

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

คณฺข ปัญจพรผล : การพัฒนาเซลล์เอสเทอร์ เพื่อเป็นเอนเทอร์ิกพอลิเมอร์ทางเลือกโดยผ่านการ
ทำปฏิกริยาในสภาวะของแข็ง. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : รศ.ดร.ศนทยา ลีมัทวาทิธี และ Prof. Dr. Keiji
Yamamoto. 203 หน้า.

เซลล์เป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติที่มีความสามารถในการป้องกันความชื้นและมีความเงางาม จึงถูก
ประยุกต์ใช้อย่างแพร่หลาย แต่ในปัจจุบันการใช้เซลล์เป็นเอนเทอร์ิกพอลิเมอร์ในอุตสาหกรรมขาดลงอย่าง
มาก เนื่องจากปัญหาสำคัญสองประการ คือ การละลายน้อยที่เฟอของน้ำย่อยในลำไส้เล็ก และปัญหาความคงตัว
ระหว่างการเก็บรักษา วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวของเซลล์โดยการปรับปรุงโครงสร้าง
โมเลกุลของเซลล์ด้วยกระบวนการเอสเทอร์ฟิเคชันในสภาวะของแข็ง เซลล์เอสเทอร์เตรียมด้วยการบดผสม
เซลล์กับไซคลิกแอนไฮไดรด์ เช่น ซักซินิกแอนไฮไดรด์ ทาลิกแอนไฮไดรด์ และไตรเมลิติกแอนไฮไดรด์
ร่วมกับการให้ความร้อน ผลการทดลองพบว่าไซคลิกแอนไฮไดรด์โมเลกุลเล็ก (ซักซินิกแอนไฮไดรด์) สามารถ
เกิดปฏิกริยากับเซลล์ได้อย่างมีประสิทธิภาพภายใต้อุณหภูมิที่ต่ำ ในขณะที่ไซคลิกแอนไฮไดรด์ขนาดโมเลกุล
ที่ใหญ่ขึ้น (ทาลิกแอนไฮไดรด์ และไตรเมลิติกแอนไฮไดรด์) จำเป็นต้องใช้อุณหภูมิที่สูงขึ้นในการทำปฏิกริยา
ค่าความเป็นกรดของเซลล์เอสเทอร์เพิ่มสูงขึ้นเมื่อเพิ่มระยะเวลาในการอบ โดยเฉพาะเซลล์ซักซินิกและ
เซลล์ทาลิก ในขณะที่ปริมาณของแข็งที่ไม่ละลายของเซลล์ซักซินิกและเซลล์ทาลิกมีค่าต่ำกว่าร้อยละ 2
โดยมวล แต่ของแข็งที่ไม่ละลายของเซลล์ไตรเมลิติกมีค่าสูงกว่าร้อยละ 35 โดยมวล ซึ่งแสดงถึงการเกิดเอส
เทอร์ฟิเคชันที่ดีกว่าของซักซินิกแอนไฮไดรด์และทาลิกแอนไฮไดรด์และความล้มเหลวของไตรเมลิติกแอนไฮ
ไดรด์ในการป้องกันการเสื่อมสภาพของเซลล์ การขึ้นย่นการเกิดเซลล์เอสเทอร์ทำได้โดยใช้เครื่องมือหลาย
ชนิด เช่น เครื่องทดสอบการเคี้ยวบนรังสีเอกซ์ของผง ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์ อินฟราเรดและ
นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี จากผลการทดลองข้างต้นได้เลือกเซลล์ซักซินิกและเซลล์
ทาลิกมาทดสอบต่อในส่วนคุณสมบัติของฟิล์มและขามัดเพื่อประเมินคุณสมบัติความเป็นเอนเทอร์ิกและความ
คงตัวต่อ ผลการศึกษาพบว่าฟิล์มเซลล์และเซลล์เอสเทอร์มีความสามารถในการป้องกันกรดและความชื้นได้
ดี ในขณะที่ฟิล์มเซลล์เอสเทอร์สามารถละลายได้ดีในเฟอที่ต่ำลงและมีความยืดหยุ่นที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ
ฟิล์มเซลล์ นอกจากนีขามัดเคลือบด้วยเซลล์ซักซินิกและเซลล์ทาลิกสามารถละลายในเฟอของ
ลำไส้เล็กได้รวดเร็วยิ่งขึ้น จากการศึกษาความคงตัว พบว่าเซลล์ทาลิกมีความคงตัวที่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับ
เซลล์อื่น เนื่องจากผลเสอริกของโครงสร้างอะโรมาติกจากโมเลกุลทาลิกที่สามารถแยกสายโซ่และลด
ปฏิกริยาการก่อพอลิเมอร์ภายในโครงสร้างของเซลล์ได้ กล่าวโดยสรุปคุณสมบัติทางเอนเทอร์ิกและความคง
ตัวของเซลล์สามารถปรับปรุงโดยผ่านกระบวนการที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม

สาขาวิชาเทคโนโลยีเกษตรกรรม บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ปีการศึกษา 2554

ลายมือชื่อนักศึกษา

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

ACKNOWLEDGEMENTS

The success of my graduate study would never have happened without support and invaluable advice from a number of persons who contributed to my valuable experience.

I would like to express my deep sense of gratitude and sincere appreciation to my advisor, Associate Professor Dr. Sontaya Limmatvapirat for his invaluable suggestion and guidance to adapt my ideas into the well scientific thought, for his assistance in the preparation of my thesis and research manuscript, his incredible creativity and interpretation skills have often inspired me, and especially for his tireless patience throughout my study.

I am very grateful to express my gratitude to Professor Dr. Keiji Yamamoto, my co-advisor, Associate Professor Dr. Kunikazu Moribe and Assistant Professor Dr. Kenjirou Higashi for their valuable guidances and helpful comments, for providing exceptional research facilities and their supports during entire study in Japan.

My great appreciation is acknowledged to Associate Professor Dr. Jurairat Nunthanid, Associate Professor Dr. Pornsak Sriamornsak, Associate Professor Dr. Chutima Limmatvapirat and Associate Professor Dr. Manee Luangtana-anan at the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmaceutical Biopolymer group (PBiG), Faculty of pharmacy, Silpakorn University, for their esteem criticism, meaning advice, and discussion in my thesis. I also would like to thank Associate Professor Dr. Satit Puttipipatkachorn from Faculty of Pharmacy, Mahidol University for his helpful suggestion and his valuable time being my thesis committee.

I would like to acknowledge the Graduate School, Silpakorn University for scholarship to do a part of my research and the Thailand Research Fund (TRF) through the Royal Golden Jubilee (RGJ.) Ph.D. Program (Grant No. PHD/0166/2548) for finance support during my study in Thailand and Japan.

I also record my special appreciation for the kind assistance, support and friendship granted me by all my friends in both Thailand and Japan. Finally, I wish to declare my infinite gratitude to my dearest parents and my sisters for their endless love, encouragement, care and precious spiritual support throughout my life.