

49353803 : MAJOR : PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

KEY WORDS : SHELLAC / SOLID-STATE REACTION / CYCLIC ANHYDRIDE / ENTERIC  
POLYMER

DANUCH PANCHAPORNPON : DEVELOPMENT OF SHELLAC ESTERS AS  
ALTERNATIVE ENTERIC POLYMERS THROUGH SOLID – STATE REACTIONS. THESIS  
ADVISORS : ASSOC. PROF. SONTAYA LIMMATVAPIRAT, Ph.D., AND PROF. KEIJI  
YAMAMOTO, Ph.D. 203 pp.

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”.

---

Program of Pharmaceutical Technology Graduate School, Silpakorn University Academic year 2011

Student's signature .....

Thesis Advisors' signature 1..... 2.....

49353803 : สาขาวิชาเทคโนโลยีเกษตรกรรม

คำสำคัญ : เซลล์เล็ก / ปฏิกริยาในสภาวะของแข็ง / ไซคลิกแอนไฮไดรด์ / เอนเทอร์ิกพอลิเมอร์

คณูช ัญญพผล : การพัฒนาเซลล์เอสเทอร์ เพื่อเป็นเอนเทอร์ิกพอลิเมอร์ทางเลือกโดยผ่านการทำปฏิกริยาในสภาวะของแข็ง. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : รศ.ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี และ Prof. Dr. Keiji Yamamoto. 203 หน้า.

เซลล์เป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติที่มีความสามารถในการป้องกันความชื้นและมีความเงางาม จึงถูกประยุกต์ใช้อย่างแพร่หลาย แต่ในปัจจุบันการใช้เซลล์เป็นเอนเทอร์ิกพอลิเมอร์ในอุตสาหกรรมขาดลงอย่างมาก เนื่องจากปัญหาสำคัญสองประการ คือ การละลายน้อยที่เพื่อของน้ำย่อยในลำไส้เล็ก และปัญหาความคงตัวระหว่างการเก็บรักษา วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวของเซลล์โดยการปรับปรุงโครงสร้างโมเลกุลของเซลล์ด้วยกระบวนการเอสเทอร์ฟิเคชันในสภาวะของแข็ง เซลล์เอสเทอร์เตรียมด้วยการบดผสมเซลล์กับไซคลิกแอนไฮไดรด์ เช่น ซักซินิกแอนไฮไดรด์ ทาลิกแอนไฮไดรด์ และไตรเมลิติกแอนไฮไดรด์ ร่วมกับการให้ความร้อน ผลการทดลองพบว่าไซคลิกแอนไฮไดรด์โมเลกุลเล็ก (ซักซินิกแอนไฮไดรด์) สามารถเกิดปฏิกริยากับเซลล์ได้อย่างมีประสิทธิภาพภายใต้อุณหภูมิที่ต่ำ ในขณะที่ไซคลิกแอนไฮไดรด์ขนาดโมเลกุลที่ใหญ่ขึ้น (ทาลิกแอนไฮไดรด์ และไตรเมลิติกแอนไฮไดรด์) จำเป็นต้องใช้อุณหภูมิที่สูงขึ้นในการทำปฏิกริยา ค่าความเป็นกรดของเซลล์เอสเทอร์เพิ่มสูงขึ้นเมื่อเพิ่มระยะเวลาในการอบ โดยเฉพาะเซลล์ซักซินิกและเซลล์ทาลิก ในขณะที่ปริมาณของแข็งที่ไม่ละลายของเซลล์ซักซินิกและเซลล์ทาลิกมีค่าต่ำกว่าร้อยละ 2 โดยมวล แต่ของแข็งที่ไม่ละลายของเซลล์ไตรเมลิติกมีค่าสูงกว่าร้อยละ 35 โดยมวล ซึ่งแสดงถึงการเกิดเอสเทอร์ฟิเคชันที่ดีกว่าของซักซินิกแอนไฮไดรด์และทาลิกแอนไฮไดรด์และความล้มเหลวของไตรเมลิติกแอนไฮไดรด์ในการป้องกันการเสื่อมสภาพของเซลล์ การยืนยันการเกิดเซลล์เอสเทอร์ทำได้โดยใช้เครื่องมือหลายชนิด เช่น เครื่องทดสอบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของผง ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์ อินฟราเรดและนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี จากผลการทดลองข้างต้น ได้เลือกเซลล์ซักซินิกและเซลล์ทาลิกมาทดสอบต่อในส่วนคุณสมบัติของฟิล์มและขามัดเพื่อประเมินคุณสมบัติความเป็นเอนเทอร์ิกและความคงตัวต่อ ผลการศึกษาพบว่าฟิล์มเซลล์และเซลล์เอสเทอร์มีความสามารถในการป้องกันกรดและความชื้นได้ดี ในขณะที่ฟิล์มเซลล์เอสเทอร์สามารถละลายได้ดีในพีเอชที่ต่ำลงและมีความยืดหยุ่นที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับฟิล์มเซลล์ นอกจากนี้ขามัดเคลือบด้วยเซลล์ซักซินิกและเซลล์ทาลิกสามารถละลายในพีเอชของลำไส้เล็กได้รวดเร็วยิ่งขึ้น จากการศึกษาความคงตัว พบว่าเซลล์ทาลิกมีความคงตัวที่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์อื่น เนื่องจากผลเสถียรของโครงสร้างอะโรมาติกจากโมเลกุลทาลิกที่สามารถแยกสายโซ่และลดปฏิกริยาการก่อพอลิเมอร์ภายในโครงสร้างของเซลล์ได้ กล่าวโดยสรุปคุณสมบัติทางเอนเทอร์ิกและความคงตัวของเซลล์สามารถปรับปรุงโดยผ่านกระบวนการที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม

---

สาขาวิชาเทคโนโลยีเกษตรกรรม      บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร      ปีการศึกษา 2554

ลายมือชื่อนักศึกษา .....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ 1..... 2.....