williamson, G. and Nicolaou, A. 2013. Oral green tea catechin metabolites are incorporated into human skin and protect against UV radiation-induced cutaneous inflammation in association with reduced production of

- pro-inflammatory eicosanoid 12-hydroxyeicosatetraenoic acid. *British Journal of Nutrition*, 110(5), 891–900.
- [30] Zhu, M., Chen, Y. and Li, R.C. 2000. Oral absorption and bioavailability of tea catechins. *Planta medica*, 66(05), 444–447.
- [31] Jancova, P., Anzenbacher, P. and Anzenbacherova, E. 2010. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czechoslovakia Republic*, 154(2), 103–116.
- [32] Wu, B., Basu, S., Meng, S., Wang, X. and Hu, M. 2011. Regioselective sulfation and glucuronidation of phenolics: Insights into the structural basis. *Current Drug Metabolism*, 12(9), 900–916.
- [33] Ohno, S. and Nakajin, S. 2009. Determination of mRNA expression of human UDP-glucuronosyltransferases and application for localization in various human tissues by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(1), 32–40.
- [34] Jiamboonsri, P., Pithayanukul, P., Bavovada, R., Leanpolchareanchai, J., Gao, S. and Hu, M. 2016. *In vitro* glucuronidation of methyl gallate and pentagalloyl glucopyranose by liver microsomes. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 31(4), 292–303.
- [35] Lu, H., Meng, X., Li, C., Sang, S., Patten, C., Sheng, S., Hong, J., Bai, N., Winnik, B., Ho, C.T. and Yang, C.S. 2003. Glucuronides of tea catechins: Enzymology of biosynthesis and biological activities. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(4), 452–461.
- [36] Oda, S., Fukami, T., Yokoi, T. and Nakajima, M. 2015. A comprehensive review of UDP-glucuronosyltransferase and esterases for drug development. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 30(1), 30–51.
- [37] Xia, B., Zhou, Q., Zheng, Z., Ye, L., Hu, M. and Liu, Z. 2012. A novel local recycling mechanism that enhances enteric bioavailability of flavonoids and prolongs their residence time in the gut. *Molecular Pharmaceutics*, 9(11), 3246–3258.
- [38] Stoupi, S., Williamson, G., Viton, F., Barron, D., King, L.J., Brown, J.E. and Clifford, M.N. 2010. *In vivo* bioavailability, absorption, excretion, and pharmacokinetics of [¹⁴C] procyanidin B2 in male rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 38(2), 287–291.
- [39] Albassam, A.A. and Markowitz, J.S. 2017. An appraisal of drug-drug interactions with green tea (*Camellia sinensis*). *Planta medica*, 234(06), 496–508.