

บทคัดย่อ

ชื่อโครงการ:	การพัฒนาอนุพันธ์เซลแล็กเพื่อเป็นสารเคลือบสำหรับการนำส่งยาสู่ลำไส้
ชื่อนักวิจัย:	รศ. ดร. สนทยา ลิ้มมัทวาทิ รศ. ดร. ชุตติมา ลิ้มมัทวาทิ รศ. ดร. มานี เหลืองชนะอนันต์ ผศ. ดร. ขวลิต สิทธิสมบัติ ดร. ดนุช ปัญจพรผล
หน่วยงานที่สังกัด	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
แหล่งอุดหนุนทุนวิจัย	สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2550
ปีที่สำเร็จ:	2557

เซลแล็กเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติที่มีความสามารถในการป้องกันความชื้นและมีความเงางาม จึงถูกประยุกต์ใช้อย่างแพร่หลาย แต่ในปัจจุบันการใช้เซลแล็กเป็นแอนเทอริกพอลิเมอร์ในอุตสาหกรรมยาลดลงอย่างมาก เนื่องจากปัญหาสำคัญสองประการ คือ ปัญหาการละลายในลำไส้เล็ก และปัญหาความคงตัวระหว่างการเก็บรักษา วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวของเซลแล็กโดยการเตรียมอนุพันธ์เอสเทอร์ผ่านกระบวนการสังเคราะห์ในภาวะของแข็ง เซลแล็กเอสเทอร์เตรียมด้วยการบดผสมเซลแล็กกับไซคลิกแอนไฮไดรด์ เช่น ซักซินิกแอนไฮไดรด์ ทาลิกแอนไฮไดรด์ และไตรเมลลิติกแอนไฮไดรด์ ร่วมกับการให้ความร้อน ผลการทดลองพบว่าไซคลิกแอนไฮไดรด์โมเลกุลเล็ก (ซักซินิกแอนไฮไดรด์) สามารถเกิดปฏิกิริยากับเซลแล็กได้อย่างมีประสิทธิภาพภายใต้อุณหภูมิที่ต่ำ ในขณะที่ไซคลิกแอนไฮไดรด์ขนาดโมเลกุลที่ใหญ่ขึ้น (ทาลิกแอนไฮไดรด์ และไตรเมลลิติกแอนไฮไดรด์) จำเป็นต้องใช้อุณหภูมิที่สูงขึ้นในการทำปฏิกิริยา ค่าความเป็นกรดของเซลแล็กเอสเทอร์เพิ่มสูงขึ้นเมื่อเพิ่มระยะเวลาในการอบโดยเฉพาะเซลแล็กซักซิเนตและเซลแล็กทาเลต ในขณะที่ปริมาณของแข็งที่ไม่ละลายของเซลแล็กซักซิเนตและเซลแล็กทาเลตมีค่าต่ำกว่า 2% โดยมวล แต่ของแข็งที่ไม่ละลายของเซลแล็กไตรเมลลิตีเดตมีค่าสูงกว่า 35% โดยมวล ซึ่งแสดงถึงการเกิดเอสเทอร์ฟิเคชันที่ดีกว่าของซักซินิกแอนไฮไดรด์และทาลิกแอนไฮไดรด์และความล้มเหลวของไตรเมลลิติกแอนไฮไดรด์ในการป้องกันการเสื่อมสภาพของเซลแล็ก การเกิดเซลแล็กเอสเทอร์ถูกยืนยันด้วยเครื่องมือหลายชนิด เช่น เครื่องทดสอบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของผง ดีฟเฟอเรนเชียลสแกนิงแคลอริมิเตอร์ อินฟราเรดและนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโคปี จากผลการทดลองข้างต้น เซลแล็กซักซิเนตและเซลแล็กทาเลตถูกเลือกมาทดสอบต่อในส่วนคุณสมบัติของฟิล์มและยาเม็ดเพื่อประเมินคุณสมบัติความเป็นแอนเทอริกและความคงตัวต่อ ผลการศึกษาพบว่าฟิล์มเซลแล็กและเซลแล็กเอสเทอร์มีความสามารถในการป้องกันกรดและความชื้นได้ดี ในขณะที่ฟิล์มเซลแล็กเอสเทอร์สามารถละลายได้ดีในพีเอชที่ต่ำลงและมีความยืดหยุ่นที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับฟิล์มเซลแล็ก นอกจากนี้ยาเม็ดเคลือบด้วยเซลแล็กซักซิเนตและเซลแล็กทาเลตสามารถละลายในพีเอชของลำไส้เล็กได้รวดเร็วยิ่งขึ้น จากการศึกษาความคงตัว พบว่าเซลแล็กทาเลตมีความคงตัวที่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับเซลแล็กอื่น เนื่องจากผลสเตรอริกของโครงสร้างอะโรมาติกจากโมเลกุลทาเลตที่สามารถแยกสายโซ่และลดปฏิกิริยาการก่อพอลิเมอร์ภายในโครงสร้างของเซลแล็กได้ กล่าวโดยสรุปคุณสมบัติทางแอนเทอริกและความคงตัวของเซลแล็กสามารถปรับปรุงโดยผ่านกระบวนการที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมได้

คำสำคัญ: เซลแล็ก / ปฏิกิริยาในสถานะของแข็ง / ไซคลิกแอนไฮไดรด์ / แอนเทอริกพอลิเมอร์

ABSTRACT

Research Title	Development of shellac derivatives as coating materials for intestinal drug targeting
Researcher	Associate Professor Dr. Sontaya Limmatvapirat Associate Professor Dr. Chutima Limmatvapirat Associate Professor Dr. Manee Luangtana-Anan Assistant Professor Dr. Chavalit Sittisombut Dr. Danuch Panchapornpon
Office	Faculty of Pharmacy, Silpakorn University
Research Grants	Research and Development Institute, Silpakorn University, Year 2007
Year	2014

For pharmaceutical industry, shellac (SHL) has been used for moisture protection, glossing, while the use for enteric coating of pharmaceutical products has greatly declined. Severe problems associated with enteric properties are less solubility at pH of intestine and less stability of SHL. The objective of this research was to solve the problems by fabrication of ester derivatives of SHL through solid-state reaction. Cyclic anhydrides (CAHs), including succinic anhydride (SUCA), phthalic anhydride (PHTA), trimellitic anhydride (TMTA), were employed to esterify with SHL by grinding with heat treatment. The result showed that small molecule CAHs (SUCA) could easily esterify with SHL under low annealing temperature while the larger molecule CAHs (PHTA and TMTA) need higher annealing temperature for esterification. Acid value of all SHL esters was increased as prolonging of annealing time, especially shellac succinate (SHL-SUC) and shellac phthalate (SHL-PHT) while percent insoluble solid of SHL-SUC and SHL-PHT was lower than 2% w/w but that of shellac trimellitate (SHL-TMT) was higher than 35 % w/w, suggesting the better esterification of SUCA and PHTA while a failure of aging protection by TMTA. The formation of shellac esters was also confirmed by PXRD, DSC, FTIR and NMR spectroscopy. SHL-SUC and SHL-PHT were chosen to further investigate the enteric properties and stability of films and coated tablets. The result indicated that all shellac films demonstrated good gastric and moisture protection. In addition, the solubility of SHL-SUC and SHL-PHT films was increased in lower pH and the elasticity of these films was enhanced, as compared to SHL. The SHL-SUC and SHL-PHT coated tablets showed rapidly drug release. For stability test, SHL-PHT demonstrated better stability, as compared to SHL and SHL-SUC. The more steric effect of rigid aromatic ring of phthalic moiety might cause the separation of shellac chain and thus reduced the inter chain polymerization. In conclusion, the improved enteric properties and stability of modified shellac could be achieved under the concept of "green chemistry".

Keyword: Shellac/ Solid-State Reaction/ Cyclic Anhydride/ Enteric Polymer