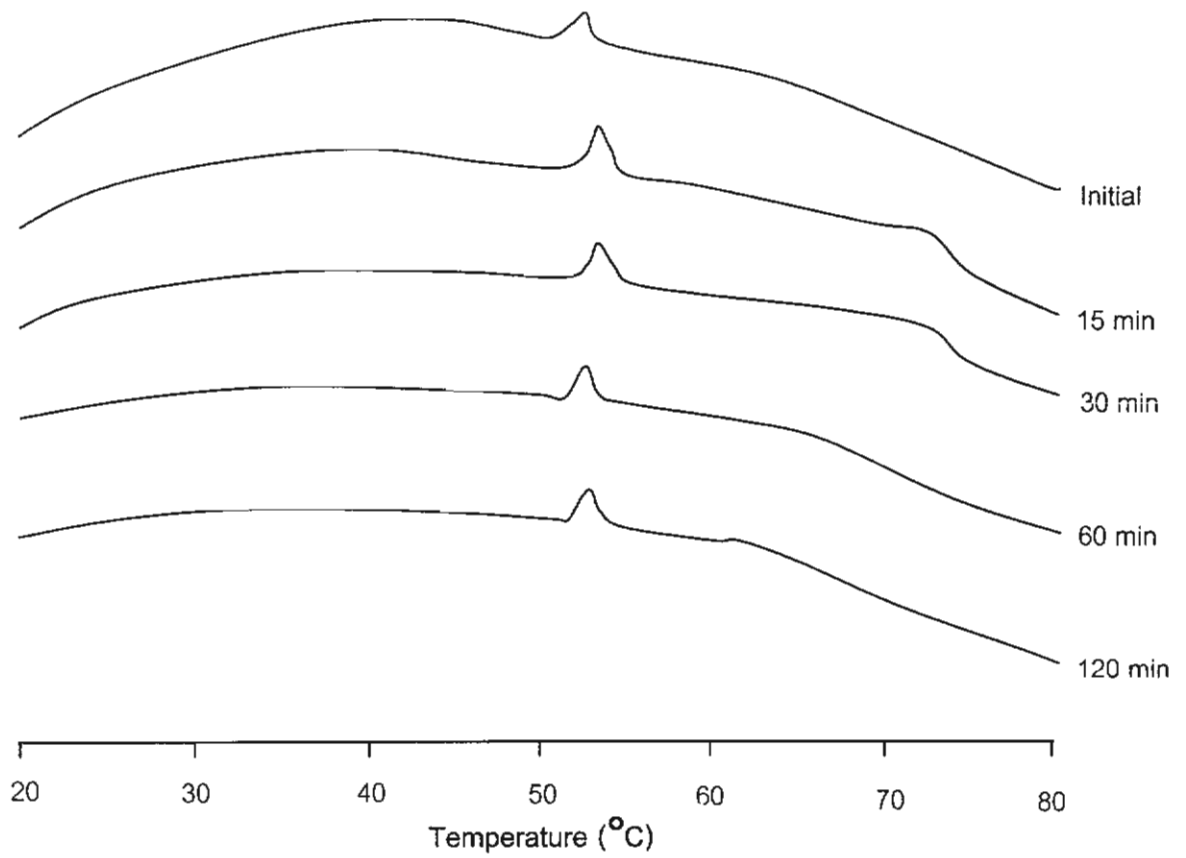
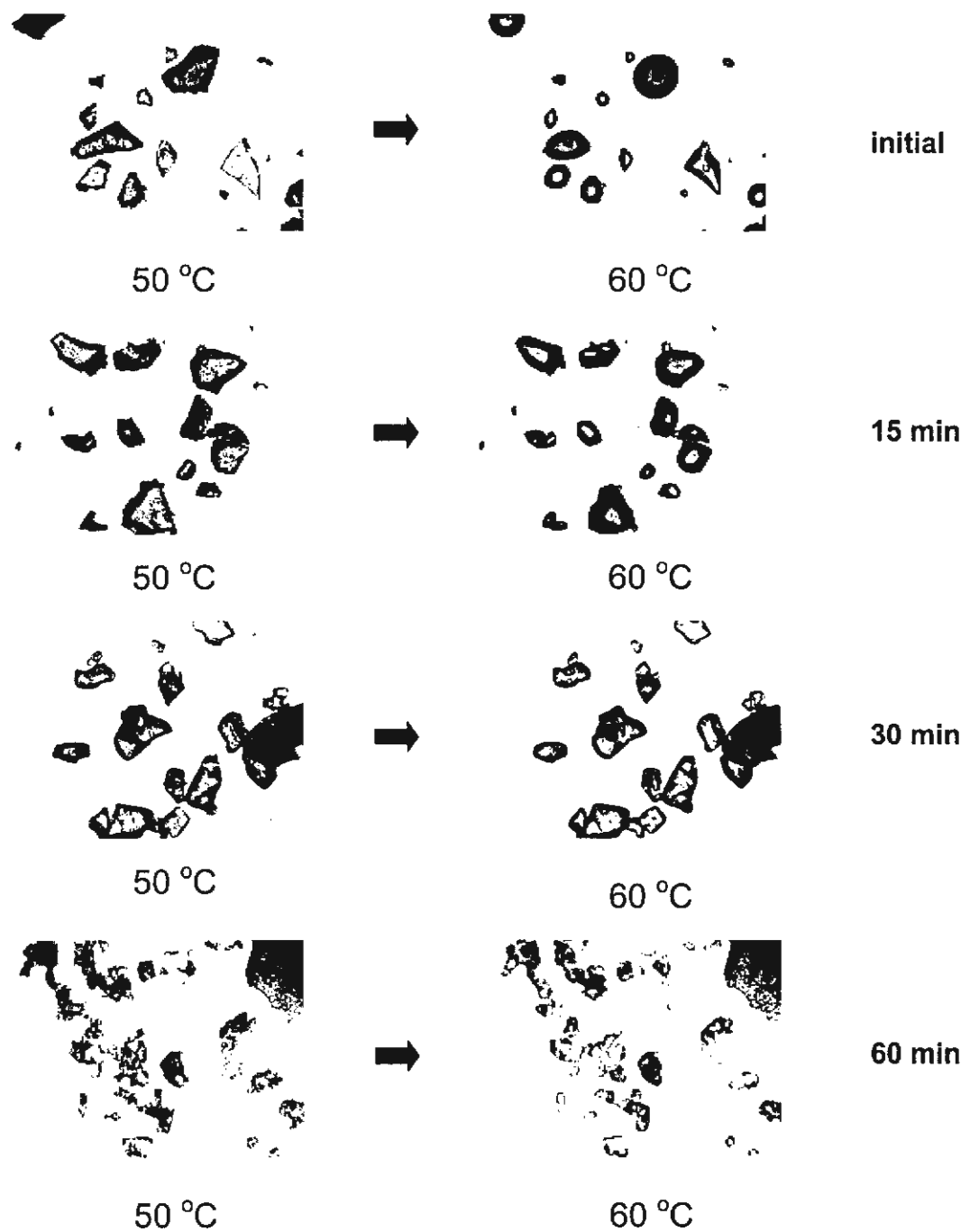
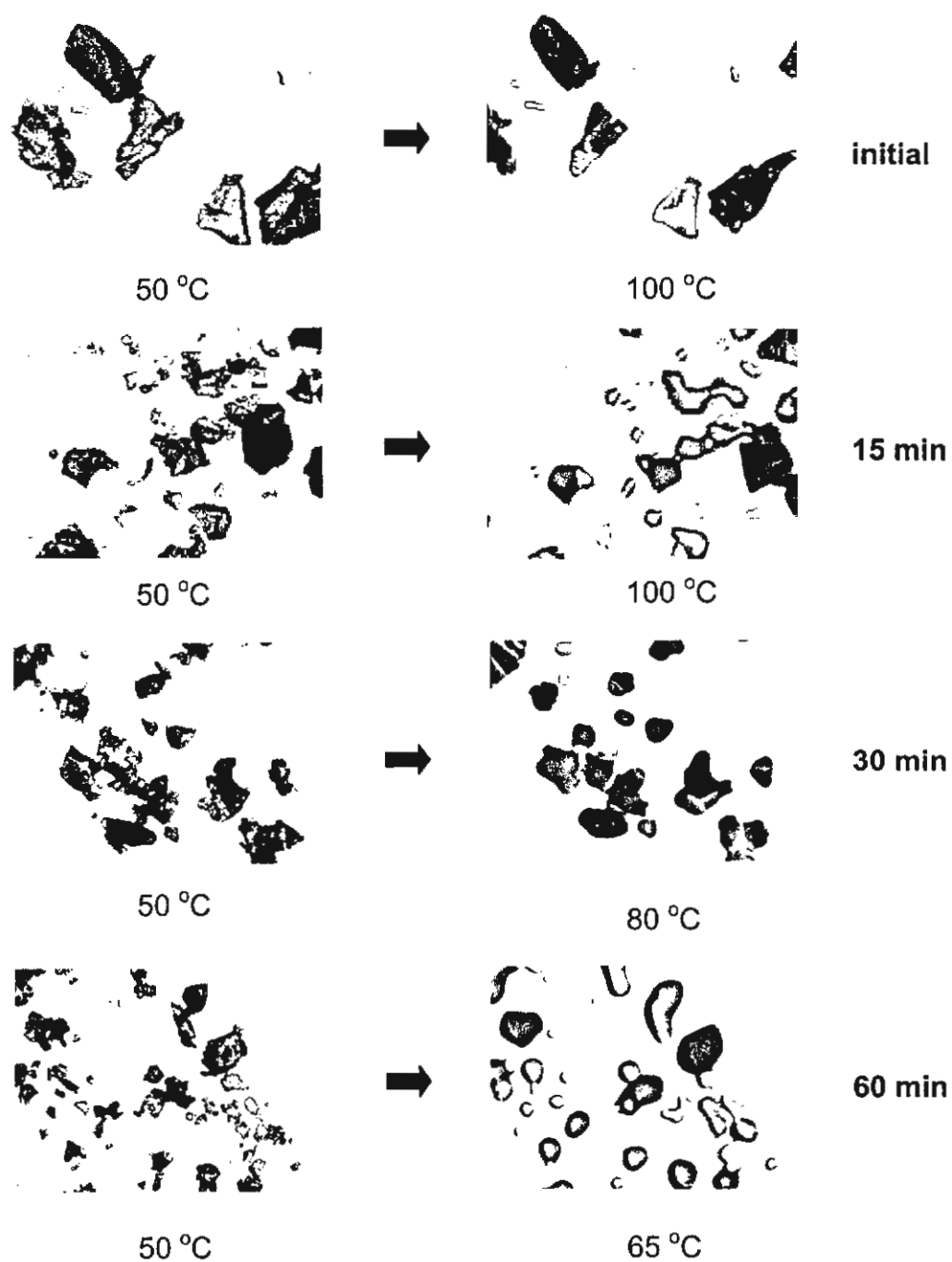




รูปที่ 21 DSC curves ของ native shellac และ hydrolyzed shellac



รูปที่ 22 Hot-stage photomicrographs ของ native shellac และ hydrolyzed shellac (acid)



รูปที่ 23 Hot-stage photomicrographs ของ native shellac และ hydrolyzed shellac (ammonium salt)

5. ผลของ hydrolysis ต่อคุณสมบัติของฟิล์ม

เพื่อเป็นการศึกษาความเหมาะสมของฟิล์มต่อการนำไปใช้เคลือบเพื่อควบคุมให้ปลดปล่อยยาที่ลำไส้เล็ก ฟิล์มได้ถูกเตรียมขึ้นในลักษณะ free film และนำไปทดสอบ mechanical properties, water vapor permeability และ pH solubility profile โดยเปรียบเทียบระหว่าง native shellac และ hydrolyzed shellac

5.1 Mechanical properties

Stress และ strain ของฟิล์มที่เตรียมจาก native shellac และ hydrolyzed shellac ได้แสดงไว้ในรูปที่ 24 native shellac จะมีค่า stress ประมาณ 10 N/cm^2 ซึ่งจะมีค่าลดลงตามลำดับเมื่อเพิ่มเวลาในการ hydrolysis ในทางตรงข้าม strain จะมีค่าเพิ่มมากขึ้น ผลที่ได้แสดงถึงความอ่อนและความยืดหยุ่นของเซลลูล์เพิ่มมากขึ้น เมื่อเพิ่มเวลาในการ hydrolysis การเพิ่มเวลาใน hydrolysis ตั้งแต่ 30 นาทีขึ้นไป ฟิล์มที่ได้จะอ่อนมากเกินไปและยากต่อการเตรียมในรูปฟิล์มโดยฟิล์มที่เตรียมจาก hydrolyzed shellac เป็นเวลา 120 นาที ไม่สามารถเตรียมในรูปฟิล์มได้

Tong และคณะได้แสดงให้เห็นว่า tensile strength ของ polymethyl methacrylate block copolymers จะขึ้นอยู่กับ MW ของพอลิเมอร์⁷³⁾ ความแข็งแรงและความเหนียวของฟิล์มที่เตรียมจาก hydroxypropyl methyl cellulose phthalate เกรดที่มี MW เท่ากับ 33000 จะมีค่ามากกว่าฟิล์มที่เตรียมจากเกรดที่มี MW เท่ากับ 20000⁷⁴⁾ นอกจากนี้แล้วยังมีรายงานถึงลักษณะความยืดหยุ่นขององค์ประกอบเซลลูล์ เซลลูล์จะประกอบด้วยส่วนที่เป็น polyesters เป็นส่วนใหญ่ (ดังแสดงในรูปที่ 1a) มีลักษณะแข็งและส่วนน้อยที่เป็น single esters (ดังแสดงในรูปที่ 2b) มีลักษณะนิ่ม⁷⁵⁾ ดังนั้นขบวนการ hydrolysis จึงมีผลในการทำลาย backbone ของ polyester chain ส่งผลให้ MW ของเซลลูล์ลดลงและทำให้มีปริมาณ single ester เพิ่มมากขึ้น ทำให้ความยืดหยุ่นของเซลลูล์เพิ่มมากขึ้นนั่นเอง

5.2 Water vapor permeability

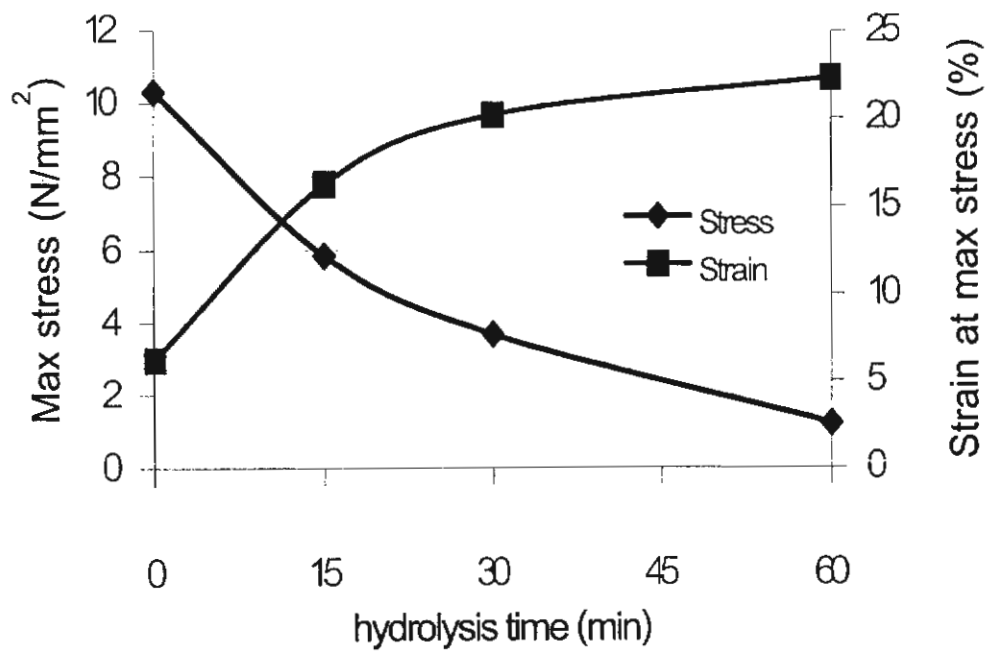
เซลลูล์มีความสามารถกั้นน้ำสูง⁷⁴⁾ ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่เด่นมากของพอลิเมอร์ชนิดนี้ทำให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้อย่างกว้างขวางในเรื่องคุณสมบัติในการกั้นน้ำ เนื่องจากขบวนการ hydrolysis มีผลต่อการตัดสาย polyester และเปลี่ยนแปลงความคุณสมบัติของฟิล์ม ในการศึกษาครั้งนี้จึงตรวจสอบผลของ hydrolysis ต่อ water permeability ของฟิล์มด้วย โดยประเมินจากค่า water vapor permeability coefficient (WVPC) ดังแสดงในรูปที่ 25 จากการทดลองพบว่า WVPC ของเซลลูล์มีแนวโน้มลดลงเมื่อเพิ่มเวลาในการ hydrolysis โดยลดลงค่อนข้างชัดเจนในช่วง 15 นาทีแรกของการ hydrolysis และมีแนวโน้มว่าจะลดลงเล็กน้อยเมื่อเพิ่มเวลาในการ hydrolysis มากกว่า 15 นาที ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าความยืดหยุ่นหรืออ่อนตัวมากขึ้นของเซลลูล์มากขึ้นไม่ทำให้การกั้นน้ำของเซลลูล์ลดลง ในทางตรงข้ามการกั้นน้ำของเซลลูล์ดีขึ้น ซึ่งน่าจะอธิบายได้จากโครงสร้างทางผลึกของเซลลูล์ การ hydrolysis โดยเฉพาะในบริเวณส่วนที่เป็น amorphous จะทำให้เหลือส่วนที่เป็น crystalline ที่มีลักษณะแน่นมากกว่า

เพิ่มจำนวนมากขึ้น ซึ่งผลการทดลองที่ได้สอดคล้องกับรายงานที่พบในฟิล์มที่เตรียมจาก polyvinyl chloride⁷⁶⁾ หรือ starch⁷⁷⁾ ซึ่งการเพิ่ม crystallinity มีผลทำให้การซึมผ่านของไอน้ำลดลง นอกจากนี้แล้ว การดัดสาย polyester chain ในส่วน amorphous ยังมีผลทำให้ mobility ของพอลิเมอร์มากขึ้น เปิดโอกาสให้มี hydrogen bonding มากขึ้นระหว่างสายพอลิเมอร์ทำให้เกิดลักษณะ matrix ที่แน่นมากขึ้นได้

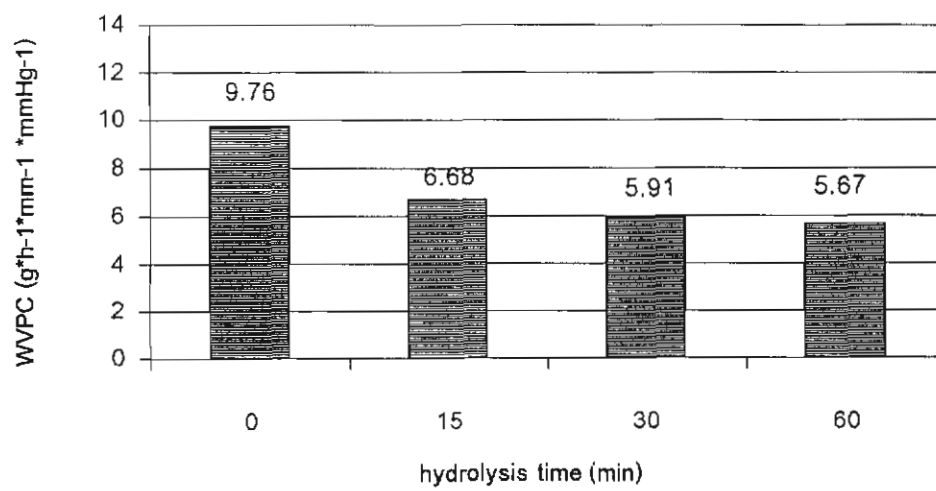
5.3 pH-solubility profiles

เซลลูล์มีข้อเสียที่สำคัญคือเริ่มละลายที่ pH มากกว่า 7 ทำให้การนำส่งยาสู่ลำไส้เล็กที่มี pH น้อยกว่า 7 ทำได้ยาก ยาที่เคลือบโดยเซลลูล์อาจไม่แตกตัวหรือละลายในลำไส้เล็กส่วนต้นได้ การทดลองที่ผ่านมาได้ทำการ hydrolysis เพื่อเพิ่ม free carboxylic acid โดยดูจากค่า acid value ที่เพิ่มขึ้น ในการทดลองที่จะกล่าวต่อไปนี้จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า acid value ที่เพิ่มขึ้นกับการละลาย โดยใช้วิธีการเตรียมในรูปแบบฟิล์มและศึกษาการละลายใน buffer ที่ pH ต่างๆ โดยทำการแช่ลงใน simulated gastric fluid (SGF) ก่อนเป็นเวลา 2 ชั่วโมงเพื่อเลียนแบบภาวะในกระเพาะอาหารก่อนที่จะศึกษาการละลายใน buffer

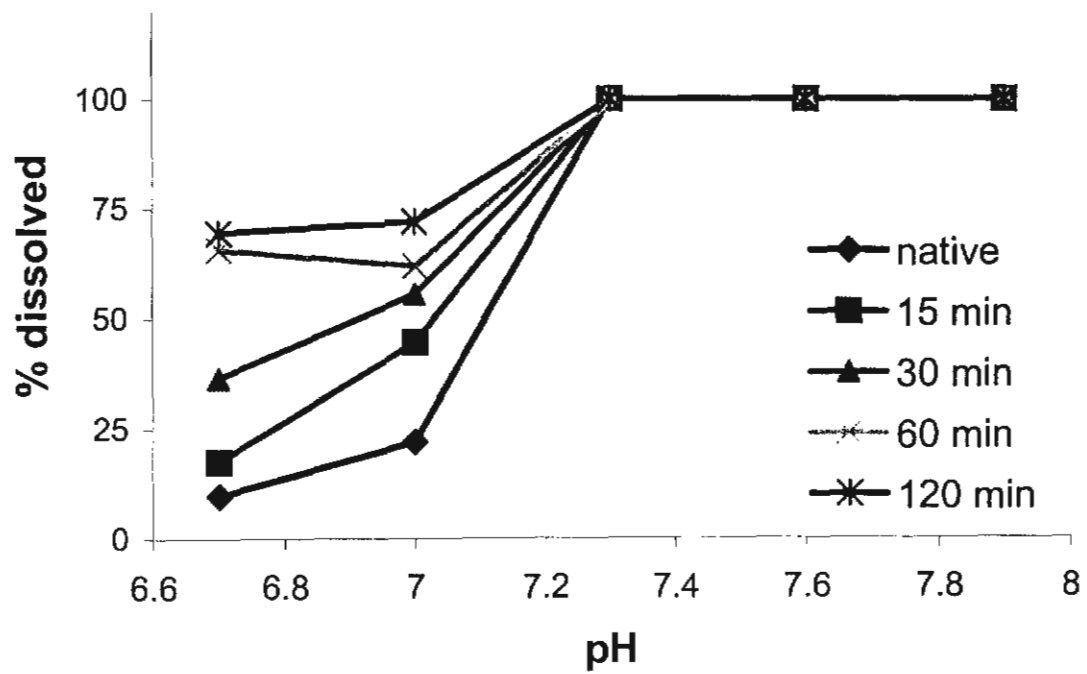
รูปที่ 26 แสดง pH solubility profiles ของเซลลูล์ที่ผ่านขบวนการ hydrolysis ที่เวลาต่างๆ เซลลูล์ทุกตัวอย่างที่ทดสอบจะละลายหมด ที่ pH มากกว่า 7 นอกจากนี้แล้วยังพบว่าการเพิ่มเวลาในการ hydrolysis มีผลทำให้ เซลลูล์มีการละลายดีมากขึ้นอย่างชัดเจนที่ pH ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 7.0 ยกตัวอย่างเช่น ที่ pH 7.0 เซลลูล์มีการละลายเท่ากับ 22.0, 44.6, 55.5, 61.8 และ 72 % สำหรับ native shellac และ hydrolyzed shellac ที่เวลา 15, 30, 60 และ 120 นาที ตามลำดับ โดยค่าการละลายที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับ free carboxylic acid ที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการ ionize มากขึ้นและละลายได้มากขึ้น



รูปที่ 24 ผลของเวลาในการ hydrolysis ต่อ Stress และ strain ของฟิล์ม



รูปที่ 25 ผลของเวลาในการ hydrolysis ต่อ water vapor permeability coefficient



รูปที่ 26 pH solubility profiles ของ native และ hydrolyzed shellac

6. ขบวนการเตรียมและคุณสมบัติของยาเม็ดเคลือบ

6.1 คุณสมบัติของยาเม็ดแกน (core tablet)

ในการวิจัยได้เตรียมยาเม็ดแกนด้วยวิธีการตอกโดยตรง (direct compression process) แทนขบวนการทำแกรนูลเพื่อลดผลของขบวนการผลิตต่อคุณสมบัติยาเม็ด โดยมีสัดส่วนของยาและสารช่วยอื่นตามสูตรที่แสดงไว้ในวิธีวิจัย จากผลการทดสอบคุณสมบัติในด้านต่างๆ พบว่ายาเม็ดมีคุณสมบัติเป็นไปตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับ โดยมีปริมาณตัวยาสำคัญในช่วง 98-102% ความแข็งในช่วง 8-10 kg เวลาในการแตกตัวน้อยกว่า 5 นาที และความกร่อนน้อยกว่า 0.5 %

6.2 การเคลือบยาเม็ด

ยาเม็ดแกนที่ได้จะถูกนำมาเคลือบต่อโดยใช้ native shellac และ hydrolyzed shellac และทำการศึกษาเปรียบเทียบยาเม็ดเคลือบที่ใช้ยาเคลือบที่เตรียมโดยละลายเซลลัดด้วย ethanol หรือ ammonia จากการศึกษาเบื้องต้นโดยใช้ยาเคลือบของ native shellac ที่ละลายใน ethanol พบว่าการเคลือบโดยมีปริมาณเซลลัดระดับอย่างน้อย 5 mg/cm^2 (คำนวณจากน้ำหนักเซลลัดที่เพิ่มขึ้นต่อพื้นที่ผิวยาเม็ดทั้งหมด) สามารถทำให้ยาเม็ดเคลือบผ่านการทดสอบการแตกตัวใน SGF เป็นเวลา 1 ชั่วโมงได้ จึงได้ใช้ปริมาณเซลลัดระดับนี้สำหรับการเคลือบเพื่อเปรียบเทียบในทุกสูตรตำรับ และจากผลการเคลือบโดยใช้ hydrolyzed shellac พบว่าเซลลัดที่ผ่านการ hydrolysis จะมีลักษณะที่เหนียวและมีแนวโน้มจะเกาะกันง่าย โดยเซลลัดที่ผ่านการ hydrolysis เป็นเวลา 30 นาทีหรือมากกว่าจะให้ยาเม็ดที่เหนียวเกาะกันได้ง่าย โดยเฉพาะเมื่อเตรียมโดยใช้ ethanol ดังนั้นจึงทำการเคลือบและเปรียบเทียบเฉพาะยาเม็ดที่เคลือบโดยใช้เซลลัดที่ hydrolysis เป็นเวลาไม่เกิน 30 นาที

6.2 คุณสมบัติของยาเม็ดเคลือบ

ยาเม็ดเคลือบถูกนำมาทดสอบตามข้อกำหนดใน USP 23 สำหรับ disintegration test ใช้ข้อกำหนดภายใต้ enteric coated tablet โดยเริ่มจากการตรวจสอบการแตกตัวใน SGF จากการทดสอบพบว่ายาเม็ดที่เคลือบด้วยเซลลัดที่ผ่านการ hydrolysis มากกว่า 15 นาทีแตกตัวใน SGF ไม่สามารถทนกรดได้ หลังจากนั้นจึงนำยาเม็ดเคลือบที่ได้ทดสอบต่อใน simulated intestinal fluid, pH 7.5 (SIF) ได้ผลดังแสดงในรูปที่ 27 ยาเม็ดเคลือบที่เตรียมโดยใช้สูตรน้ำยาเคลือบ ammonia ใช้เวลาในการแตกตัวน้อยกว่าเมื่อเทียบกับใช้ ethanol อย่างชัดเจน ยกตัวอย่างเช่นยาเม็ดที่เคลือบด้วย native shellac ในรูป ethanol ใช้เวลาในการแตกตัวประมาณ 17 นาที ในขณะที่ใช้เวลาประมาณ 10 นาที สำหรับน้ำยาในรูป ammonia ซึ่งน่าจะเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติการละลายที่ดีกว่าของฟิล์ม การเตรียมโดยใช้ ammonia จะทำให้เกิด ammonium salt ของเซลลัดฟิล์ม (ให้ดูผล IR ในรูปที่ 19 ประกอบจะเห็น peak ของ ammonium) ซึ่งมีการละลายที่ดีกว่าเมื่อเตรียมโดยใช้ ethanol ซึ่งเซลลัดจะอยู่ในรูป free acid

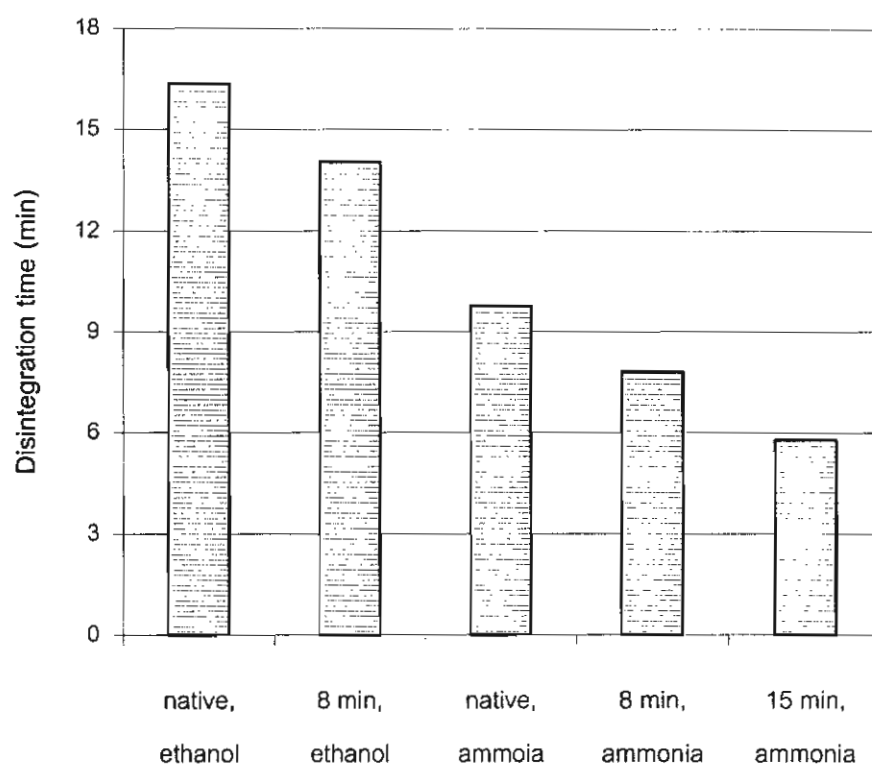
นอกจากนี้แล้วยังพบว่า การเคลือบยาเม็ดด้วย hydrolyzed shellac ทำให้ยาเม็ดเคลือบแตกตัวเร็วขึ้นเมื่อเทียบกับ native shellac และมีความสัมพันธ์กับเวลาในการ hydrolysis ตัวอย่างเช่นยาเม็ดเคลือบด้วย native shellac, 8 และ 15 min hydrolyzed shellac โดยใช้สูตรน้ำยาเคลือบ ammonia ใช้เวลาในการแตกตัวประมาณ 10, 8 และ 6 นาทีตามลำดับ ผลการทดลองที่ได้มีความสอดคล้องกับค่าการละลายของฟิล์มเซลลูล์ดังแสดงในรูปที่ 26 เมื่อเพิ่มเวลาในการ hydrolysis ทำให้เพิ่มปริมาณ free carboxyl group ของเซลลูล์ ส่งผลทำให้การละลายดีมากขึ้น ยาเม็ดเคลือบจึงแตกตัวได้เร็วขึ้น

สำหรับ dissolution test นั้นทำการทดสอบโดยใช้ paracetamol ซึ่งเป็นตัวยาค่อนข้างเป็นกลาง ไม่มีความเป็นกรดหรือต่างมากเกินไปจนเกิดปฏิกิริยาระหว่างฟิล์มกับตัวยา เป็นตัวแทนในการศึกษา โดยทำการทดสอบใน 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมงและทำการทดสอบต่อใน phosphate buffer pH 6.8 ได้ผลการทดสอบดังแสดงในรูปที่ 28-29

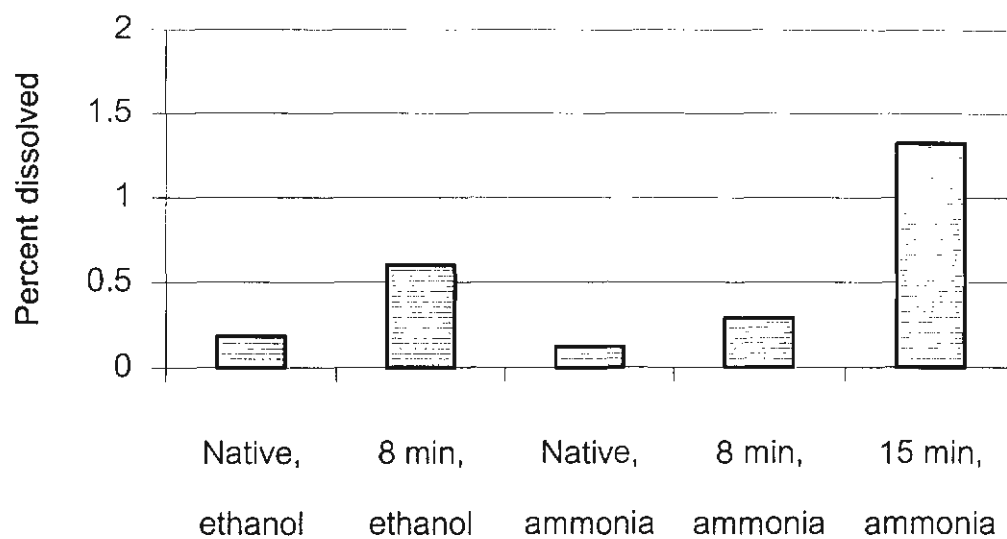
รูปที่ 28 แสดงการละลายของ paracetamol จากยาเม็ดเคลือบด้วยเซลลูล์ หลังจากทดสอบใน 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ยาเม็ดเคลือบด้วย native shellac, 8 และ 15 min hydrolyzed shellac ในรูป ammonia มีการปลดปล่อยยาเท่ากับ 0.12, 0.29 และ 1.32 % ตามลำดับแสดงให้เห็นถึงความสามารถในการทนกรดที่ลดลงหรือความสามารถในการซึมผ่านของกรด (acid permeability) เข้าไปในยาเม็ดเคลือบได้มากขึ้นเมื่อเพิ่มเวลาในการ hydrolysis เซลลูล์ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการละลายของเซลลูล์ฟิล์มที่มากขึ้น นอกจากนี้แล้วยังพบว่ายาเม็ดเคลือบโดยเซลลูล์ที่เตรียมในรูป ethanol มี acid permeability มากขึ้นเมื่อเทียบกับเตรียมในรูป ammonia

รูปที่ 29 แสดง dissolution profile ของ paracetamol จากยาเม็ดเคลือบใน phosphate buffer pH 6.8 ยาเม็ดเคลือบด้วย hydrolyzed shellac มีค่า dissolution ที่มากกว่า native shellac ทั้งการเตรียมในรูป ethanol หรือ ammonia ยกตัวอย่างเช่นที่เวลา 120 นาที มีค่าการละลายเท่ากับ 60 และ 83 % สำหรับ native shellac และ 8-min hydrolyzed shellac ในรูป ammonia ตามลำดับ ในกรณีของ 15 min hydrolyzed shellac ทำให้ยาเม็ดเคลือบมีการปลดปล่อยยาที่ดีกว่าในช่วงประมาณ 45 นาทีแรก เนื่องจากฟิล์มที่มียาเม็ดเกิดรอยทะลุที่เร็วกว่าแต่อย่างไรก็ตามฟิล์มที่ได้ค่อนข้างเหนียวหุ้มเม็ดยาไว้และไม่แตกออกทั้งหมด ทำให้เม็ดยาบวม ชักยาอยู่ภายในและปลดปล่อยยาออกมาช้ากว่าในช่วงท้าย สำหรับ 8-min hydrolyzed shellac นั้นจะช้ากว่าในช่วงต้นแต่เมื่อฟิล์มมีรอยทะลุแล้วจะไม่เหนียวเท่าและฟิล์มจะละลายหลุดหมดได้เร็วกว่า

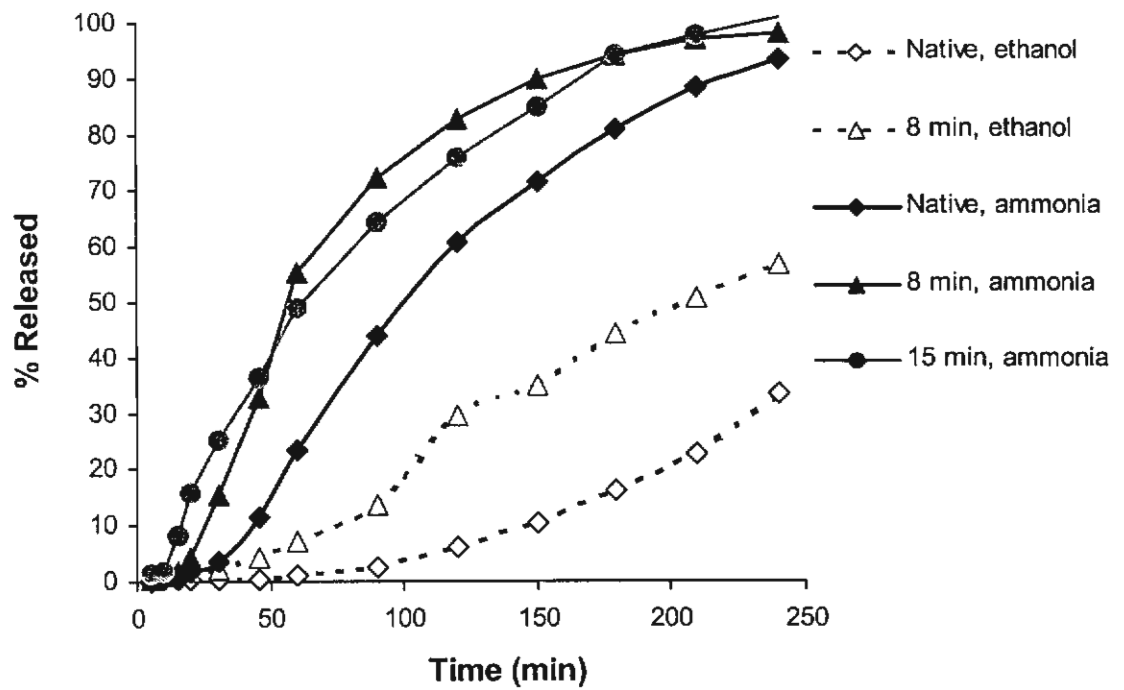
สำหรับการเปรียบเทียบ dissolution profile ระหว่างสูตรน้ำยาเคลือบที่ใช้ ethanol และ ammonia จะได้ผลที่สอดคล้องกับผลการแตกตัวของยาเม็ดเคลือบ สูตรที่ใช้ ammonia จะให้การปลดปล่อยยาที่รวดเร็วอย่างชัดเจน 8-min hydrolyzed shellac ในรูป ethanol จะให้การละลายของยาที่เวลา 120 นาที เท่ากับ 29% ในขณะที่ในรูป ammonium จะให้การปลดปล่อยถึง 83 %



รูปที่ 27 ผลของเวลา hydrolysis และชนิดของน้ำยาเคลือบต่อเวลาการแตกตัวใน SIF



รูปที่ 28 ปริมาณ paracetamol ที่ละลายหลังทดสอบใน 0.1 N HCl 2 ชั่วโมง



รูปที่ 29 Dissolution profile ใน buffer pH 6.8 ของ paracetamol จากยาเม็ดเคลือบ
(ยาเม็ดเคลือบถูกทดสอบ dissolution ใน 0.1 N HCl ก่อนเป็นเวลา 2 ชั่วโมง)

6. การศึกษาความคงตัว

native shellac และ hydrolyzed shellac ที่เตรียมขึ้นทั้งในรูปแบบ ฟิล์ม รวมทั้งยาเม็ดเคลือบที่เตรียมจากเซลลิกดังกล่าว ทั้งในรูปแบบ acid และ ammonium salt ถูกทดสอบความคงตัวเปรียบเทียบกับวิธีเร่งที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % และทำการสุ่มตรวจเป็นระยะภายในเวลา 3 เดือน ได้ผลดังแสดงต่อไปนี้

6.1 Acid value และ ester value

ตารางที่ 2 แสดงค่า AV และ EV ของ native shellac และ hydrolyzed shellac ที่อยู่ในรูป acid ผลการทดลองพบว่า AV มีแนวโน้มลดลงในขณะที่ EV มีค่ามากขึ้นเมื่อเพิ่มระยะเวลาในการเก็บ โดย hydrolyzed shellac มีการเปลี่ยนแปลงมากกว่าเมื่อเทียบกับ native shellac และการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายในเวลา 15 วัน ในทุกเวลาในการ hydrolysis

ตารางที่ 3 แสดงค่า AV และ EV ของ native shellac และ hydrolyzed shellac ที่อยู่ในรูป ammonium salt จากผลการทดลองพบว่าค่า AV และ EV ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงชัดเจนเมื่อเทียบกับเซลลิกในรูปแบบ acid

AV เป็นค่าที่แสดงถึงปริมาณ free carboxyl group ในขณะที่ EV แสดงถึงปริมาณ ester group ในเซลลิก ค่า AV ที่ลดลงและค่า EV ที่เพิ่มมากขึ้นแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มการสลายตัวจาก esterification ระหว่าง free carboxyl group และ hydroxyl group ของเซลลิก การ esterification นี้ น่าจะเกิดขึ้นในหลายตำแหน่งโดยเฉพาะระหว่างสายพอลิเมอร์ทำให้ได้พอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมและมีคุณสมบัติที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น การละลาย crystallinity ที่จะกล่าวต่อไป การเพิ่มเวลาในการ hydrolysis ทำให้เซลลิกเสียความคงตัวได้รวดเร็วมากขึ้นโดยเฉพาะถ้าเซลลิกอยู่ในรูป acid แต่ถ้าเซลลิกอยู่ในรูป ammonium salt จะทำให้ความคงตัวมากขึ้น ซึ่งในกรณีหลังนี้ carboxyl group จะเปลี่ยนแปลงเป็น carboxylate ซึ่งเกิดการ esterification กับ hydroxyl group ได้ยาก

6.2 Alcohol insoluble substance

ตารางที่ 4 และ 5 แสดงปริมาณ alcohol insoluble substance (AIS) ที่เพิ่มขึ้นหลังจากเก็บเพื่อศึกษาความคงตัวของเซลลิกที่เตรียมในรูปแบบ acid และ ammonium salt ตามลำดับ hydrolyzed shellac ที่อยู่ในรูป acid มีปริมาณ AIS เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วมากกว่าเมื่อเทียบกับ native shellac โดยที่เวลา hydrolysis นานมากขึ้นมีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของ AIS น้อยกว่า ยกตัวอย่างเช่นเมื่อเก็บไว้ 15 วัน ค่า AIS มีค่าเท่ากับ 33.8, 10.0 และ 0.2 สำหรับ 15, 30 และ 60-min hydrolyzed shellac ตามลำดับ นอกจากนี้แล้วเมื่อเทียบระหว่างเซลลิกในรูปแบบ acid และ ammonium salt พบว่าการเตรียมในรูปแบบ ammonium salt จะมีค่า AIS ต่ำกว่าชัดเจน

ตารางที่ 2 ค่า AV และ EV ของเซลล์ในรูป acid หลังทดสอบความคงตัว

Time(month)	native		15 min		30 min		60 min	
	AV	EV	AV	EV	AV	EV	AV	EV
0	77.1	122.7	98.5	101.5	106.1	94.6	115.1	84.8
0.5	81.4	118.4	74.7	125.4	96	104.7	81.9	118.0
1	77.9	121.9	56.0	144.3	62.8	137.8	100.3	99.5
2	75.7	124.1	50.4	149.6	58.1	142.6	88.5	111.4
3	74.8	125.0	35.8	164.1	39.2	161.4	53.9	146.2

% CV is less than 10% in all samples

ตารางที่ 3 ค่า AV และ EV ของเซลล์ในรูป ammonium salt หลังทดสอบความคงตัว

Time(month)	native		15 min		30 min		60 min	
	AV	EV	AV	EV	AV	EV	AV	EV
0	76.3	123.5	99.9	100.1	106.2	94.5	119.5	80.4
0.5	76.8	123.3	97.6	102.4	104.7	96.0	111.7	88.2
1	80.7	119.5	99.9	100.15	105.2	95.6	113.9	86.0
2	81.6	118.4	97.9	102.1	108.5	92.4	114.0	85.9
3	80.6	119.2	91.1	108.9	113.3	87.4	121.6	78.3

% CV is less than 10% in all samples

ตารางที่ 4 Alcohol insoluble solid ของเซลล์ในรูป acid

Time (month)	Percent solid			
	Native	15 min	30 min	60 min
0	0.6	3.9	1.3	0.8
0.5	0.4	33.8	10.0	0.2
1	1.6	50.7	45.1	6.4
2	3.9	57.2	53.4	23.8
3	7.9	69.2	66.7	54.1

% CV is less than 10% in all samples

ตารางที่ 5 Alcohol insoluble solid ของเซลล์ในรูป ammonium salt

Time (month)	Percent solid			
	Native	15 min	30 min	60 min
0	0.1	0.6	1.0	20.5
0.5	0.3	0.5	0.9	1.0
1	0.3	0.5	0.9	1.0
2	0.6	1.0	1.4	2.1
3	2.2	42.5	7.0	1.3

% CV is less than 10% in all samples

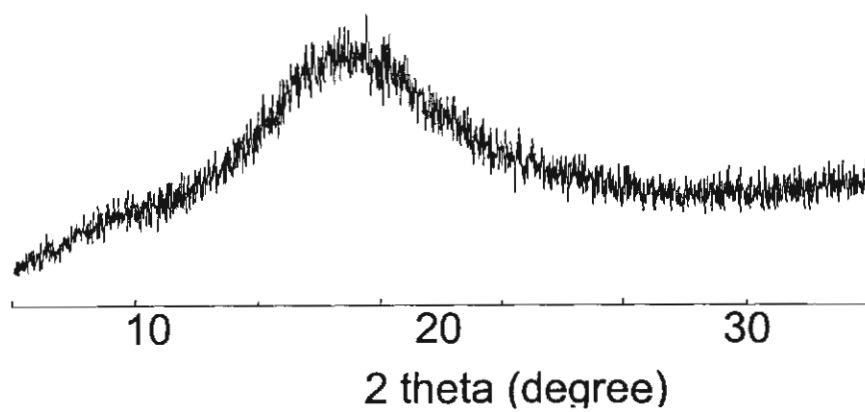
เซลลูล์เมื่อความคงตัวเสียไปจะได้สารที่มีคุณสมบัติไม่ละลายใน alcohol ซึ่งน่าจะเกิดจากปฏิกิริยา esterification ระหว่าง free carboxyl group กับ hydroxyl group ดังแสดงจากค่า AV ที่ลดลงและ EV ที่เพิ่มมากขึ้นดังที่ได้กล่าวมาแล้ว โดยเฉพาะถ้าเกิดการ cross linking ระหว่างสายพอลิเมอร์ทำให้โครงสร้างมีขนาดใหญ่และการละลายลดลง

6.3 Powder X-ray diffractometry

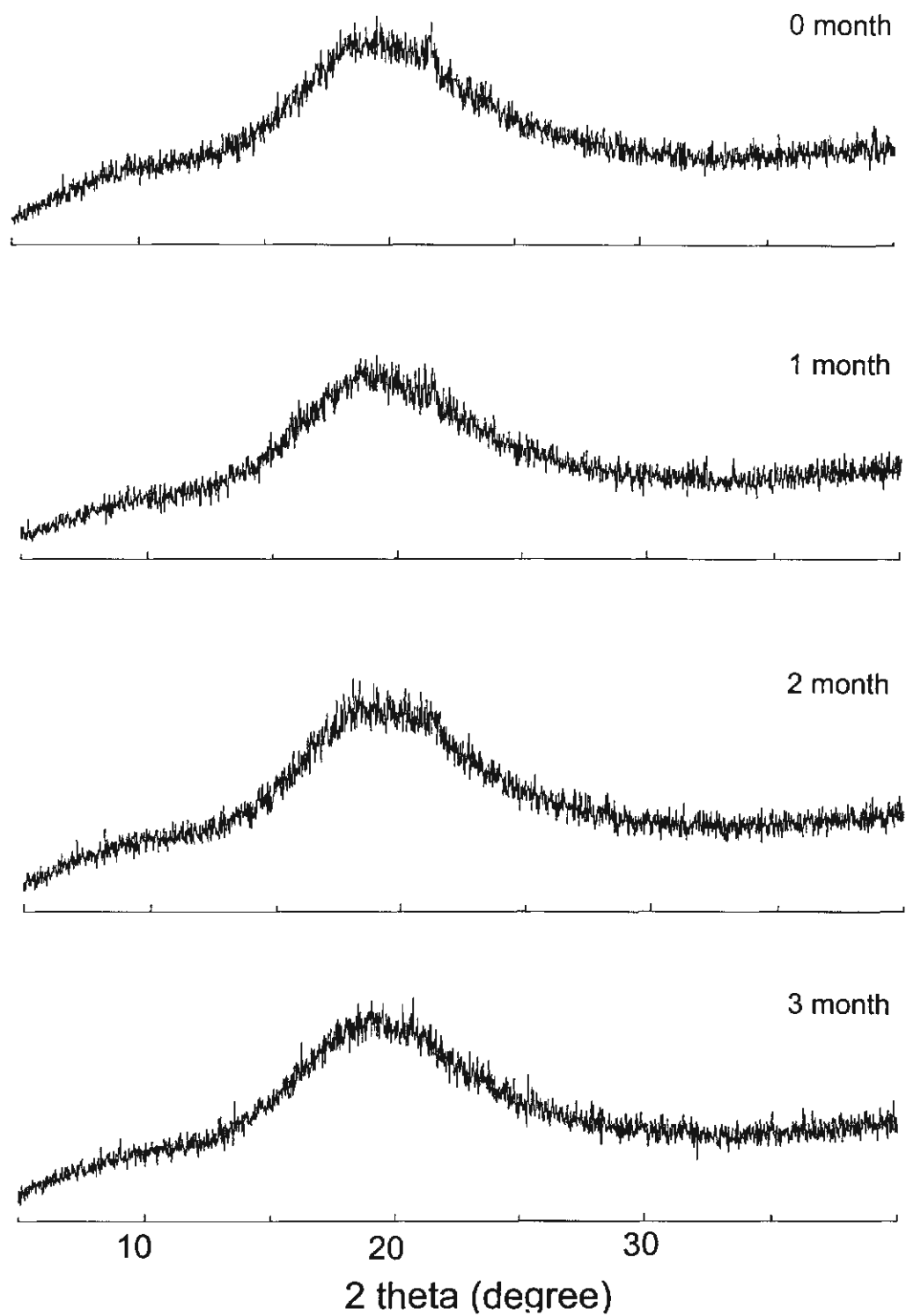
เพื่อเป็นการตรวจสอบลักษณะทางผลึกของ AIS และ ศึกษาความคงตัวเปรียบเทียบระหว่างการเตรียมเซลลูล์ในรูปแบบ acid และ ammonium salt จึงทำการตรวจสอบด้วย PXRD ได้ผลดังแสดงในรูปที่ 30-32

รูปที่ 30 แสดง PXRD pattern ของ AIS ที่มีลักษณะ halo pattern และไม่พบ diffraction peak ที่บริเวณ 21.4° ซึ่งพบได้ใน native shellac และ hydrolyzed shellac (ดังแสดงในรูปที่ 18) แสดงให้เห็นลักษณะ amorphous อย่างสมบูรณ์ของ AIS ผลการทดลองชี้ให้เห็นว่าเมื่อเซลลูล์เกิดการสลายตัวด้วยขบวนการ esterification นั้นมีผลทำให้ความเป็นผลึกบางส่วนของเซลลูล์หมดไป โดยการเกิด esterification นั้นควรเกิดขึ้นในส่วนที่เป็น crystal ของพอลิเมอร์ด้วย การเกิด cross linking อย่างไม่เป็นระเบียบระหว่างสายของพอลิเมอร์ในบริเวณส่วนที่เป็น crystal น่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้ความเป็นผลึกหมดไป

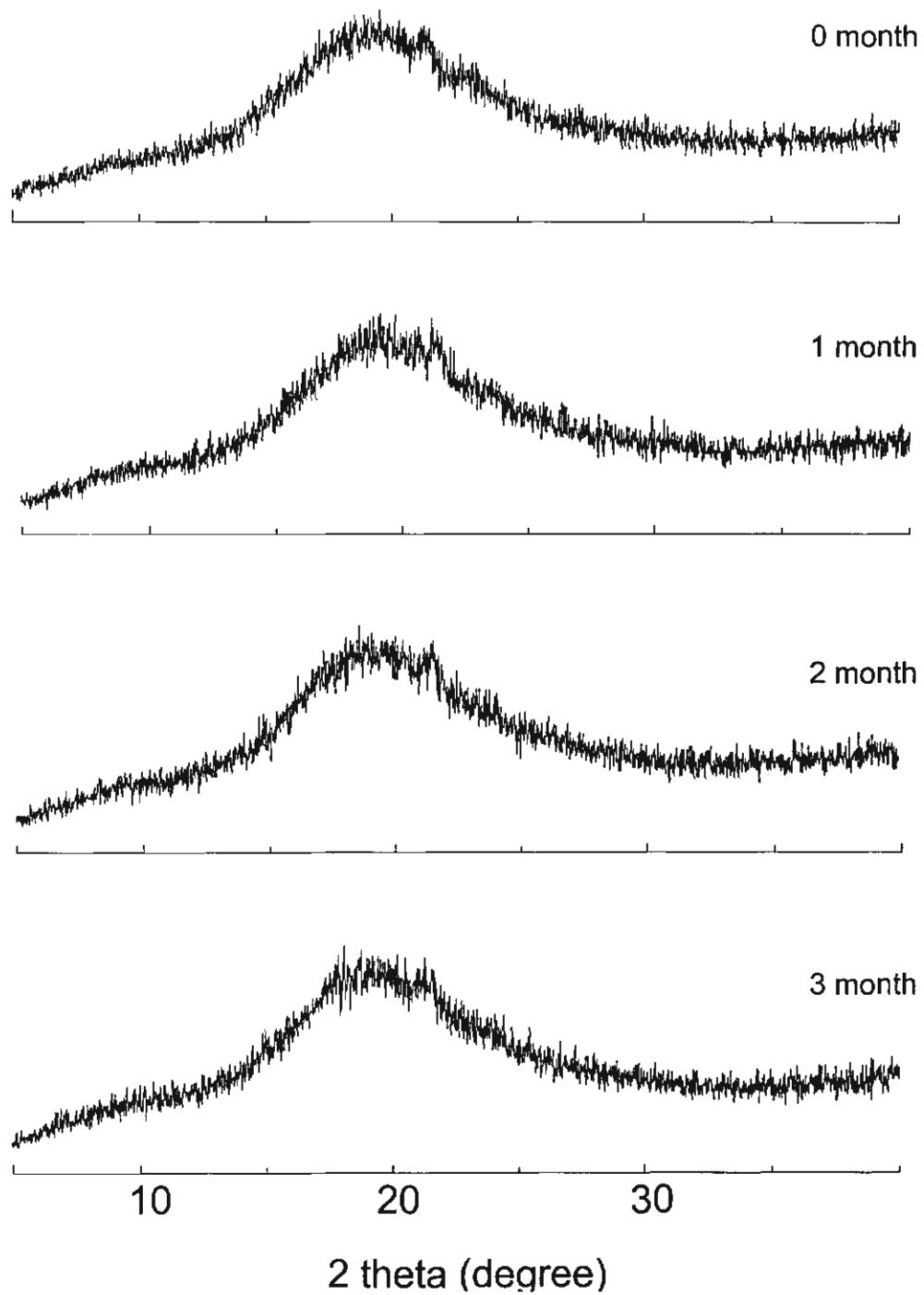
รูปที่ 31-32 แสดงเปรียบเทียบ PXRD patterns ของ 15-min hydrolyzed shellac ที่เตรียมในรูปแบบ acid และ ammonium salt หลังจากศึกษาความคงตัวเป็นเวลา 3 เดือน ตามลำดับ ผลการทดลองพบว่า diffraction peak ที่ 21.4° มีค่าลดลงอย่างมากเมื่อเตรียมในรูปแบบ acid โดยลดลงอย่างชัดเจนภายในเวลา 1 เดือน เมื่อครบ 3 เดือน PXRD pattern จะมีลักษณะใกล้เคียงกับกับของ AIS แต่เมื่อเทียบกับรูปแบบ ammonium salt พบว่าไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลง เมื่อเก็บครบ 3 เดือนยังพบ diffraction peak อยู่ นอกจากนี้สำหรับตัวอย่าง native shellac, 30 และ 60 min hydrolyzed shellac ยังพบผลในทำนองเดียวกันคือยังพบ diffraction peak ที่ชัดเจนในตัวอย่างที่เตรียมในรูปแบบ ammonium salt แต่ไม่พบ diffraction peak หรือมี intensity ที่ลดลง หลังจากเก็บครบ 3 เดือน (ไม่ได้แสดงรูปภาพ) จากผลที่ได้สอดคล้องกับผลที่ได้จาก AV, EV และ AIS ยืนยันผลการเพิ่มความคงตัวของเซลลูล์โดยเตรียมในรูปแบบ ammonium salt



รูปที่ 30 PXRD pattern ของ alcohol insoluble substance



รูปที่ 31 PXRD patterns ของ 15-min hydrolyzed shellac ในรูป acid



รูปที่ 32 PXRD patterns ของ 15-min hydrolyzed shellac ในรูป ammonium salt

6.4 IR spectroscopy

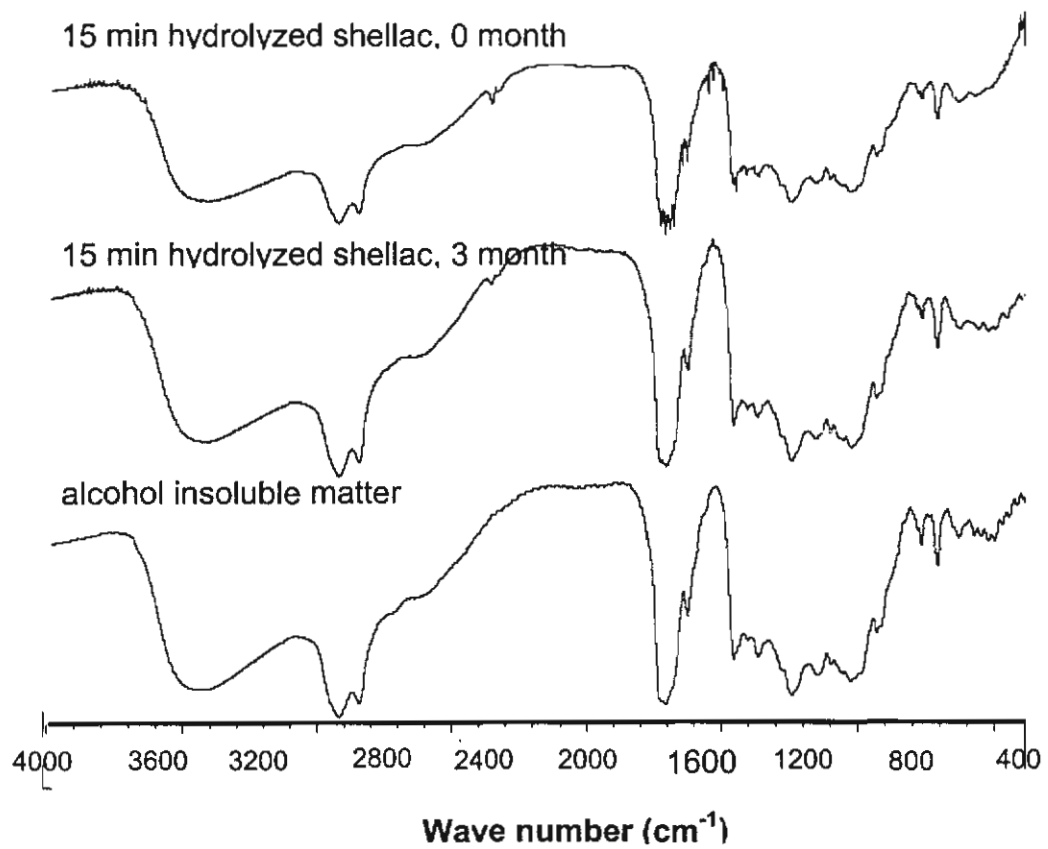
รูปที่ 33 แสดงเปรียบเทียบ IR spectra ของ alcohol insoluble matter, 15 min hydrolyzed shellac ในรูป acid ก่อนและหลังเก็บเป็นเวลา 3 เดือน ผลการทดสอบพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน ถึงแม้ว่าตัวอย่างที่ตรวจสอบดังกล่าวมีคุณสมบัติอื่น เช่น AV, EV, AIS และ PXRD patterns แตกต่างกัน ซึ่งชี้ให้เห็นว่า IR spectroscopy ไม่สามารถใช้เป็นวิธีเพื่อทดสอบความคงตัวเปรียบเทียบตัวอย่างเซลลิกได้ ซึ่งน่าจะเกิดจาก carbonyl stretching จาก ester group และ carboxyl group เกิดขึ้นในตำแหน่งที่ใกล้เคียงกัน เกิด overlap เป็น broad peak ที่ตำแหน่ง 1700 cm^{-1} ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาเวลาในการ hydrolysis ต่อ IR spectra ของเซลลิก (รูปที่ 19) และการศึกษาโดย Specht และผู้ร่วมวิจัย⁷²⁾ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า IR ไม่สามารถใช้เพื่อแยกความแตกต่างของเซลลิกได้

6.5 Hot stage microscopy

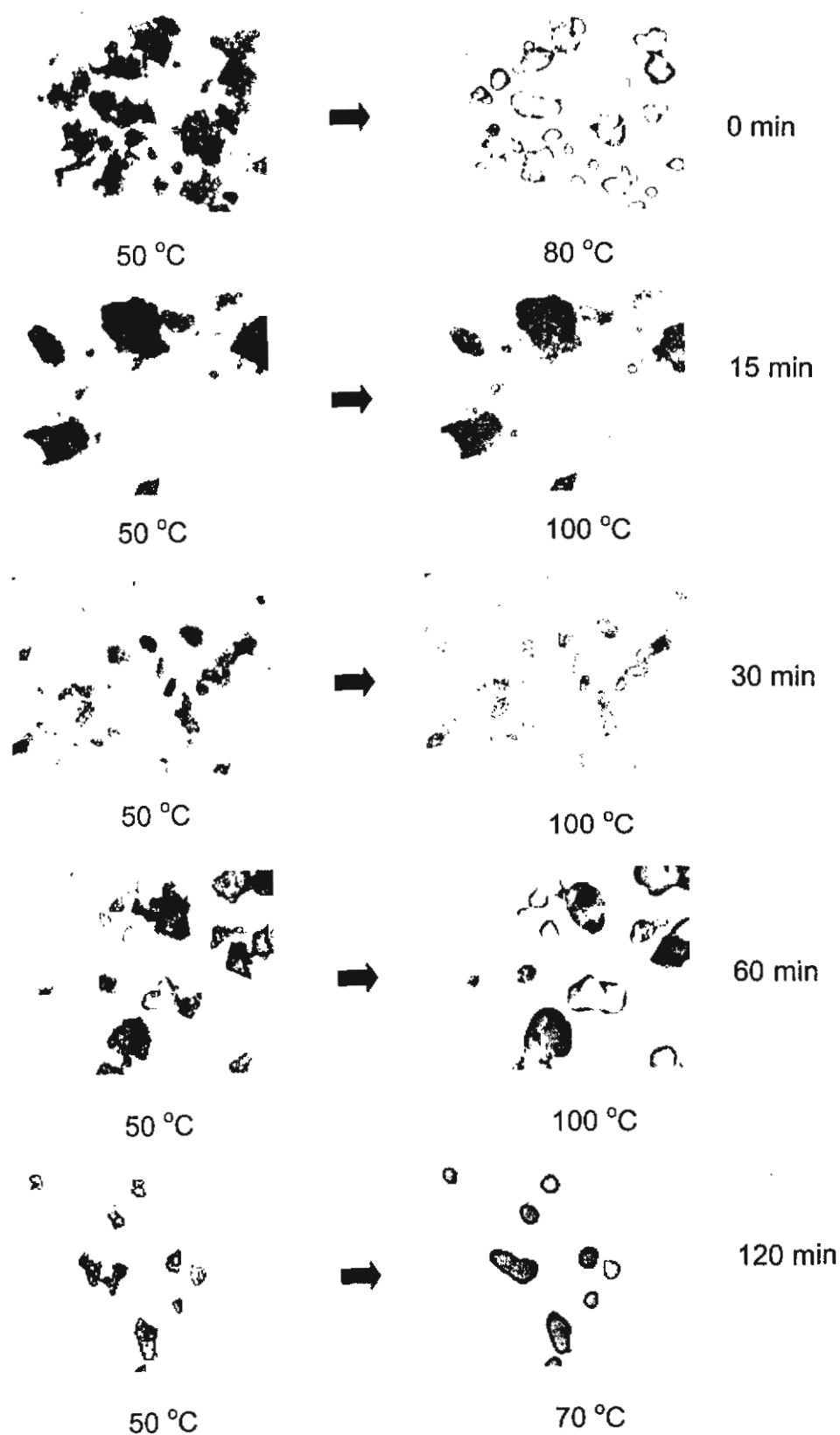
เพื่อเป็นการศึกษาเปรียบเทียบความคงตัวของเซลลิกในรูป acid และ ammonium salt ในเรื่องจุดหลอมเหลวหรืออุณหภูมิของเซลลิกที่เปลี่ยนแปลง จึงทำการตรวจสอบโดยการให้ความร้อนและถ่ายรูปเป็นระยะโดยใช้ hot stage microscopy เปรียบเทียบตัวอย่างที่เก็บไว้เป็นระยะเวลาต่างๆ ได้ผลดังแสดงในรูปที่ 34-36

เมื่อเริ่มต้นศึกษาความคงตัว native shellac และ hydrolyzed shellac ในรูป acid จะเริ่มหลอมเหลวที่อุณหภูมิประมาณ 53°C (รูปที่ 21) และหลอมหมดก่อน 70°C แต่หลังจากเก็บไว้เซลลิกมีแนวโน้มว่าจะเริ่มหลอมเหลวที่อุณหภูมิสูงขึ้นและมีการหลอมเหลวที่ไม่สมบูรณ์ ดังแสดงตัวอย่างในรูปที่ 34-35 รูปที่ 34 แสดงตัวอย่างเมื่อเก็บไว้ 2 เดือนพบว่า native shellac เริ่มมีการหลอมเหลวที่อุณหภูมิสูงขึ้นประมาณ 70°C และหลอมหมดที่อุณหภูมิประมาณ 80°C ในขณะที่ 15 และ 30 min hydrolyzed shellac เริ่มหลอมที่ 70°C แต่จะไม่เกิดการหลอมเหลวอย่างสมบูรณ์แม้เพิ่มอุณหภูมิมากถึง 100°C และเมื่อเก็บเป็นเวลา 3 เดือน จะไม่พบการหลอมเหลวที่สมบูรณ์ในทุกตัวอย่างดังแสดงในรูปที่ 35

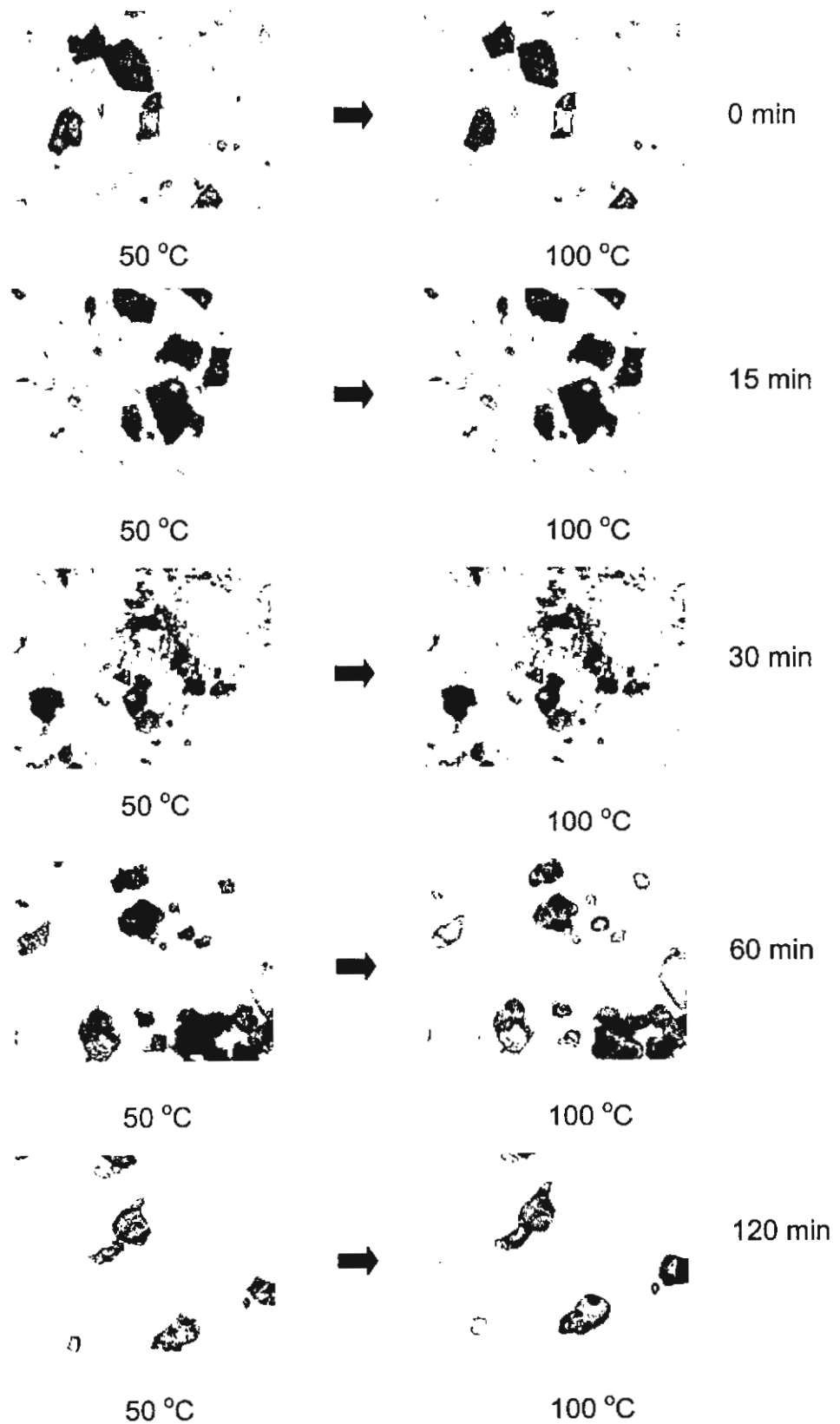
สำหรับเซลลิกที่อยู่ในรูป ammonium salt พบว่ามีความแตกต่างของจุดหลอมเหลวเล็กน้อยระหว่างเซลลิกก่อนการเก็บ (รูปที่ 23) และเซลลิกเมื่อเก็บเป็นเวลา 3 เดือน (รูปที่ 36) ยกตัวอย่างเช่น 15, 30, 60 และ 120 min hydrolyzed shellac จะเริ่มหลอมที่อุณหภูมิ 72°C , 62°C , 53°C และ 49°C ตามลำดับเมื่อเริ่มต้น และหลังจากการเก็บเป็นเวลา 3 เดือนจะเริ่มหลอมที่อุณหภูมิ 70°C , 65°C , 50°C และ 50°C ตามลำดับ แสดงให้เห็นถึงความคงตัวที่ดีกว่าของ ammonium salt เมื่อเทียบกับ acid



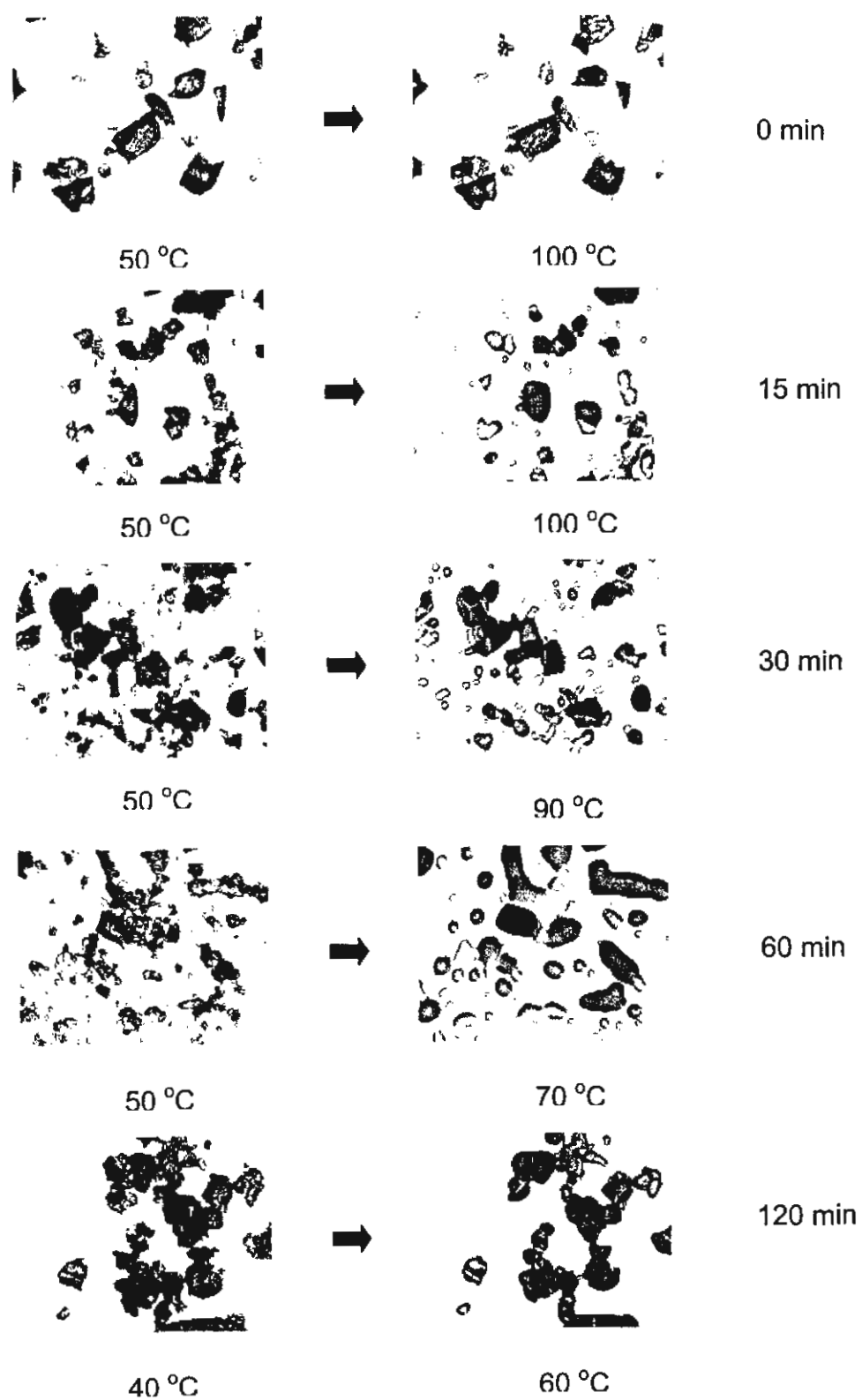
รูปที่ 33 IR spectra ของเซลล์ในรูป acid และ alcohol insoluble matter



รูปที่ 34 HSM photomicrographs ของเซลล์ในรูป acid หลังเก็บ 2 เดือน



รูปที่ 35 HSM photomicrographs ของเซลล์ในรูป acid หลังเก็บ 3 เดือน



รูปที่ 36 HSM photomicrographs ของเซลล์ในรูป ammonium salt หลังเก็บ 3 เดือน

6.5 Mechanical properties ของฟิล์ม

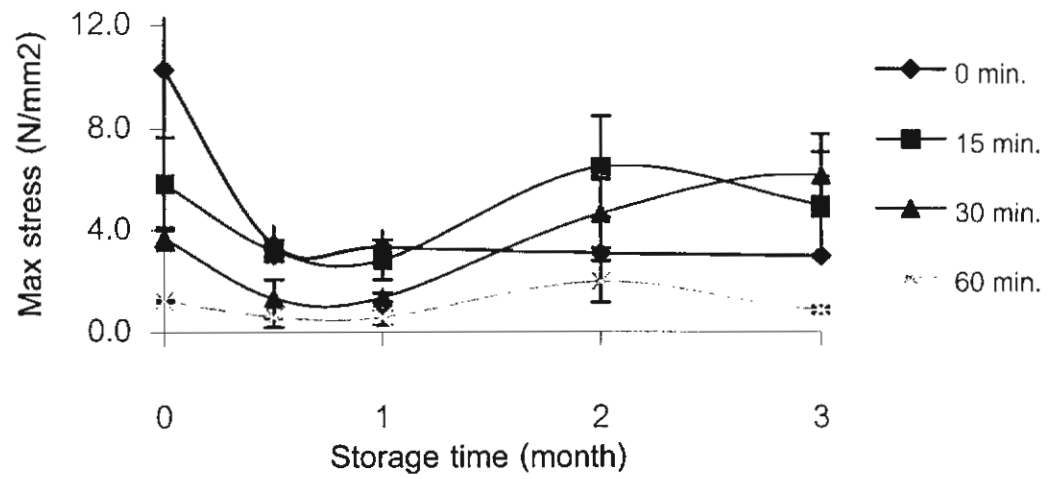
ความเปลี่ยนแปลงของ stress และ strain ของฟิล์มที่เตรียมจาก native shellac และ hydrolyzed shellac หลังจากเก็บฟิล์มไว้ในตู้อบ ถูกตรวจสอบเป็นระยะได้ผลดังแสดงในรูปที่ 37-38

ภายใน 15 วัน แรก stress ของทุกตัวอย่างมีแนวโน้มลดลงในช่วงแรก หลังจากนั้นจะมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นโดยเริ่มเห็นชัดเจนหลังจากเดือนที่ 1 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าฟิล์มแข็ง (tough) มากขึ้น เมื่อเก็บเป็นเวลานานดังแสดงในรูปที่ 37 ซึ่งเมื่อดูจากข้อมูลทางด้านแรงที่ใช้ดึงฟิล์มจนขาด และความหนาของฟิล์มประกอบพบว่าแรงที่ใช้ดึงฟิล์มจนขาดมีค่าลดลงเล็กน้อยในช่วงแรกและไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงมาก ยกตัวอย่างเช่น 30 min hydrolyzed shellac มีค่าเท่ากับ 3.3, 2.2, 2.4, 2.0, 2.5 ในขณะที่มีความหนามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในช่วงแรกและลดลงหลังจาก 1 เดือน โดยมีค่าเท่ากับ 152, 178, 170, 72, และ 68 ไมครอน เมื่อเก็บเป็นเวลา 0, 15, 30, 60, 90 วันตามลำดับ เนื่องจาก stress คำนวณมาจาก แรงที่ใช้ดึงฟิล์มหารด้วยความหนา เมื่อความหนามีค่าเปลี่ยนแปลงจึงมีผลทำให้ stress มีค่าเปลี่ยนแปลงตามมาก ถึงแม้ว่าแรงที่ใช้ดึงจะเปลี่ยนแปลงไม่มากก็ตาม สำหรับการเปลี่ยนแปลงในเรื่องความหนาน่าจะเกิดจากฟิล์มที่บวมมากขึ้นเมื่อสัมผัสกับความชื้นในช่วงแรกแต่หลังจากนั้นจะแห้งและหดตัวลงเมื่อเก็บทิ้งไว้นานมากกว่า 1 เดือน

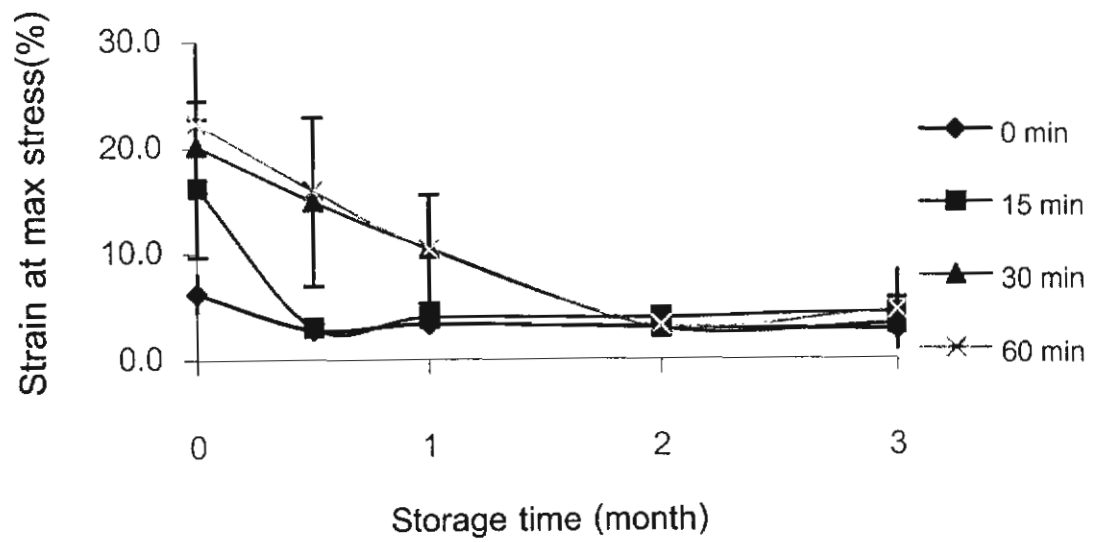
รูปที่ 38 แสดงการเปลี่ยนแปลง strain หลังจากเก็บ โดยพบว่าทุกตัวอย่าง strain มีแนวโน้มลดลงอย่างชัดเจนซึ่งแสดงถึงความยืดหยุ่นที่น้อยลงและเปราะมากขึ้นเมื่อเก็บไว้ ซึ่งน่าจะอธิบายด้วยเหตุผลเดียวกับ stress ที่มากขึ้นที่เกิดจากฟิล์มหดตัวลง แห้งมากขึ้นทำให้ความยืดหยุ่นลดลง นอกจากนี้แล้วยังน่าจะอธิบายได้จาก plasticizer ที่ระเหยได้ในช่วงการเก็บทำให้ฟิล์มลดความยืดหยุ่นลงซึ่งมีรายงานสำหรับฟิล์มที่เตรียมจาก CAP หรือ CAT³⁶⁾

6.6 Water vapor permeability ของฟิล์ม

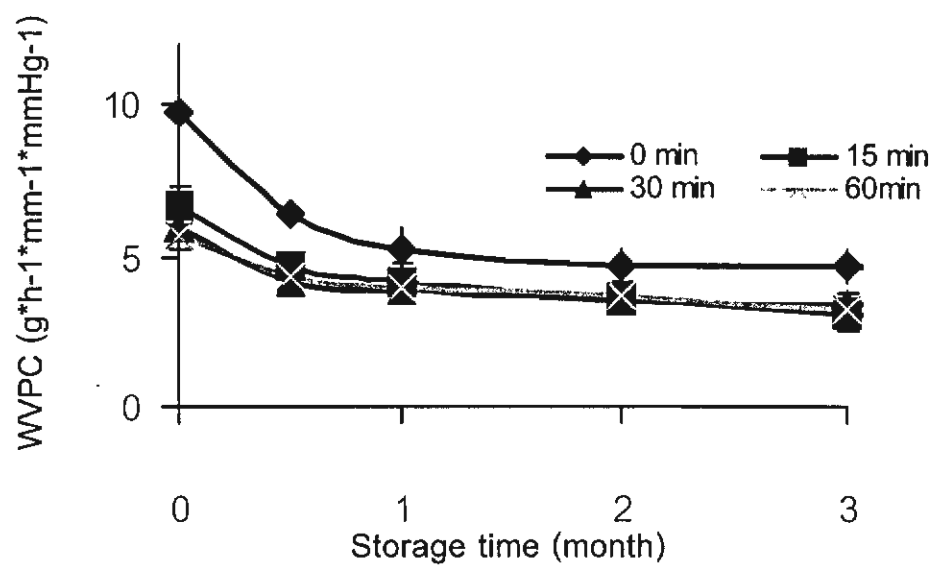
ฟิล์มของเซลลูล์ทุกตัวอย่างมี WVPC ลดลงในช่วง 15 วันแรกและมีแนวโน้มค่อนข้างคงที่หลังจาก 15 วัน ดังแสดงในรูปที่ 39 โดย native shellac มีค่า WVPC ค่อนข้างสูงกว่า hydrolyzed shellac และเวลาในการ hydrolysis ไม่ค่อยมีผลมากนัก ทุกตัวอย่างของ hydrolyzed shellac มีค่า WVPC อยู่ในช่วง $3.1-3.4 \text{ g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$ เมื่อเก็บตัวอย่างครบ 3 เดือน ค่า WVPC ที่ลดลงนั้นมีความสัมพันธ์กับความยืดหยุ่นของฟิล์มที่เปลี่ยนแปลงไป ฟิล์มที่แข็งขึ้นและยืดหยุ่นน้อยลงเนื่องจากฟิล์มหดตัวลงและมีความหนาแน่นเพิ่มขึ้นทำให้ความสามารถของไอน้ำในการซึมผ่านเนื้อฟิล์มจึงยากมากขึ้นตามไปด้วย



รูปที่ 37 การเปลี่ยนแปลง max stress ของเซลล์ฟิล์มหลังเก็บ



รูปที่ 38 การเปลี่ยนแปลง strain ของเซลล์ฟิล์มหลังเก็บ



รูปที่ 39 Water vapor permeability coefficient ของเซลล์ฟิล์มหลังเก็บ

6.7 คุณสมบัติของยาเม็ดเคลือบ

เพื่อศึกษาความคงตัวเปรียบเทียบผลของ hydrolysis และผลของการเตรียมในรูปแบบ ammonium salt ต่อคุณสมบัติยาเม็ดเคลือบ น้ำยาเคลือบที่เตรียมจาก native shellac และ 8 min hydrolyzed shellac ที่เตรียมทั้งในรูปแบบ acid โดยใช้ ethanol และ ammonium salt โดยใช้ ammonia solution ถูกใช้ในการเคลือบยาเม็ดและทำการศึกษาความคงตัวเปรียบเทียบยาเม็ดเคลือบที่ได้ ผลที่ได้พบว่า disintegration และ dissolution มีการเปลี่ยนแปลงชัดเจน โดยพบการเปลี่ยนแปลงภายใน 1 เดือน ดังแสดงในรูปที่ 40-42

ยาเม็ดเคลือบมีเวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนใน SIF เมื่อเพิ่มระยะเวลาในการเก็บ โดยพบในทุกตัวอย่างเซลล์ที่ทำการศึกษาทดสอบดังแสดงในรูปที่ 40 ยกตัวอย่างเช่น เมื่อเก็บไว้เป็นเวลา 1 เดือน ยาเม็ดที่เคลือบด้วย native shellac (ethanol), 8 min hydrolyzed shellac (ethanol), native shellac (ammonia), 8 min hydrolyzed shellac (ammonia) มีเวลาการแตกตัวเพิ่มขึ้นเป็น 51.2, 38.6, 50.0, และ 34.6 นาที ตามลำดับ เมื่อเทียบกับตอนเริ่มต้นซึ่งใช้เวลาในการแตกตัวเท่ากับ 16.4, 14.0, 9.8, 7.8 นาที เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ ethanol และ ammonia พบว่าเซลล์จะไม่คงตัวทั้ง 2 กรณี แต่อย่างไรก็ตามการใช้ ammonia จะให้ยาเม็ดเคลือบที่ใช้เวลาในการแตกตัวสั้นกว่า และเมื่อเปรียบเทียบผลของการ hydrolysis ยังพบว่า hydrolyzed shellac ยังให้เวลาในการแตกตัวที่สั้นกว่าอย่างชัดเจน

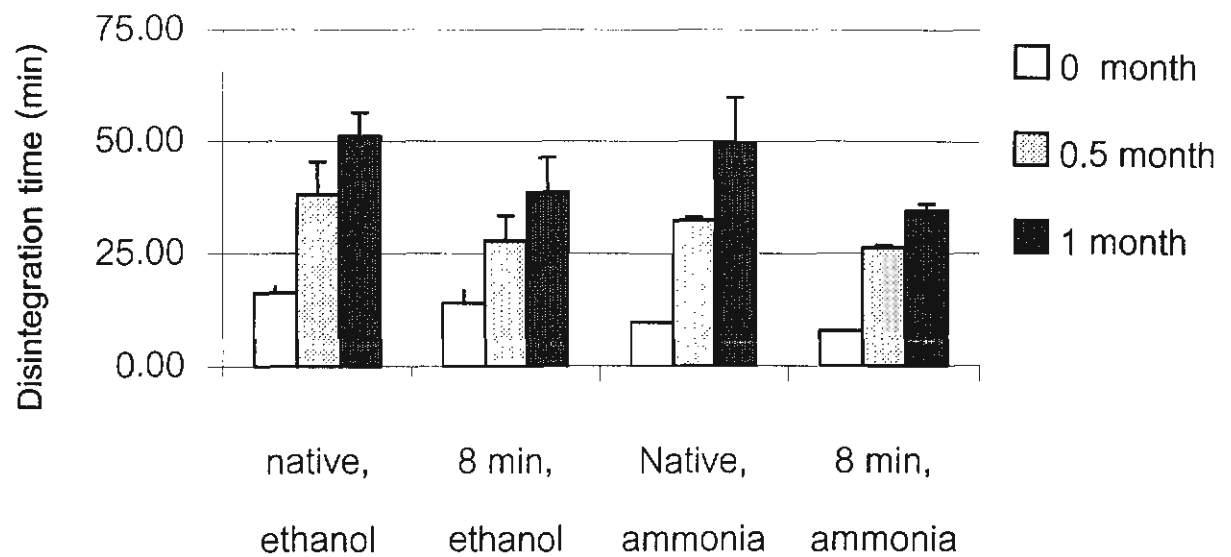
รูปที่ 41 แสดงปริมาณ paracetamol ที่ละลายจากยาเม็ดเคลือบเมื่อทดสอบการละลายใน 0.1 N HCl ครบ 2 ชั่วโมง ผลการทดลองพบว่าการปลดปล่อยยาจากทุกตัวอย่างมีค่าน้อยกว่า 1.5 % เมื่อเริ่มเก็บ ยาเม็ดที่เคลือบด้วย hydrolyzed shellac มีการปลดปล่อยยาที่มากกว่า native shellac แต่อย่างไรก็ตามหลังจากเก็บพบว่ามีความโน้มเอียงที่จะปลดปล่อยออกมาน้อยลงและไม่ค่อยมีความแตกต่างที่ชัดเจนระหว่าง native และ hydrolyzed shellac แสดงให้เห็นถึง acid permeability ที่น้อยลงเมื่อเก็บนานมากขึ้นซึ่งน่าจะมีความสัมพันธ์กับ WVPC ที่ลดลงด้วย

สำหรับการละลายของยาใน phosphate buffer pH 6.8 นั้นพบว่าผลของการละลายมีความสัมพันธ์กับผลของการแตกตัวใน SIF กล่าวคือ เมื่อเพิ่มระยะเวลาในการเก็บ ยาจะมีการปลดปล่อยน้อยลงอย่างชัดเจนภายในเวลา 1 เดือน โดย hydrolyzed shellac ให้การปลดปล่อยยาที่มากกว่า native shellac นอกจากนี้แล้วการใช้ ammonia จะให้ยาเม็ดเคลือบที่ปลดปล่อยยาได้มากกว่าดังแสดงผลในรูปที่ 42

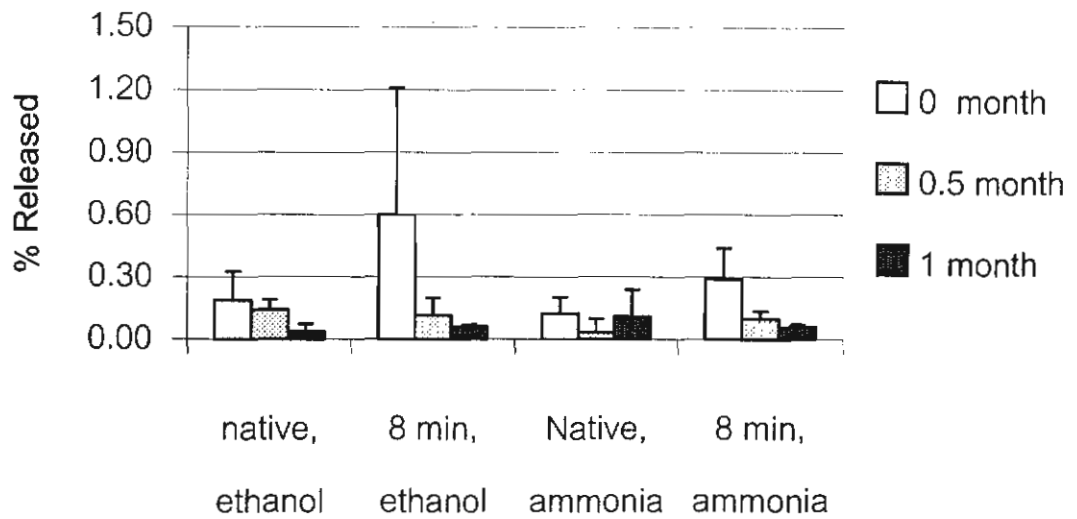
สาเหตุที่ทำให้เซลล์ซึ่งอยู่ในรูปแบบ ammonium salt ยังมีความคงตัวที่ลดลงได้ควรจะเกี่ยวข้องกับกระบวนการในการเกิด salt และการเปลี่ยนแปลงของ salt เมื่อเก็บทิ้งไว้ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วเซลล์อยู่ในรูปแบบ ammonium salt มีความคงตัวมากขึ้นเนื่องจาก carboxyl group ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปแบบ carboxylate ทำให้การเกิด esterification กับ hydroxyl group เกิดขึ้นได้ยาก แต่อย่างไรก็ตามการเกิด salt นั้นเป็นไปได้ที่จะไม่เกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ โดยอาจมี free carboxyl group บางส่วนที่ยากต่อการเกิด salt ตกค้างอยู่ซึ่งยังสามารถเกิด esterification ได้ นอกจากนี้แล้ว ammonium salt ที่เกิดขึ้นยังอยู่ในสมดุลกับ ammonia เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นประกอบกับมีความชื้นที่สูงเป็นไปได้ว่า ammonium salt บางส่วนอาจ

หลุดระเหยออกไปทำให้เกิด free carboxyl group ที่พร้อมจะทำปฏิกิริยาต่อไป ซึ่งสอดคล้องกับรายงานที่ศึกษากับ ammonium salt ของ CAP ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงจาก ammonium เป็น ammonia⁷⁸⁾

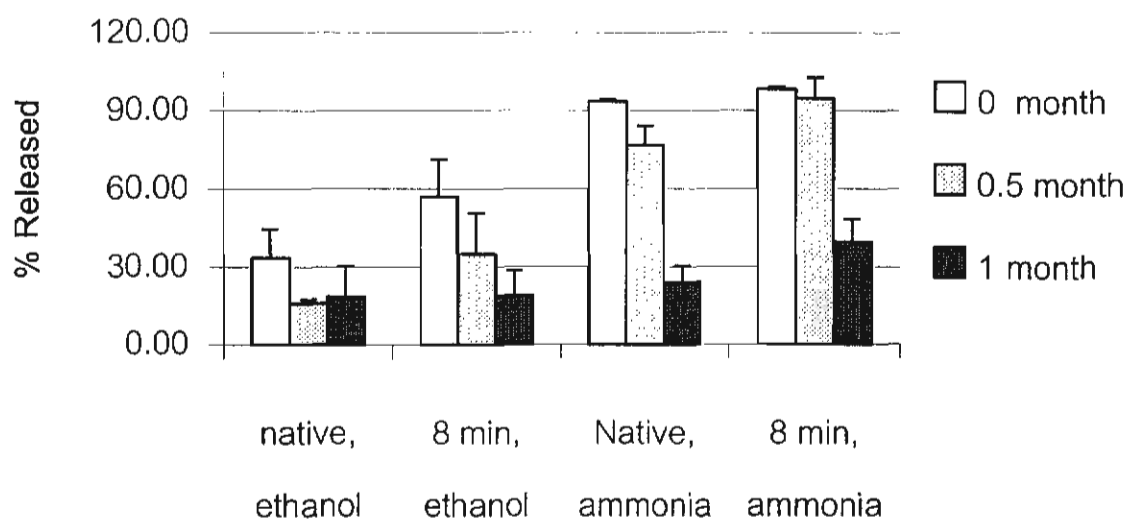
เมื่อทำการเปรียบเทียบผลความคงตัวของเซลล์ในรูปแบบ ผง, ฟิล์ม และ ยาเม็ดเคลือบ เมื่อเตรียมในรูปแบบ ammonia พบว่าการเตรียมในรูปแบบยาเม็ดเคลือบนั้น ความคงตัวจะลดลงอย่างรวดเร็วมากภายในเวลาเพียง 1 เดือนโดยสังเกตจากเวลาในการแตกตัวและการละลายของยา เมื่อเทียบกับผลเมื่อเตรียมอยู่ในรูปแบบหรือฟิล์มซึ่งมีแนวโน้มว่าความคงตัวดีกว่าโดยเมื่อเก็บครบ 3 เดือน ผลการทดสอบ AV, EV, AIS, powder x-ray diffractometry รวมทั้ง hot stage microscopy พบว่ายังไม่มีมีการเปลี่ยนแปลงชัดเจนแสดงให้เห็นว่าขบวนการเคลือบรวมทั้งสูตรตำรับหรือสารที่ใส่ลงไปในน้ำยาเคลือบน่าจะมีส่วนเร่งการเสื่อมสลายของเซลล์ให้เร็วมากขึ้นด้วย เมื่อพิจารณาถึงขบวนการในการเคลือบพบว่ามีทำให้ความร้อนในการเคลือบมากกว่า 40 °C และในขณะอบแห้งอาจมากกว่า 50 °C เป็นเวลาหลายชั่วโมง ซึ่งอาจมีผลเร่งทำให้เกิดการสลายตัวในช่วงแรกและส่งผลต่อความคงตัวในการเก็บระยะยาวได้ นอกจากนี้แล้วสารช่วยอื่น เช่น plasticizer (ซึ่งไม่มีการเติมเมื่อศึกษาในสภาพผง) นั้นมีผลต่อคุณสมบัติของเซลล์ เช่น การลดลงของ glass transition temperature (Tg) ยกตัวอย่างเช่น การเติม glyceryl triacetate ลงในเซลล์ก็มีผลทำให้ Tg ลดลงจาก 59 °C เป็น 30 °C⁷²⁾ เมื่อ Tg มีค่าลดลงและเนื่องจากอุณหภูมิที่ใช้ในการศึกษาความคงตัวมีค่ามากกว่าค่า Tg จะทำให้พอลิเมอร์มี mobility เพิ่มขึ้น ดังนั้นโอกาสที่จะเกิดปฏิกิริยาจะเป็นไปได้มากขึ้นเมื่อเทียบกับเซลล์เดี่ยวๆที่มีค่า Tg สูงกว่า



รูปที่ 40 Disintegration time ของยาเม็ดเคลือบใน SIF หลังเก็บเป็นเวลาดังๆ



รูปที่ 41 % released ของ paracetamol หลังทดสอบใน 0.1 N HCl 2 ชั่วโมง



รูปที่ 42 % dissolution ของ paracetamol หลังทดสอบใน buffer pH 6.8 เป็นเวลา 4 ชั่วโมง

สรุปและข้อเสนอแนะ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบเซลลูล์และพัฒนาเซลลูล์ที่มีอยู่ในประเทศไทยสำหรับนำไปใช้ในการเคลือบเพื่อนำส่งยาสู่ลำไส้โดยพยายามดัดแปลงคุณสมบัติของเซลลูล์ด้วยกระบวนการ partial hydrolysis หลังจากนั้นจึงทำการตรวจสอบเพื่อศึกษาผลของกระบวนการนี้ต่อคุณสมบัติของเซลลูล์ที่ได้ ซึ่งได้ข้อสรุปดังนี้

1. ขบวนการ partial hydrolysis ของเซลลูล์จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงแรกและค่อนข้างคงที่ในช่วงเวลาต่อมา โดยมีความสัมพันธ์กับความเป็นผลึกบางส่วนของเซลลูล์ ในช่วงแรก การ hydrolysis จะเกิดได้อย่างรวดเร็วในส่วน amorphous และจะเกิดช้าลงในส่วน crystalline ที่มีการเรียงตัวของพอลิเมอร์ที่แน่นมากกว่า

2. Hydrolyzed shellac มีคุณสมบัติการละลายดีขึ้นซึ่งมีความสัมพันธ์กับปริมาณ free carboxyl group ที่เพิ่มขึ้น ทำให้สามารถเกิด ionization และละลายได้มากขึ้น โดย free carboxyl group ที่เพิ่มขึ้นนี้มีค่า pKa ที่ไม่แตกต่างกับ free carboxyl group ที่มีอยู่เดิม ของ native shellac

3. พิล์มที่เตรียมจาก hydrolyzed shellac มีคุณสมบัติที่อ่อนและยืดหยุ่นมากขึ้นเมื่อเทียบกับ native shellac ซึ่งน่าจะสัมพันธ์กับ MW ที่ลดลงและปริมาณของ single ester ที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งเกิดเนื่องมาจากขบวนการ hydrolysis มีผลตัดสาย polyester chain ให้สั้นลงและมีบางส่วนเกิดเป็น single ester ที่มีลักษณะยืดหยุ่นมากขึ้น

4. Water vapor permeability ของฟิล์มที่เตรียมจาก hydrolyzed shellac มีค่าน้อยกว่า native shellac ซึ่งมีความเชื่อมโยงกับคุณสมบัติทางผลึกของเซลลูล์ hydrolyzed shellac มีสัดส่วนของ crystalline มากกว่าและส่งผลต่อการซึมผ่านของไอน้ำที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับ native shellac

5. ยาเม็ดเคลือบด้วย hydrolyzed shellac ที่ผ่านการ hydrolysis มากกว่า 15 นาทีมีแนวโน้มที่จะเคลือบได้ยากมากขึ้น เนื่องจากเหนียวและมีโอกาสเกาะเป็นก้อนได้ง่ายมากกว่าเมื่อเทียบกับ native shellac โดยการใช้ยาเคลือบที่เตรียมโดยใช้ ethanol จะได้ยาเม็ดเคลือบที่เหนียวและเกาะเป็นก้อนได้มากกว่าเมื่อเทียบกับยาเคลือบที่เตรียมโดยใช้ ammonia

6. ยาเม็ดเคลือบด้วย hydrolyzed shellac มีแนวโน้มทนต่อการแตกตัวใน SGF ได้น้อยลงเมื่อเทียบกับ native shellac โดยการใช้ยาเคลือบที่เตรียมโดยใช้ ammonia สามารถทนต่อการแตกตัวในกรดได้ดีมากกว่า ซึ่งสอดคล้องกับผลที่ได้จากการศึกษาปลดปล่อยยาใน 0.1 N HCl

7. ยาเม็ดเคลือบด้วย hydrolyzed shellac แตกตัวใน SIF ได้เร็วขึ้น และปลดปล่อยยาใน phosphate buffer pH 6.8 ได้มากกว่า ยาเม็ดเคลือบด้วย native shellac

8. ความคงตัวของ hydrolyzed shellac น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ native shellac แต่อย่างไรก็ตามสามารถเพิ่มความคงตัวได้โดยการเตรียมในรูปแบบ ammonium salt ทำให้ carboxyl ของเซลลูล์เปลี่ยนไปเป็นรูป carboxylate ที่เกิดขบวนการ esterification ได้ยากมากขึ้น

ถึงแม้ว่าจะมีรายงานการทดลองที่แสดงให้เห็นว่าการเตรียมเซลล์ในรูป ammonium salt จะทำให้เซลล์มีความคงตัวมากขึ้นก็ตาม แต่จากการวิจัยครั้งนี้พบว่าการเตรียมในรูป ammonium salt ยังไม่สามารถทำให้ความคงตัวของเซลล์เพิ่มมากขึ้นอย่างเพียงพอโดยเฉพาะถ้าใช้สภาวะที่อุณหภูมิและความชื้นที่สูงอย่างสภาวะในประเทศไทย จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อทำการการปรับปรุงคุณสมบัตินี้ เช่น การเตรียมเซลล์ในรูปเกลือตัวอื่น หรือทำการโดยการทำการสังเคราะห์เพิ่มเติม โดยการปรับปรุงที่ hydroxyl group แทน เช่น การทำ esterification กับ acid อื่น เช่น acetic acid, phthalic acid, succinic acid หรือ trimellitic acid เป็นการบดบัง hydroxyl group ไม่ให้ทำปฏิกิริยากับ free carboxyl group ของเซลล์ นอกจากนี้แล้วเซลล์ที่ผ่านขบวนการ partial hydrolysis ถึงแม้จะมีการละลายที่ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการเพิ่มเวลาในการ hydrolysis นานมากเกินไปจะส่งผลให้คุณสมบัติของฟิล์ม เช่น stress น้อยเกินไปได้เนื่องจาก backbone ที่เป็นสาย polyester ถูกตัดมากเกินไป ซึ่งในกรณีนี้การเพิ่มการละลายที่ดีกว่าคือการลดค่า pKa ของเซลล์ลงโดยการทำ esterification ด้วย di หรือ tri-carboxylic acid ที่มีค่า pKa น้อยลงเช่น phthalic acid, succinic acid หรือ trimellitic acid เข้ากับ hydroxyl group บนสาย polymer แทน ซึ่งทำให้เพิ่มการละลายและความคงตัวของเซลล์ด้วย

เอกสารอ้างอิง

- 1) Yates, P. and Field, G.F. LAC-1 The structure of shelloic acid. *Tetrahedron*, 1970, 26, 3135-3158.
- 2) Yates, P. et al. The stereochemistry of shelloic acid and epishelloic acid. *Tetrahedron*, 1970, 26, 3159-3170.
- 3) Vasavada, R.C. Shellac. In: J.P. Weller ed. *Handbook of pharmaceutical excipients*, London: The Pharmaceutical Press, 1994. 422-423.
- 4) Agyilrah, G.A. and Banker G.S. In: P.J. Tarcha ed. *Polymers for controlled drug delivery*, Boston: CRC Press, 1991, 39-66.
- 5) Willey Benecke. Shellac. [on line] Available: http://www.willy-benecke.com/shellac_e.htm.
- 6) Notes on shellac (1997, September 15). [on line] Available: <http://www.xs4all.nl/~josvanr/finishes/shellac.html>.
- 7) The amazing properties of shellac (1999, May). [on line] Available: <http://www.popularmechanics.com/popmech/homeei/9905HISCZM.html>.
- 8) Shellac-A traditional finish still yields superb results (1999). [on line] Available <http://www.antiquerestorers.com/Articles/jeff/shellac.htm>.
- 9) *United State Pharmacopeia (USP 23)/National Formulary (NF18)*, Rockville, United Stated Pharmacopeia Convention, 1995.
- 10) Leeyavanija, U. ed. *Thai Pharmacopoeia. Vol 1*. Bangkok: Text & Journal Publication, 1993.
- 11) Porter, S.C. et al. Coating of pharmaceutical dosage forms. In: H.A. Lieberman ed. *Pharmaceutical Dosage Forms, Tablet*. Vol. 3. New York: Marcel Dekker, 1990, 77-160.
- 12) Lesser M.A. Enteric coating. *Drug Cosmetic and Industries*, 1941, 49, 151.
- 13) Kanig, J.L. Production and testing of enteric coating. *Drug Standard*, 1954, 22, 113.
- 14) Boggiano, B.G. and Gleeson, M. Gastric acid inactivation of erythromycin stearate in solid dosage forms, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1976, 65, 497-502.
- 15) Gault, M.H. et al. Hydrolysis of digoxin by acid. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1977, 29, 27-32.

- 16) Gilman, A.G. ed. *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*. New York: Pergamon Press, 1990.
- 17) Bordy, T.M. Pain and inflammation control with nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: T.M. Brody ed. *Human Pharmacology*, 2nd ed. St Louis: Mosby –Year Book, 1994, 389-400.
- 18) Stanaszek W.F. and Romankiewicz J.A. Current approaches to management of potassium deficiency. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 1985, 19, 176-184.
- 19) Reynold, J.E.F. ed. *Martindale, the Extra Pharmacopoeia*, London, Pharmaceutical Press, 1989.
- 20) Mehta, A.M. et al. Evaluation of fluid bed processes for enteric coating systems. *Pharmaceutical Technology*, 1986, 10, 46, 48-51, 53, 55-56.
- 21) Wetzler, G. et al. Development of a technology for obtaining microencapsulated pancreatin with an enteric coating. *Safybi*, 1988, 28, 2586-2590.
- 22) Weiss, G. et al. Microencapsulation of ibuprofen by a coacervation process using Eudragit L-100-55 as an enteric polymer. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1993, 19, 2751-2764.
- 23) Burns, S.J. et al. Study of enteric coated liquid filled hard gelatin capsules with biphasic release characteristics. *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, 110, 291-296.
- 24) McPhillips, A. et al. Evaluation of fluid bed applied acrylic polymers for the targeted peroral delivery of insulin. *STP Pharma Sciences*, 1997, 7, 476-482.
- 25) Cherrette, I. and Plaizier Vercammen, J.A. Evaluation of a water dispersible of Aquateric for its enteric coating properties of hard gelatin capsules manufactured with a fluidized bed technique. *Pharmaceutical Acta Helvetiae*, 1992, 67, 227-230.
- 26) Dressman, J.B. and Amidon, G.L. Radiotelemetric method for evaluating enteric coating in vivo. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1984, 73, 935-938.
- 27) Ebel, J.P. et al. In vitro/in vivo correlation for the disintegration and onset of drug release from enteric coated pellets. *Pharmaceutical Research*, 1993, 10, 233-238.
- 28) Wilding, I.R. et al. Evaluation of an enteric coated naproxen tablet formulation using gamma scintigraphy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1993, 39, 144-147.

- 29) Healy, A.M. and Corrigan O.I. Dissolution testing of enteric coated aspirin tablets. *Irish Pharmacy Journal*, 1997, 75, 189-191.
- 30) Anon, Enteric coating using cellulose acetate phthalate. *Manufacturing Chemist*, 1986, 57, 35,37.
- 31) Guwowski, F. et al. Use of a new redispersible aqueous enteric coating material, *Pharmaceutical Technology*, 1987, 11, 26, 28-32.
- 32) Plaizier Vercammen, J.A. and Suenens, G. Evaluation of Aquateric, a pseudolatex of cellulose acetate phthalate, for its enteric coating properties of tablets. *STP Pharma Sciences*, 1991, 1, 307-312.
- 33) Plaizier Vercammen, J.A. and Steppe, K. Evaluation of enteric coated capsules coated with ammoniated water solutions of cellulose acetate phthalate and cellulose acetate trimellitate. *Pharmazeutische Industrie*, 1992, 54, 1050-1052.
- 34) Raffin, F. et al. Physicochemical characterization of the ionic permeability of an enteric coating polymer. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 120, 205-214.
- 35) Kane, Y. et al. Technological evaluation of three enteric coating polymers. Part 1. With an insoluble drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1993, 19, 2011-2020.
- 36) Heinamaki, J.T. et al. Comparative evaluation of ammoniated aqueous and organic solvent based cellulose ester enteric coating systems: study on free films. *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, 109, 9-16.
- 37) Garcia Arieta, A. et al. Comparative study of aqueous and organic enteric coating of chlorpheniramine maleate tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1996, 22, 579-585.
- 38) Murthy, R.S. et al. Synthesis and evaluation of cellulose acetate maleate as an enteric coating agent. *Indian Journal of Pharmaceutical sciences*, 1987, 49, 1-4.
- 39) Bianchini, R. et al. Technological evaluation of aqueous enteric coating systems with and without insoluble additives. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1991, 17, 1779-1794.
- 40) Schepky, G. et al. Influence of enteric coating on drug delivery and adsorption of fusidic acid film coated tablets. *Pharmazeutische Industrie*, 1991, 53, 1135-1139.

- 41) Hilton, A.K. and Deasy, P.B. Use of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate in an enteric polymer matrix to design controlled-release tablets of amoxicillin trihydrate, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1993, **82**, 737-743.
- 42) Obara, S. and McGinity, J.W. Properties of free films prepared from aqueous polymers by a spraying technique. *Pharmaceutical Research*, 1994, **11**, 1562-1567.
- 43) Obara, S. and McGinity, J.W. Influence of processing variables on the properties of free films prepared from aqueous polymeric dispersions by a spray technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, **126**, 1-10.
- 44) Ozturk, S.S. et al. Kinetics of release from enteric-coated tablets. *Pharmaceutical Research*, 1988, **5**, 550-565.
- 45) Murthy, K.S. et al. Comparative evaluation of aqueous enteric polymers in capsule coatings. *Pharmaceutical Technology*, 1986, **10**, 36, 38, 40, 42, 44, 46.
- 46) Porter, S.C. Evaluation of the properties of enteric coating polymers: measurement of glass transition temperature. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1983, **35**, 341-344.
- 47) Hosny, E.A. et al. Formulation and in vitro and in vivo availability of diclofenac sodium enteric-coated beads. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1998, **24**, 661-666.
- 48) Hosny, E.A. Effective intestinal absorption of insulin in diabetic rats using enteric coated capsules containing sodium salicylate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1995, **21**, 1583-1589.
- 49) Lehmann, K. and Petereit H.U. Enteric coatings with delayed release on the basis of aqueous polymethacrylic acid copolymer dispersions. *Pharmazeutische Industrie*, 1993, **55**, 615-618.
- 50) Genc, L. et al. Film coated enteric tablet formulation of ketorolac tromethamine. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1997, **23**, 1007-1011.
- 51) Lehmann, K. et al. In vivo behavior of enteric naproxen tablets coated with an aqueous dispersion of methacrylic acid copolymer. *STP-Pharma-Sciences*, 1997, **7**, 463-468.
- 52) Takeuchi, H. et al. Controlled release theophylline tablet with acrylic polymers prepared by spray-drying technique in aqueous system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1989, **15**, 1999-2016.

- 53) Weiss, G. et al. Microencapsulation of ibuprofen by a coacervation process using Eudragit L-100-55 as an enteric polymer. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1993, 19, 2751-2764.
- 54) Kumar, S. Controlled release of erythromycin estolate. *Eastern Pharmacist*, 1992, 35, 125-127.
- 55) Plazier Vercammen, J.A. et al. Evaluation of aqueous dispersions of Eudragit L 100-55 for their enteric coating properties. *STP-Pharma-Sciences*, 1991, 1, 267-271.
- 56) Wruble, J.S. Enteric coating, *American Journal of Pharmacy*, 1930, 102, 318.
- 57) Goorley, J.T. and Lee, C.O. A study of enteric coating, *Journal of American Pharmaceutical Association*, 1938, 27, 379.
- 58) Payne, M. Enteric coating, *Pharmaceutical Journal*, 1966, 25, 657.
- 59) Luce, G.T. Disintegration of tablets enteric coated with CAP, *Manufacturing Chemist and Aerosol News*, 1978, 49, 50.
- 60) Kuriyama, I. and et al. Permeability of double layer films 1, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1970, 59, 1341.
- 61) Delporte, J.P. Effects of aging on physicochemical properties of free cellulose acetate phthalate films. *Pharmazeutische Industrie*, 1979, 41, 984-990.
- 62) Porter, S.C. in J. W. McGinity ed. *Aqueous polymeric coating for pharmaceutical dosage forms*, New York, Marcel Dekker, 1997, 327-372.
- 63) Trenkrog, T. et al. Enteric coated insulin pellets: development, drug release and in vivo. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1996, 4, 323-329.
- 64) Sheorey, D.S. et al. Effect of variables on the preparation of shellac microcapsules by solvent evaporation technique. Part 1. *International Journal of Pharmaceutics*, 1991, 68, 19-23.
- 65) Osterwald, H.P. Properties of film former and their use in aqueous systems, *Pharmaceutical Research*, 1985, 1, 14-18.
- 66) Chang, R.K. et al. Preparation and evaluation of shellac pseudolatex as an aqueous enteric coating system for pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1990, 60, 171-173.
- 67) Malm, C.J. and Fordyce, C.R. Cellulose ester of dibasic organic acids, *Industry Engineering and Chemistry*, 1940, 32, 405.

- 68) Zak, K. L. in J. W. McGinity ed. *Aqueous polymeric coating for pharmaceutical dosage forms*, New York, Marcel Dekker, 1997,394.
- 69) Varma A. J. and Chaven V. B., A study of crystallinity changes in oxidised celluloses, *Polymer Degradation and Stability*, 1995, 49, 245-250.
- 70) Nuntanid J. et al. Physical properties and molecular behavior of chitosan films, *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 2001, 27, 143-157.
- 71) Rioux et al. Structure-properties relationship in cross-linked high amylose starch cast films, *Carbohydrate Polymers*, 2002, 50, 371-378.
- 72) Specht et al. The application of shellac as an acidic polymer for enteric coating, *Pharmaceutical Technology Europe*, 1998, 10, 20-28.
- 73) Tong et al. Synthesis and bulk properties of poly(methyl methacrylate)- β -poly (isooctyl acrylate)- β -poly (methyl methacrylate), *Polymer*, 2000, 41, 4617-4624.
- 74) Banker G.S. and Agyilrah G.A. in P.J. Tarcha ed. *Polymers for Enteric Coating Applications*, London, CRC Press, 1999,39-66.
- 75) Singh A. N. et al. Chemistry of lac resin –VI: components of lac resin, *Tetrahedron*, 1974, 30, 867-874.
- 76) Okuno, H. et al. Influence of casting solution additive, degree of polymerization, and polymer concentration on polyvinyl chloride membrane properties and performance, *Journal. of Membrane Sciences*, 1993, 83, 199-209.
- 77) Arvanitoyannis I. et al. Edible films made from sodium caseinate, starches, sugars or glycerol. Part 1, *Carbohydrates Polymers*, 1996, 31, 179-192.
- 78) Bechard S. R. et al. Thermal, mechanical and functional properties of cellulose acetate phthalate (CAP) coating obtained from neutralized aqueous solutions, *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 114, 205-213.

ผลที่ได้จากโครงการวิจัย

1. ผลงานที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ

กำลังอยู่ระหว่างการตรวจสอบโดยนักวิจัยที่ปรึกษาเพื่อส่งพิมพ์

2. ผลงานที่นำเสนอในที่ประชุมระดับนานาชาติ

2.1 Limmatvapirat S., Luangtana-Anan M., Nuntanid J., Puttipipatkachorn S., Yamamoto K., Characterization of alkali-treated shellac as an alternative enteric polymer, World congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 61st International Congress of FIP, 2001, Singapore, ppp-p-153. (ภาคผนวก 1)

2.2 Luangtana-Anan M., Limmatvapirat S., Nuntanid J., Effect of alkali-treatment on stability of shellac, 11th International Pharmaceutical Technology Symposium, 2002, Istanbul, 39-40. (ภาคผนวก 2)

ภาคผนวก

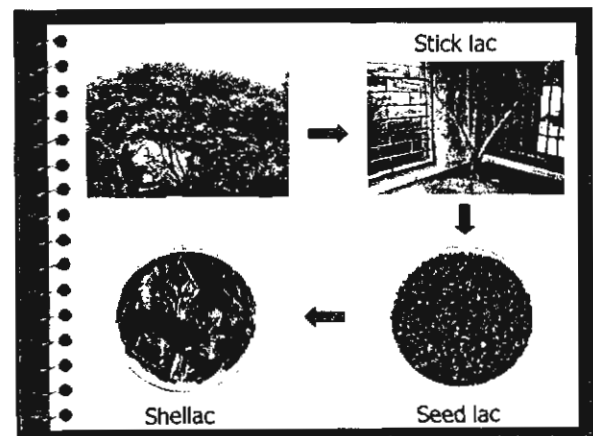
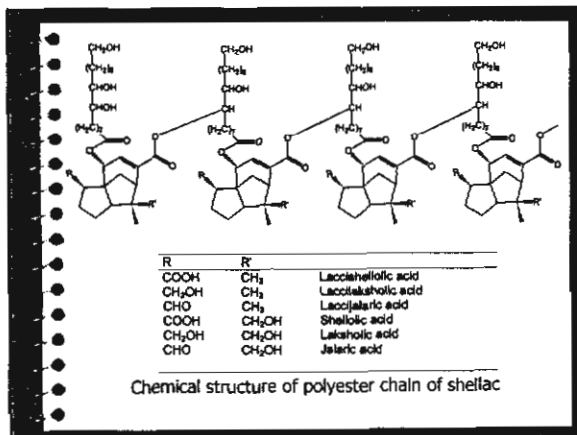
ภาคผนวก 1

Abstract

The purpose of this study is to characterize an alkali-treated shellac and to evaluate it as an alternative enteric polymer. The shellac was treated with 2% w/w sodium hydroxide at various times. The alkali-treated shellac was then evaluated for physicochemical properties and film properties. The results demonstrated that the acid value was increased whereas the ester value was decreased with an increase of time, indicating the hydrolysis of ester bond. The higher hydrolysis rate was observed in the initial period, suggesting the presence of dense and loose region of shellac polymer. Powder X-ray diffractometry demonstrated the amorphous and crystalline parts of shellac. It is expected that hydrolysis was initially occurred in the amorphous region which is loose and more easily hydrolyzed. Alkali-treated shellac demonstrated an increase of film flexibility and a decrease of film strength, that might be related with a lesser degree of polymerization of polyester chain. The solubility of alkali-treated shellac was greatly increased, especially in the range of small intestinal pH. Therefore, it could be concluded that alkali-treated shellac possessed a potential polymer for the development of appropriate enteric properties.

Introduction

Shellac is a natural polymer of animal origin secreted by the lac insect *Kerria lacca*, which parasitically grows on some type of trees, found in Thailand. It consists mainly of a mixture of polyesters which chemical structure is shown in Figure. Despite the advantage that water permeability was very low, the application of shellac as an enteric polymer was declined due to less stability and low solubility at intestinal pH. Recently, Specht et al has minimized the problem of stability with the application of aqueous solution of alkali salt. However, the solubility problem is not yet solved. Shellac does not dissolve below pH 7. Since the pH in small intestine is between 3.8-6.9, failure of shellac coated tablet to disintegrate at pH values below 7 is a major problem. The purpose of this study was to increase the solubility of shellac, especially at pH below 7, by treated shellac with alkali salts. The alkali treated shellac was then evaluated for pH solubility profile and other physicochemical properties.



Experimental

Alkali-treated process

Shellac (finely ground)
 ↓
 -dissolve in 2% w/w NaOH
 -keep at 30 °C at various time
 Shellac solution
 ↓
 - neutralize with 2N H₂SO₄
 - dry at 25-30 °C
 Alkali-treated shellac
 ↓
 Characterization

Characterization method

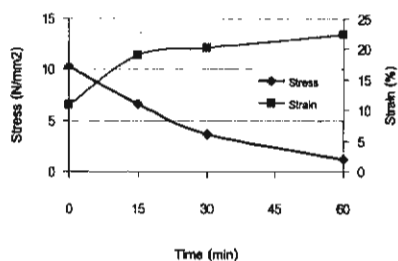
1. Physicochemical characterization

- pH solubility profile
- acid value, ester value, saponification value
- crystal property (powder X-ray diffractometry)
- differential scanning calorimetry
- IR spectroscopy

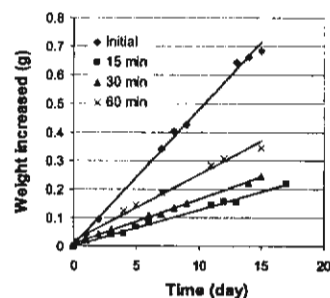
2. Film characterization

- stress and strain of film
- water permeability

6. Mechanical properties of film prepared from shellac and hydrolyzed shellac



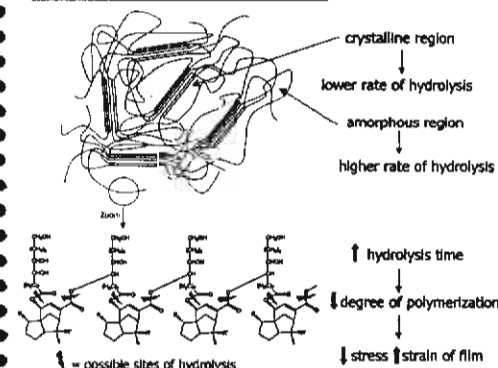
7. Water permeability of film prepared from shellac and hydrolyzed shellac



Summary of film properties of shellac and hydrolyzed shellac

Time (min)	Stress (N/mm ²)	Strain (%)	Permeability coefficient
Initial	10.3	11.0	
15	6.7	19.1	
30	3.7	20.2	
60	1.2	22.3	

Proposed diagram of hydrolysis of shellac



Conclusion

- The increase of alkali treated time resulted in an increase of acid value and a decrease of ester value, indicating a hydrolysis of polyester chains of shellac.
- The increase of hydrolysis time affected only on the volume of KOH required to reach end point, but not the respective pH values at the midpoint of titration curves, i.e., no effect on apparent pK_a .
- The hydrolysis process should be occurred initially at amorphous region with higher rate, comparing with the crystalline region.
- The film strength was decreased with an increase of hydrolysis time, which may related with a decrease of degree of polymerization of polymer.
- The solubility of hydrolyzed shellac was increased, especially at small intestinal pH. Therefore, it should be more suitable to apply as an enteric polymer, comparing with untreated shellac.

Acknowledgement

This project is supported by the Thailand Research Funds

ภาคผนวก 2

Abstract

Shellac has long been used as a film coating due to its very low water permeability. However, an organic solvent is needed in the coating process. Its stability, which is one of its drawbacks, resulted in a less interesting application of this material. Therefore the purpose of this study was to increase shellac's solubility, by means of alkali-treatment. Shellac obtained from the Northern part of Thailand was used in this study. The ground shellac was hydrolyzed with sodium hydroxide for various times. The treated shellac was then characterised and its stability was assessed over a 6 month period. The alkali-treatment caused a hydrolysis of the ester chains, hence an increase in the acid value and its strain and a reduction of strength and water vapour permeability coefficient were obtained. The storage time also had an impact on the stability of shellac due to polymerization. This effect was of less extent for shellac in an aqueous form; an effect noticeable from a slight change in its undissolved solid. Therefore, alkali treated shellac could prove to be a potential polymer in an aqueous form.

Introduction

An attempt to utilize one of Thailand's natural resources with the aim of minimizing the importation of a high value commodity, shellac has been investigated for this purpose. Shellac, the second most abundant supply in the world, has been widely used as a polymer for coating in pharmaceutical processes. It possesses a very low water permeability.⁽¹⁾ The disadvantages of this natural polymer are its non-aqueous solubility and polymerization due to the aging effect.⁽²⁾ An approach to solve these defects has been done by the modification of shellac with an alkali treatment for various times. The films were then prepared and kept in a stability cabinet at 40°C, 75%RH for 6 months. The characterisation of shellac film was carried out for the effects of hydrolysis time and aging.

Experiment

1) Alkali-treatment process

- 2%w/w NaOH at 30°C for 0,15,30,60 mins.
- neutralized with sulfuric acid
- dried at 25-30°C

2) Film preparation

- cast on teflon plate, dried at 50°C for 12 hrs.
- kept in stability chamber, 40°C, 75% RH for 6 months

3) Characterisation

1. Acid value (AV)
2. undissolved solid
3. Water vapour permeability coefficient (ΔC_{wp})
4. Tensile strength and strain

Results and discussion

- Effect of alkali treatment caused a hydrolysis of polyester chain resulting in (Fig.1, Table 1)^(3,4)
 1. acid value ↑
 2. tensile strength ↓, strain ↑
 3. water vapour permeability coefficient ↓
- Effect of storage time on stability of shellac^(5,6)
 1. acid value ↓ (Table 2)
 2. undissolved solid ↑ (Table 3)
 3. strength, strain, water permeability coefficient ↓ at 15 days but with less effect on further storage (Fig.2)
- Aging effect was less when film was in an aqueous form (Table 3)⁽⁵⁾

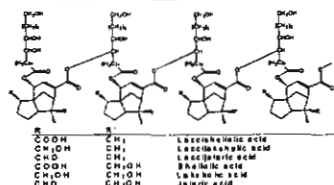


Fig. 1. Chemical structure of polyester chain of shellac

Table 1 Hydrolysis time on AV, tensile strength (N/mm²), strain (%) and ΔC_{wp} (g/hr¹ mm mm² mm.Hg⁻¹)

Time (min)	AV	strength	strain	$\Delta C_{wp} \times 10^4$
0	79.53 ± 0.06	10.30 ± 2.60	6.19 ± 1.90	9.76 ± 2.00
15	85.20 ± 6.29	5.84 ± 1.80	16.22 ± 6.60	6.68 ± 0.60
30	99.15 ± 0.86	3.68 ± 0.40	20.16 ± 4.30	5.91 ± 1.20
60	107.07 ± 0.10	1.23 ± 0.03	22.34 ± 7.40	5.67 ± 0.60

Table 2 Effect of storage time on acid value

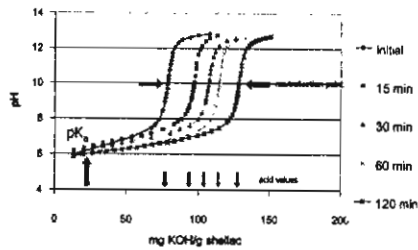
Time (month)	0	15	30	60
0	79.53±0.06	85.20±6.29	99.15±0.86	107.07±0.10
0.5	81.40±1.30	74.70±0.74	95.96±0.74	81.93±2.41
1	77.92±2.28	56.01±0.40	62.75±0.00	100.42±1.43
2	75.67±0.69	50.41±0.66	58.14±0.28	88.45±1.32
3	76.27±1.90	45.81±2.42	53.89±0.00	73.98±8.63
6	74.80±0.39	35.79±1.29	39.19±0.19	53.68±1.76

Table 3 Storage time on undissolved solid of shellac in alcohol and aqueous

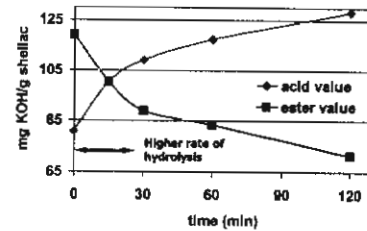
Time (month)	undissolved solid (%w/w)							
	0		15		30		60	
	alc.	aq.	alc.	aq.	alc.	aq.	alc.	aq.
0	0.55	0.11	3.86	0.56	1.31	0.97	1.80	0.52
0.5	0.35	0.41	33.82	0.67	9.98	0.97	0.14	1.15
1	1.55	0.30	50.70	0.47	46.08	0.89	6.44	0.98
2	3.85	0.61	57.15	1.05	53.41	1.41	23.82	2.13

Results & Discussion

1. Effect of alkali treated time on pH titration curves of shellac



2. Effect of alkali treated time on acid value and ester values of shellac

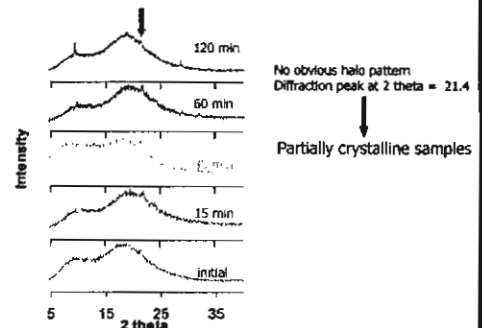


Time $\rightarrow$ $\uparrow$ AV, $\downarrow$ EV $\rightarrow$ hydrolysis of polyester chains

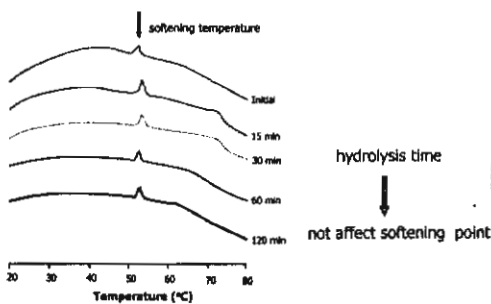
Summary of acid value, ester value, saponification value of shellac after hydrolysis for various time

time	AV	EV	SV	pK _a
Initial	80.8	119.0	199.8	6.7
15	100.3	100.5	200.8	6.8
30	109.1	88.9	198.0	6.7
60	117.4	83.3	200.7	6.5
120	128.4	71.5	199.9	6.5

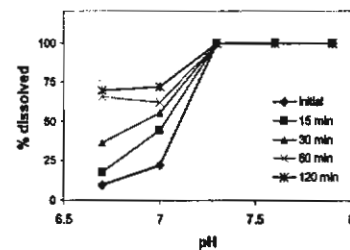
3. Powder X-ray diffraction patterns of shellac and hydrolyzed shellac



4. DSC curves of shellac and hydrolyzed shellac



5. pH solubility profiles of shellac and hydrolyzed shellac



% dissolved was calculated after soaking sample in simulated gastric fluid for 2 h and dissolving at indicated pH for 3 h

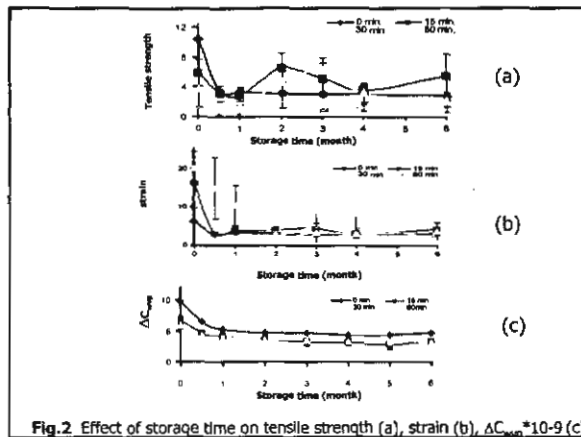


Fig.2 Effect of storage time on tensile strength (a), strain (b), $\Delta C_{max} \cdot 10^{-9}$ (c)

Conclusions

- An attempt to modify shellac to improve its solubility could be achieved by alkali treatment.
- The stability was reduced due to polymerization, less impact was evident when shellac was in an aqueous form.

References

1. Tarcha, P.J. Polymer for controlled drug delivery, CRC Press, Inc; United States, 1991, pp.39-66
2. Luce, G.T., Pharmaceutical Technology, 1978, pp. 51-55
3. Audrey, L. Chemical bonding, Max Hill, USA, 2nd ed., 1979, pp. 121-129
4. Ummatavapirat S., Luangtana-anan M., et.al. 61st Pharmaceutical Federation (F.I.P.) conference at Singapore, September, 2001
5. Specht, F.M. et. al. Pharmaceutical Technology, Asia, 1996, pp.12-19
6. Bodmeier, R., Preratakul, O., Int. J. Pharm., 1993, 96, pp. 129-138

Acknowledgement

This project is supported by Thailand Research Fund