

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ



E46275

DEVELOPMENT OF CROSS-LINKED CARBOXYMETHYL  
MODIFIED RICE STARCH AS TABLET DISINTEGRANT

RUNGSIRI SURİYATEM

MASTER OF SCIENCE  
IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

THE GRADUATE SCHOOL  
CHIANG MAI UNIVERSITY  
SEPTEMBER 2011

600256110

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ



E46275

**DEVELOPMENT OF CROSS-LINKED CARBOXYMETHYL  
MODIFIED RICE STARCH AS TABLET DISINTEGRANT**



**RUNGSIRI SURIYATEM**

**A THESIS SUBMITTED TO THE GRADUATE SCHOOL IN  
PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS  
FOR THE DEGREE OF  
MASTER OF SCIENCE  
IN PHARMACEUTICAL SCIENCES**

**THE GRADUATE SCHOOL  
CHIANG MAI UNIVERSITY  
SEPTEMBER 2011**

**DEVELOPMENT OF CROSS-LINKED CARBOXYMETHYL  
MODIFIED RICE STARCH AS TABLET DISINTEGRANT**

RUNGSIRI SURİYATEM

THIS THESIS HAS BEEN APPROVED  
TO BE A PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS  
FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

**EXAMINING COMMITTEE**

*O.S. Kittipongpatana*.....CHAIRPERSON  
Assoc. Prof. Dr. Ornanong Kittipongpatana

*Nisit Kittipongpatana*.....MEMBER  
Assoc. Prof. Dr. Nisit Kittipongpatana

*Chaiyavat Chaiyasut*.....MEMBER  
Asst. Prof. Dr. Chaiyavat Chaiyasut

*Tuddao Chuchote*.....MEMBER  
Ms. Tuddao Chuchote, R. Ph.

**THESIS ADVISOR**

*Nisit Kittipongpatana*.....  
Assoc. Prof. Dr. Nisit Kittipongpatana

8 September 2011

© Copyright by Chiang Mai University

## ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Assoc. Prof. Dr. Nisit Kittipongpatana, for his advice, support and constructive criticism throughout the research. Special thanks for giving me valuable and useful suggestions and comments regarding practical applications of this research.

I am greatly appreciative to Assoc. Prof. Dr. Ornanong Kittipongpatana, and Asst. Prof. Dr. Chaiyavat Chaiyasut and Ms. Tuddao Chuchote, who served as the chairperson and member, respectively, of the Examining Committee for their comment on the thesis.

I would like to thank the Department of Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmacy and the Graduate School for support of fund, instruments and space conducting in research experiment.

I am very thankful to my friends in and out the Department of Pharmaceutical Science for giving cheer and help. I additionally acknowledge all staffs in the faculty for their kindness and facility.

Finally, I would like to thank my family for their love, understanding and moral support at times of trouble. The achievement of this thesis would not have been plausible without their encouragement. This work is dedicated to them.

Rungsiri Suriyatem

<b>Thesis Title</b>	Development of Cross-linked Carboxymethyl Modified Rice Starch as Tablet Disintegrant
<b>Author</b>	Miss Rungsiri Suriyatem
<b>Degree</b>	Master of Science (Pharmaceutical Sciences)
<b>Thesis Advisor</b>	Assoc. Prof. Dr. Nisit Kittipongpatana

### ABSTRACT

**E46275**

Cross-linked carboxymethyl rice starch (CL-CMRS or MRS) was prepared from native rice starch (RS) *via* dual-reaction with monochloroacetic acid (MCA) and epichlorohydrin (ECH) as carboxymethylating and cross-linking agents, respectively. Methanol and 2-propanol were employed as the solvent reaction under alkaline NaOH condition to yield two groups of MRS; MRS-M and MRS-I, respectively. Varied concentrations of ECH (0-15 g per 100 g RS) were used in the preparation of MRS to study the effects of ECH concentration on the properties of MRS. Physicochemical properties evaluation included confirmation of carboxymethylation by Fourier-transformed infrared spectroscopy (FTIR), degree of substitution (DS), degree of cross-linking (DC), pH, clarity of paste, thermal properties by differential scanning calorimetry (DSC), crystallinity by x-ray diffraction pattern (XRD), morphology under scanning electron microscopy (SEM), solubility, swellability and water uptake. FT-IR spectrum of each MRS showed a peak at  $1600\text{ cm}^{-1}$  which indicated the presence of a carbonyl group as a result of the carboxymethylation. The DS value of MRS-M and MRS-I ranged between 0.30-0.38 and 0.41-0.50, respectively. All MRSs were insoluble but swellable in water, except MRS-M-01, MRS-M-02, MRS-I-01 and MRS-I-02 which were completely soluble and forming

viscous gel. SEM images of MRS-M showed significant changes in granule shape and appearances from that of RS while the slight difference was obtained from MRS-I. The result from DSC indicated that gelatinization enthalpy could not be determined for each MRS because no gelatinization peak occurred. The pH of soluble MRS solution (1% w/v) was in the range of 6.8-7.6. The clarity of paste of soluble MRS was higher than that of RS. The swelling of MRSs decreased as the amount of ECH was increased. MRS-M-03 showed the highest swelling value which was 19, 4 and 2 times higher than that of RS and two commercial superdisintegrants - croscarmellose sodium (CCS) and sodium starch glycolate (SSG), respectively. Water uptake of MRSs increased with increase of initial cross-linking level. However, it gradually decreased with further increase of cross-linking level, over level 3 and 1 for MRS-M and MRS-I, respectively. MRS-I-03 showed the highest water uptake which was 11.5, 2.6, and 1.6 higher than that of RS, CCS, and SSG, respectively.

The swellable MRSs were selected to evaluate the pharmaceutical potential as tablet disintegrant with using aspirin as a model drug. Tablets (712.60 mg) containing 500 mg aspirin and various types and amounts (2-6%) of MRSs were prepared by direct compression using silicified microcrystalline cellulose (SMCC) as a filler. In addition, SMCC tablets (705.71 mg) composing various types of disintegrants were compressed. The tablets were then tested to measure the disintegration time (DT), wetting time (WT) and water absorption ratio (R). The results revealed that all selected MRSs performed well as tablet disintegrant, except MRS-M-03. For both of SMCC and aspirin tablets, tablet composing MRS-I-03 yielded the lowest DT and WT value and also exhibited the highest R value compared to that of the other MRSs. Moreover, the DT of 2% MRS-I-03-containing aspirin tablet was 3.2, 1.6 and 1.7 times lower than that of RS, CCS, and SSG, respectively.

<b>ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์</b>	การพัฒนาแป้งข้าวเจ้าคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวาง เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด
<b>ผู้เขียน</b>	นางสาว รุ่งศิริ สุริยเต็ม
<b>ปริญญา</b>	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิทยาศาสตร์เภสัชกรรม)
<b>อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์</b>	รองศาสตราจารย์ ดร. นิสิต กิตติพงษ์พัฒนา

### บทคัดย่อ

**E46275**

งานวิจัยนี้ทำการเตรียมแป้งข้าวเจ้าคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวาง จากแป้งข้าวเจ้าดิบ ผ่านทางปฏิกิริยาสองขั้นตอน โดยใช้กรดโมโนคลอโรอะซิติกเป็นสารก่อปฏิกิริยาคาร์บอกซีเมทิล และโซอิลิกลอรโรไฮดรินเป็นสารก่อปฏิกิริยาการเชื่อมขวาง ใช้เมทานอล และ 2-โพรพานอล เป็นสารละลายในการทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะเบสของโซเดียมไฮดรอกไซด์ เพื่อได้แป้งคัดแปรทั้งหมด 2 กลุ่ม ได้แก่ เอ็มอาร์เอส-เอ็ม และเอ็มอาร์เอส-ไอ ตามลำดับ ในปฏิกิริยาได้โซอิลิกลอรโรไฮดรินที่ต่างความเข้มข้น (0-15 กรัม ต่อ 100 กรัม ของอาร์เอส) เพื่อที่จะศึกษาผลของความเข้มข้นของอิพิคลอโรไฮดรินต่อสมบัติของแป้งเอ็มอาร์เอสที่เตรียมได้ สมบัติทางเคมีกายภาพที่ทดสอบได้แก่ โครงสร้างทางเคมี ระดับการแทนที่ ระดับการเชื่อมขวาง ค่าความเป็นกรด-ด่าง ความใสของแป้ง เปียก สมบัติทางความร้อน ความเป็นผลึก สัณฐานวิทยาภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนสแกนนิ่ง ความสามารถในการละลาย ความสามารถในการพองตัว และการดูดซึมน้ำ ผลของเอฟทีไออาร์สเปคตราของแป้งเอ็มอาร์เอสแต่ละสถานะแสดงพีคที่ 1600 เซนติเมตร<sup>-1</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการเกิดกลุ่มคาร์บอนิลจากปฏิกิริยาคาร์บอกซีเมทิลเลขชั้นของแป้งเกิดขึ้น ค่าระดับการแทนที่ของแป้งเอ็มอาร์เอส-เอ็มและแป้งเอ็มอาร์เอส-ไออยู่ในช่วง 0.30-0.38 และ 0.41-0.50 ตามลำดับ แป้งเอ็มอาร์เอสทั้งหมดไม่สามารถละลายน้ำแต่พองตัวได้ในน้ำ ยกเว้นแป้ง เอ็มอาร์เอส-เอ็ม-01 เอ็มอาร์เอส-เอ็ม-02 เอ็มอาร์เอส-ไอ-01 และ เอ็มอาร์เอส-ไอ-02 ซึ่งแป้งพวกนี้สามารถละลายน้ำได้อย่างสมบูรณ์และก่อเกิดเป็น

**E46275**

เจลาตินียวหนืด ภาพภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนสแกนนิ่งของแป้งเอ็มอาร์เอส-เอ็ม นั้นแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างแกรนูลอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับแป้งดิบ ขณะที่แป้งเอ็มอาร์เอส-ไอแสดงการเปลี่ยนแปลงอย่างเล็กน้อย ผลจากคิฟเฟอร์นเซียลสแกนนิ่งแคลลอริเมทรีชี้ให้เห็นว่าไม่สามารถหาค่าเอลทาลปีของเจลาทิโนเซชันของแป้งเอ็มอาร์เอสได้เนื่องจากไม่ปรากฏฟิสิกของเจลาทิโนเซชัน ค่าความเป็นกรด-ด่างของแป้งเอ็มอาร์เอสที่ละลายน้ำได้อยู่ในช่วง 6.8-7.6 ความใสของแป้งเปียกของแป้งเอ็มอาร์เอสที่ละลายน้ำได้นั้นมีค่ามากกว่าแป้งดิบ การพองตัวของแป้งเอ็มอาร์เอสมีค่าลดลงเมื่อปริมาณของอีซีเอชเพิ่มขึ้น แป้งเอ็มอาร์เอส-เอ็ม-03 แสดงค่าการพองตัวสูงสุด ซึ่งมีค่ามากเป็น 19 เท่าของแป้งดิบ 4 และ 2 เท่าของสารช่วยแตกตัวยังยวดทางการค้าสองตัวได้แก่ ทรอสคาเมลโลสโซเดียม และโซเดียมสตาร์ชไกลโคเลต ตามลำดับ การดูดซึมน้ำของแป้งเอ็มอาร์เอสเพิ่มขึ้นเมื่อระดับการเชื่อมขวางเพิ่มขึ้นในระยะต้น แต่ค่าการดูดซึมน้ำค่อยๆลดลงเมื่อระดับการเชื่อมขวางเพิ่มขึ้นต่อไปอีก (มากกว่าระดับ 3 และ 1 สำหรับแป้งเอ็มอาร์เอส-เอ็มและแป้งเอ็มอาร์เอส-ไอตามลำดับ) แป้งเอ็มอาร์เอส-ไอ-03 มีค่าการดูดซึมน้ำมากที่สุดโดยมีค่าเป็น 11.5, 2.6 และ 1.6 เท่าของแป้งดิบ ทรอสคาเมลโลสโซเดียม และ โซเดียมสตาร์ชไกลโคเลต ตามลำดับ

แป้งเอ็มอาร์เอสที่สามารถพองตัวได้ในน้ำ ถูกคัดเลือกเพื่อนำมาประเมินศักยภาพทางเภสัชกรรม ในการเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดโดยใช้เอสไพรีนเป็นยาต้นแบบในการศึกษา เตรียมยาเม็ด (712.60 มิลลิกรัม) โดยวิธีการตอกโดยตรง ที่ประกอบด้วยตัวยาเอสไพรีน 500 มิลลิกรัม และแป้งเอ็มอาร์เอสต่างชนิดและความเข้มข้น (2-6%) โดยใช้ซิลิซิไฟด์ไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส เป็นสารช่วยเติมเต็ม และยาเม็ดซิลิซิไฟด์ไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส (705.71 มิลลิกรัม) ที่ประกอบด้วยสารช่วยแตกตัวต่างชนิด นำไปทดสอบหาค่าเวลาการแตกตัว ค่าเวลาการเปียก และค่าอัตราการดูดซึมน้ำ ผลจากการทดลองพบว่าแป้งเอ็มอาร์เอสทุกสภาวะที่ได้รับการเลือกมาทดสอบ มีศักยภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดยกเว้นแป้งเอ็มอาร์เอส-เอ็ม-03 ยาเม็ดที่ใช้แป้งเอ็มอาร์เอส-ไอ-03 ให้ผลของค่าระยะเวลาการแตกตัว และค่าระยะเวลาการเปียกน้อยที่สุด ค่าระยะเวลาการแตกตัวของเอ็มอาร์เอส-ไอ-03 ยังมีค่าน้อยกว่าของแป้งดิบอาร์เอส ทรอสคาเมลโลสโซเดียม และโซเดียมสตาร์ชไกลโคเลต เป็น 3.2, 1.6 และ 1.7 เท่า ตามลำดับ



## TABLE OF CONTENTS

	<b>Page</b>
<b>ACKNOWLEDGEMENT</b>	iii
<b>ABSTRACT (ENGLISH)</b>	iv
<b>ABSTRACT (THAI)</b>	vi
<b>LIST OF TABLES</b>	xi
<b>LIST OF FIGURES</b>	xii
<b>ABBREVIATIONS</b>	xv
<b>CHAPTER 1 INTRODUCTION</b>	1
1.1 Background and Hypothesis	1
1.2 Objectives	3
1.3 Literature Review	4
<b>CHAPTER 2 MATERIALS AND METHODS</b>	19
2.1 Materials	19
2.2 Methods	21
2.2.1 Amylose content determination	21
2.2.2 Preparation of cross-linked carboxymethyl rice starch (MRS)	21
2.2.3 Determination of degree of substitution (DS)	25
2.2.3.1 Titration	25
2.2.3.2 Residue on ignition	26
2.2.4 Solubility in water, swellability and degree of cross-linking (DC)	26
2.2.5 pH of solution and clarity of paste	27
2.2.6 Infrared spectroscopy (IR)	27
2.2.7 Morphology	27
2.2.8 X-ray diffraction (XRD)	27

2.2.9	Differential scanning calorimetry (DSC)	27
2.2.10	Water uptake	28
2.2.11	Flowability	28
2.2.12	Pressure hardness profile	29
2.2.13	Tablet preparation	29
2.2.14	Quality control of tablet	31
2.2.15	Disintegration time (DT)	32
2.2.16	Wetting time and water absorption ratio (R) of tablet	32
2.2.17	Statistical Analysis	32
<b>CHAPTER 3 RESULTS AND DISCUSSION</b>		<b>33</b>
3.1	Determination of amylose content	33
3.2	Determination of degree of substitution (DS), solubility, swellability and degree of cross-linking (DC)	34
3.3	pH of solution and clarity of paste	40
3.4	Infrared spectroscopy determination	41
3.5	X-ray diffraction	48
3.6	Scanning electron microscopy	51
3.7	Differential scanning calorimetry (DSC)	54
3.8	Water uptake	55
3.9	Flowability	60
3.10	Pressure hardness profile	63
3.11	The study of MRS as disintegrant in SMCC tablets	69
3.12.1	Tablet preparation	69
3.12.2	Disintegration time (DT), Wetting time (WT), and water absorption ratio (R)	71
3.12	The study of MRSs as disintegrant in aspirin tablets	74
3.13.1	Tablet preparation	74
3.13.2	Disintegration time (DT), Wetting time (WT), and water absorption ratio (R)	76
3.13	The effect of MRSs content in aspirin tablets	78
3.14.1	Tablet preparation	78

3.14.2 Disintegration time (DT), Wetting time (WT), and water absorption ratio (R)	82
<b>CHAPTER 4 CONCLUSIONS</b>	85
<b>REFERENCES</b>	88
<b>VITA</b>	96

## LIST OF TABLES

<b>Table</b>	<b>Page</b>
1.1 The differences of physicochemical properties between amylose and amylopectin (Sriroth, 2007)	7
1.2 Amylose content of starch from various types of starch source	8
2.1 The compilation of reaction conditions used for synthesis of cross-linked carboxymethyl rice starch	24
2.2 Formulations for blank tablet compressed by direct compression	30
2.3 Tablet Formulations for Aspirin with 2% disintegrants by direct Compression	30
2.4 Composition of the aspirin tablet formulations with various amounts of disintegrant	31
3.1 Degree of substitution (DS), water solubility and degree of cross-linking (DC) of MRSs modified with different cross-linking levels	36
3.2 The pH and clarity of paste of native and modified starch	41
3.3 Flowability of RS and MRSs which was examined from repose angle	61
3.4 Flow ability of RS and MRSs which was investigated from compressibility ratio	62
3.5 The parameters obtained from linear regression analysis between compression force and tablet hardness	68
3.6 Quality control of SMCC tablets containing various types of disintegrant	70
3.7 Quality control of aspirin tablets containing various types of disintegrant	75
3.8 Parameters of aspirin tablets containing various types (SSG, CCS, and RS) and amounts (2-6%) of disintegrants	80
3.9 Quality control of aspirin tablets containing various types and concentrations (2-6%) of modified rice starch as tablet disintegrant	81

## LIST OF FIGURES

<b>Figure</b>	<b>Page</b>
1.1 Chemical structure of amylose	5
1.2 Chemical structure of amylopectin	6
1.3 Chemical structure of carboxymethyl starch	10
1.4 Chemical structure of epichlorohydrin	12
1.5 Chemical structure of distarch glycerol	13
1.6 Disintegration of tablet by capillary action and swelling	15
2.1 Chemical structure of cross-linked carboxymethyl rice starch (MRS)	23
3.1 Amylose standard curve	33
3.2 Characteristic of MRS-Ms	37
3.3 Characteristic of MRS-Is	38
3.4 Characteristic of native rice starch (RS)	39
3.5 Swelling volume of commercial superdisintegrants; SSG and CCS, native rice starch (RS) and modified rice starches (MRSs)	39
3.6 The relationship between cross-linking level and swelling volume of MRS-M (MRS modified using methanol as a medium) and MRS-I (MRS modified using 2-propanol as a medium)	40
3.7 IR Spectrum of native rice starch	42
3.8 IR Spectrum of MRS-M-01	42
3.9 IR Spectrum of MRS-M-02	43
3.10 IR Spectrum of MRS-M-03	43
3.11 IR Spectrum of MRS-M-04	44
3.12 IR Spectrum of MRS-M-05	44
3.13 IR Spectrum of MRS-M-06	45
3.14 IR Spectrum of MRS-I-01	45
3.15 IR Spectrum of MRS-I-02	46

3.16 IR Spectrum of MRS-I-03	46
3.17 IR Spectrum of MRS-I-04	47
3.18 IR Spectrum of MRS-I-05	47
3.19 IR Spectrum of MRS-I-06	48
3.20 Representative X-ray diffraction patterns of native and modified rice starches	50
3.21 Scanning electron micrographs of modified rice starches; (A) MRS-M-01; (B) MRS-M-02; (C) MRS-M-03; (D) MRS-M-04; (E) MRS-M-05; (F) MRS-M-06; magnification 3000X	52
3.22 Scanning electron micrographs of modified rice starches; (G) MRS-I-01; (H) MRS-I-02; (I) MRS-I-03; (J) MRS-I-04; (K) MRS-I-05; (L) MRS-I-06; magnification 3000X	53
3.23 Scanning electron micrographs of native rice starches (M); magnification 3000X	54
3.24 DSC thermogram of native rice starch (RS) and its derivatives	55
3.25 Water uptake profiles of two commercial superdisintegrants; SSG (Explotab <sup>®</sup> ) and CCS (Ac-di-sol <sup>®</sup> ), native rice starch (RS) and MRS-Ms	57
3.26 Water uptake profiles of two commercial superdisintegrants; SSG (Explotab <sup>®</sup> ) and CCS (Ac-di-sol <sup>®</sup> ), native rice starch (RS) and MRS-Is	58
3.27 The relationship of cross-linking level and water uptake of MRSs at 60 min	59
3.28 Pressure-hardness profile of modified rice starches in different conditions: MRS-M-01, MRS-M-02 and MRS-M-03	64
3.29 Pressure-hardness profile of modified rice starches in different conditions: MRS-M-04, MRS-M-05 and MRS-M-06	65
3.30 Pressure-hardness profile of modified rice starches in different conditions: MRS-I-01, MRS-I-02 and MRS-I-03	66
3.31 Pressure-hardness profile of modified rice starches in different conditions: (a) MRS-I-04, (b) MRS-I-05 and (c) MRS-I-06	67

3.32	Pressure-hardness profile of native rice starch	68
3.33	Appearance of SMCC tablets containing MRS-M-04 as a disintegrant; (A) top view, and (B) side view	70
3.34	Disintegration time (DT) of SMCC tablet containing several types of 2% disintegrant	72
3.35	Wetting time (WT) of SMCC tablet	73
3.36	Water absorption ratio (R) of SMCC tablet	74
3.37	Appearance of aspirin tablets containing MRS-I-03 as a disintegrant; (A) top view, and (B) side view	75
3.38	Disintegration time (DT) of aspirin tablet containing several types of 2% disintegrant	76
3.39	Wetting time (WT) of aspirin tablet	77
3.40	Water absorption ratio (R) of aspirin tablet	78
3.41	Disintegration time (DT) of aspirin tablets containing various contents of disintegrant	82
3.42	Wetting time (WT) of aspirin tablet containing various amounts of disintegrating agents	83
3.43	Water absorption ratio (R) of aspirin tablet containing various amounts of disintegrating agents	84

**ABBREVIATIONS**

CCS	Croscarmellose sodium
CMS	Carboxymethyl starch
DC	Degree of cross-linking
DS	Degree of substitution
DSC	Differential scanning calorimetry
DT	Disintegration time
ECH	Epichlorohydrin
IR	Infrared spectroscopy
MCA	Monochloroacetic acid
MRS	Cross-linked carboxymethyl rice starch
MRS-I	MRS modified using 2-propanol as a medium
MRS-M	MRS modified using methanol as a medium
R	Water absorption ratio
RS	Rice starch
SEM	Scanning electron microscopy
SMCC	Silicified microcrystalline cellulose
SSG	Sodium starch glycolate
WT	Wetting time
XRD	X-ray diffraction