

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ



E46225

**USE OF CROSS-LINKED CARBOXYMETHYL MODIFIED
MUNGBEAN STARCH AS GELLING AGENT
IN COMMERCIAL PRODUCTS**

SUREEPOEN WATTANAGEEBOOD

**MASTER OF SCIENCE
IN PHARMACEUTICAL SCIENCES**

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

600256320

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ



E46225

**USE OF CROSS-LINKED CARBOXYMETHYL MODIFIED
MUNGBEAN STARCH AS GELLING AGENT
IN COMMERCIAL PRODUCTS**



SUREEPORN WATTANAGEEBOOD

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

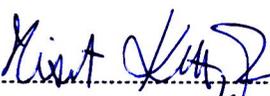
**THE GRADUATE SCHOOL
CHIANG MAI UNIVERSITY
SEPTEMBER 2011**

**USE OF CROSS-LINKED CARBOXYMETHYL MODIFIED
MUNGBEAN STARCH AS GELLING AGENT
IN COMMERCIAL PRODUCTS**

SUREEPORN WATTANAGEEBOOD

**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


..... CHAIRPERSON
Assoc. Prof. Dr. Nisit Kittipongpatana


..... MEMBER
Assoc. Prof. Dr. Ornanong Kittipongpatana


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


..... MEMBER
Ms. Konkarn Kamprasert, R. Ph.

THESIS ADVISOR


.....
Assoc. Prof. Dr. Ornanong Kittipongpatana

8 September 2011

© Copyright by Chiang Mai University

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Assoc. Prof. Dr. Ornanong Kittipongpatana for her supervision, patience and dedication in helping me accomplished my research work and thesis. She provided encouragements and advice on academics and extra-curricular activities throughout the course of my study. In addition, the valuable lesson she has taught me as a researcher is greatly appreciated. Her guidance has increased my visions, knowledge and experiences.

I would like to thank Assoc. Prof. Dr. Nisit Kittipongpatana, and Ms. Tuddao Chuchote and Ms. Konkan Kamprasert, who agreed to serve as the chairperson and member of examining committee, respectively.

I would also like to thank faculty members at Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University for their scientific discussion, instrumental support and other helps with kindness.

I would like to thank Bangkok Lab and Cosmetics Co., Ltd. for supporting the project via participation in TRF-MAG program, and Sitthinan Co., Ltd. for providing the raw materials of native mungbean starch.

Financial support from Thailand Research Fund, in the form of Thailand Research Fund Master Research Grant (TRF-MAG - no. WI525S154) in 2009, is also greatly appreciated.

Many thanks go to all my friends at Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University for their scientific discussion and friendships. Finally, I thank my beloved parents, sister and relatives for their moral support, understanding, inspiration and encouragement.

Sureeporn Wattanageebood

| | |
|-----------------------|--|
| Thesis Title | Use of Cross-linked Carboxymethyl Modified Mungbean Starch as Gelling Agent in Commercial Products |
| Author | Ms. Sureeporn Wattanageebood |
| Degree | Master of Science (Pharmaceutical Sciences) |
| Thesis Advisor | Assoc. Prof. Dr. Ornanong Kittipongpatana |

ABSTRACT

E46225

The main purposes of this study are to improve physico-mechanical properties of carboxymethyl modified mungbean starch (CMMS) via chemical cross-linking and to evaluate its pharmaceutical property as a gelling agent. The alcohol tolerability of a CMMS was improved by cross-linking reaction. Seven cross-linked carboxymethyl modified mungbean starches (CL-MBs) were prepared by a single step reaction between starch and monochloroacetic acid (MCA), with the addition of 1-10% dichloroacetic acid (DCA) as a cross-linking agent under alkaline condition. The reaction was carried out using methanol as a solvent at 70°C for 60 min. Modified starch identifications and physicochemical properties, including free swelling capacity (FSC), pH, clarity and viscosity was studied. CL-MBs were prepared in ethanol (EtOH): water (H₂O) of ratio 0:100, 30:70 and 50:50 at 1, 3 and 5%w/v. The results showed that the alcohol tolerability was presented with CL-MBs. The FSC of CL-MBs was two times higher than that of CMMS at 15 min, while CL-MB-7 can be swollen up to 100 times of the starting weight at 180 min. The pH of 1, 3 and 5%w/v CL-MBs paste were 6.8-7.4. The rheological profile of CL-MBs revealed a pseudoplastic with thixotropic behavior; a typical characteristic of a gelling agent. The rheograms of CL-MBs showed an increase in solution viscosity compared to that of CMMS. The viscosities of 3%w/v solution in EtOH: H₂O ratio of 0:100, 30:70 and

50:50 ranged between 2.51-6.96, 2.66-6.86 and 2.36-5.10 Pa.s., respectively. Under accelerated condition, the characteristics of CL-MBs gel were not different from those of CMMS gel. The clarity, pH and viscosity of 1%w/v CL-MBs gel were unchanged at 30%v/v EtOH compared to those in water. The viscosity of CL-MBs after subjecting to heating-cooling cycles remained two times higher than that of CMMS at the same concentration. CL-MBs were used as gelling agent to substitute commercial gelling agent in nimesulide (NM) gel formulation. The formulation containing CL-MB-8 was the best as exhibited by good gel characteristics, which suggested a potential use of CL-MBs as a new gelling biopolymer for pharmaceutical application.

| | |
|-----------------------------|---|
| ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ | การใช้แป้งถั่วเขียวคั้ดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางเป็นสารก่อเจลในผลิตภัณฑ์เชิงพาณิชย์ |
| ผู้เขียน | นางสาวสุรีพร วัฒนกิตบุตร |
| ปริญญา | วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิทยาศาสตรเกสัชกรรม) |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ | รองศาสตราจารย์ ดร. อรอนงค์ กิตติพงษ์พัฒนา |

บทคัดย่อ

E46225

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อปรับปรุงสมบัติกายภาพเชิงกลของแป้งถั่วเขียวคั้ดแปรคาร์บอกซีเมทิลด้วยกระบวนการเชื่อมขวางทางเคมีและประเมินสมบัติทางเภสัชกรรมในการใช้เป็นสารก่อเจลในผลิตภัณฑ์เชิงพาณิชย์ โดยการเชื่อมขวางจะช่วยให้แป้งถั่วเขียวคั้ดแปรมีความสามารถต้านทานต่อแอลกอฮอล์ได้เพิ่มขึ้น โดยทำการเตรียมแป้งถั่วเขียวคั้ดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางทั้งหมด 7 สภาวะ ด้วยปฏิกิริยาอุ้ในชั้นตอนเดียวคือคาร์บอกซีเมทิลเลขั้ระหว่างแป้งถั่วเขียวคั้ดกับกรดโมโนคลอโร อะซิติก โดยมีกรดไคคลอโรอะซิติกความเข้มข้นในช่วง 1-10% เป็นสารก่อปฏิกิริยาเชื่อมขวาง ภายใต้สภาวะต่าง โดยมีเมทานอลเป็นตัวกลางทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส นาน 60 นาที จากนั้นพิสูจน์เอกลักษณ์ของแป้งคั้ดแปร ทดสอบสมบัติทางเคมีกายภาพและทดสอบคุณสมบัติของสารก่อเจลโดยเปรียบเทียบับแป้งถั่วเขียวคั้ดแปรคาร์บอกซีเมทิลในตัวกลางที่เป็นสารละลายเอทานอลต่อน้ำในอัตราส่วน 0:100, 30:70 และ 50:50 จากการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการพองตัวอิสระ, ความใส, ความเป็นกรด-ด่าง และความหนืดของแป้งถั่วเขียวคั้ดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวาง ณ ความเข้มข้น 1, 3 และ 5%w/v ในตัวกลาง 3 ชนิด

พบว่า แป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางมีความสามารถในการต้านทานต่อแอลกอฮอล์ได้ดีและมีลักษณะที่ดีกว่าแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิล ซึ่งจากผลของความสามารถในการพองตัวอิสระพบว่า แป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางนั้นสามารถพองตัวได้ 2 เท่าของแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางเมื่อเวลาผ่านไป 15 นาที ขณะที่แป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางสถานะ CL-MB-7 มีการพองตัวสูงที่สุดและสูงเป็น 100 เท่าเมื่อเวลาผ่านไป 180 นาที ด้านความเป็นกรด-ด่างพบว่า การเชื่อมขวางไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นกรด-ด่าง และเมื่อเปรียบเทียบในตัวอย่างทั้ง 3 ชนิดแล้วค่าความเป็นกรด-ด่างไม่มีเปลี่ยนแปลงเช่นกัน โดยค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ในช่วง 6.8-7.4 โดยมีรูปแบบการไหลของแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางเป็นแบบซูโคพลาสติกที่มีริโซโทรปี ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่จำเป็นของสารก่อเจล นอกจากนี้ความหนืดของแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางยังเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิล ที่ความเข้มข้นเดียวกัน ซึ่งค่าความหนืด ความเข้มข้น 3%w/v ในตัวอย่างสารละลายเอทานอลค่อน้ำ 0:100, 30:70 และ 50:50 มีค่าอยู่ระหว่าง 2.51-6.96, 2.66-6.86 และ 2.36-5.10 Pa.s. ตามลำดับ เมื่อทดสอบภายใต้สภาวะเร่งพบว่า ลักษณะเจลแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางไม่แตกต่างกันกับเจลแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิล อีกทั้งความหนืด ค่าความเป็นกรด-ด่าง และความใส ของเจลแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวาง ความเข้มข้น 1%w/v ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใดเมื่ออยู่ในตัวอย่างสารละลายแอลกอฮอล์ 30%v/v เปรียบเทียบกับตัวอย่างที่เป็นน้ำกลั่นเมื่อทดสอบวัฏจักรร้อน-เย็นพบว่า ความหนืดของแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางสูงเป็น 2 เท่าของแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิล ที่ความเข้มข้นเดียวกัน เมื่อนำเอาแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางมาพัฒนาเป็นคาร์บอเจลยาทาแก้ปวดอักเสบในมิซูไลด์ ซึ่งแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางสามารถนำไปเป็นสารก่อเจลเพื่อทดแทนพอลิเมอร์เชิงพาณิชย์ได้และคาร์บอเจลยาทาแก้ปวดที่มีลักษณะที่ดี โดยแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางสถานะ CL-MB-8 ให้เนื้อเจลที่มีลักษณะดีที่สุด ดังนั้นแป้งถั่วเขียวคัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวางจึงมีศักยภาพในการใช้เป็นสารก่อเจลในทางเภสัชกรรมได้

TABLE OF CONTENTS

| | Page |
|--|-------------|
| ACKNOWLEDGEMENT | iii |
| ABSTRACT (ENGLISH) | iv |
| ABSTRACT (THAI) | vi |
| LIST OF TABLES | xii |
| LIST OF FIGURES | xiv |
| ABBREVIATIONS | xx |
| CHAPTER 1 INTRODUCTION | 1 |
| 1.1 Background Principle and Rationale | 1 |
| 1.2 Objectives | 2 |
| 1.3 Scope of the study | 2 |
| 1.4 Literature reviews | 3 |
| 1.4.1 Starch | 3 |
| 1.4.2 Amylose | 4 |
| 1.4.3 Amylopectin | 6 |
| 1.4.4 Starch gelatinization | 7 |
| 1.4.5 Starch retrogradation | 8 |
| 1.4.6 Starch modification | 9 |
| 1.4.7 Carboxymethylation | 10 |
| 1.4.8 Cross-linking | 12 |
| 1.4.9 Nimesulide | 15 |
| CHAPTER 2 MATERIALS AND METHODS | 18 |
| 2.1 Materials : Chemicals | 18 |
| 2.2 Materials : Equipments and Apparatus | 19 |
| 2.3 Methods | 20 |
| 2.3.1 Amylose content | 20 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2.3.2 | Chemical starch modifications | 21 |
| | 1) Carboxymethyl modified mungbean starch modification | 21 |
| | 2) Cross-linked modified mungbean starch modification | 22 |
| | 3) Cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch modification | 22 |
| 2.3.3 | Modified starch identifications | 25 |
| | 1) Determination of the degree of substitution | 25 |
| | 2) Scanning electron microscopy (SEM) | 27 |
| | 3) Fourier-transformed infrared (FT-IR) spectroscopy | 27 |
| | 4) X-ray diffraction (XRD) | 28 |
| | 5) Cold-water solubility | 28 |
| 2.3.4 | Physicochemical properties study | 28 |
| | 1) Moisture content | 28 |
| | 2) Free swelling capacity (FSC) | 29 |
| | 3) pH of solution | 29 |
| | 4) Clarity | 29 |
| | 5) Viscosity | 30 |
| | 6) Stability test | 32 |
| 2.3.5 | Alcohol tolerability | 32 |
| 2.3.6 | Cross-linked carboxymethyl modified mungbean choosing | 33 |
| 2.3.7 | Nimesulide gel formulation | 33 |
| | 1) Definition | 33 |
| | 2) Nimesulide gel preparations | 33 |
| 2.3.8 | Physicochemical properties of nimesulide gel formulations | 34 |
| | 1) Color | 34 |
| | 2) Gel separation | 35 |
| | 3) Gel splitting | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 4) pH of nimesulide gel formulations | 35 |
| 5) Viscosity of nimesulide gel formulations | 35 |
| 2.3.9 Releasing study of nimesulide gel formulations | 36 |
| 2.3.10 Stability test of nimesulide gel formulations | 37 |
| 2.3.11 Statistical analysis | 37 |
| CHAPTER 3 RESULTS AND DISCUSSION | 38 |
| 3.1 Amylose content | 38 |
| 3.2 Chemical starch modifications | 40 |
| 3.3 Modified starch identifications | 45 |
| 3.3.1 Determination of the degree of substitution | 45 |
| 3.3.2 Scanning electron microscopy (SEM) | 45 |
| 3.3.3 Fourier-transformed infrared (FT-IR) spectroscopy | 46 |
| 3.3.4 X-ray diffraction (XRD) | 53 |
| 3.3.5 Cold-water solubility | 54 |
| 3.4 Physicochemical properties study | 54 |
| 3.4.1 Moisture content | 54 |
| 3.4.2 Free swelling capacity (FSC) | 56 |
| 3.4.3 The particularities of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch gels in distilled water | 57 |
| 3.4.4 Viscosity, pH & clarity of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch gels in distilled water | 74 |
| 3.4.5 Viscosity of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch gels at varies pH | 80 |
| 3.5 Alcohol tolerability | 81 |
| 3.5.1 The particularities of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch gels in the alcohol solution | 81 |
| 3.5.2 Viscosity, pH & clarity of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch gels in the alcohol solution | 111 |
| 3.6 Cross-linked carboxymethyl modified mungbean choosing | 128 |

| | | |
|-----------------------|---|-----|
| 3.7 | Nimesulide gel formulation | 128 |
| 3.7.1 | Nimesulide gel preformulation | 128 |
| 3.7.2 | Nimesulide gel formulation | 133 |
| 3.8 | Physicochemical properties of nimesulide gel | 136 |
| 3.9 | Releasing study of nimesulide gel formulation | 144 |
| CHAPTER 4 CONCLUSIONS | | 148 |
| REFERENCES | | 151 |
| CURRICULUM VITAE | | 155 |

LIST OF TABLES

| Table | Page |
|---|-------------|
| 1.1 The relation of amylose chain length and helical complex with iodine | 5 |
| 1.2 Properties of the amylose and amylopectin components of starch | 7 |
| 1.3 Mechanisms of action of nimesulide | 16 |
| 2.1 Condition for carboxymethylation and/or cross-linking of mungbean starch | 25 |
| 3.1 Amylose content of native mungbean starch | 40 |
| 3.2 The appearances of CMMS, Cross-linked MB, CL-MBs vs MB | 43 |
| 3.3 Degree of substitution of CMMS, cross-linked MB, CL-MBs with varied conditions | 45 |
| 3.4 Moisture content of CMMS, cross-linked MB, CL-MBs with varied conditions | 56 |
| 3.5 FSC of CL-MBs with varied conditions compared with CMMS, cross-linked MB & commercial polymers | 59 |
| 3.6A Viscosity, pH, Clarity of CL-MBs with varied conditions compared with CMMS & cross-linked MB at 1%w/v conc. in distilled water | 75 |
| 3.6B Viscosity, pH, Clarity of CL-MBs with varied conditions compared with CMMS & cross-linked MB at 3%w/v conc. in distilled water | 76 |
| 3.6C Viscosity, pH, Clarity of CL-MBs with varied conditions compared with CMMS & cross-linked MB at 5%w/v conc. in distilled water | 77 |
| 3.6D Viscosity, pH, Clarity of 4-commercial polymers : CP, MC, HPMC and SCMC at varied concentration in distilled water | 78 |
| 3.7 Viscosity of Cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch at varies pH compared with CMMS | 81 |
| 3.8 Viscosity of CL-MBs with varied conditions compared with CMMS, cross-linked MB, 4-commercial polymers in the alcohol solution | 113 |

| | | |
|------|---|-----|
| 3.9 | Clarity of CL-MBs with varied conditions compared with CMMS, cross-linked MB, 4-commercial polymers in the alcohol solution | 118 |
| 3.10 | pH of CL-MBs with varied conditions compared with CMMS, cross-linked MB, 4-commercial polymers in the alcohol solution | 123 |
| 3.11 | Nimesulide gel preformulation by cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch compared with commercial polymers | 131 |
| 3.12 | Color of nimesulide gel formulation by CL-MB-7, CL-MB-8, CL-MB-9 compared with SCMC | 136 |
| 3.13 | Gel separation of nimesulide gel formulation by CL-MB-7, CL-MB-8, CL-MB-9 compared with SCMC | 137 |
| 3.14 | pH of nimesulide gel formulation by CL- MB-7, CL-MB-8, CL-MB-9 compared with SCMC | 138 |
| 3.15 | Viscosity of nimesulide gel formulation by CL-MB-7, CL-MB-8, CL-MB-9 compared with SCMC | 141 |

LIST OF FIGURES

| Figure | Page |
|---|-------------|
| 1.1 The basis glucose unit of starch | 3 |
| 1.2 Amylose (40-mer of Amylase-All glucose linkages α -1,4) | 4 |
| 1.3 The amylose molecule showing the repeating anhydroglucose unit | 4 |
| 1.4 Iodine-Amylose Complex | 5 |
| 1.5 Amylopectin fragment with one branch (α -1,6 linkage) | 6 |
| 1.6 The amylopectin molecule showing the two different types of chain linkages | 6 |
| 1.7 Carboxymethyl starch (CMS) | 11 |
| 1.8 Carboxymethylation reaction | 11 |
| 1.9 Cross-linked starch | 12 |
| 1.10 Cross-linking reaction with any cross-linking agent | 14 |
| 1.11 Chemical structure of nimesulide | 17 |
| 2.1 Methanol distillation apparatus and Starch modification apparatus | 23 |
| 2.2 Cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch modification Diagram | 24 |
| 2.3 Starch modification apparatus diagram | 24 |
| 2.4 Titration step with a violet color endpoint | 26 |
| 2.5 The sample films on stub, SPI-Module sputter coater and Scanning electron microscopy | 27 |
| 2.6 Color card | 34 |
| 2.7 Franz diffusion apparatus | 37 |
| 3.1 Iodine-amylose complex diagram | 38 |
| 3.2 The complexation of amylose standard and KI/I_2 | 39 |
| 3.3 Amylose standard curve at 620 nm. | 39 |
| 3.4 Starch modification apparatus | 40 |

| | | |
|------|--|----|
| 3.5 | The comparison of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starches vs MB, CMMS and cross-linked MB | 44 |
| 3.6 | SEM of CL-MBs compared with native mungbean starch, CMMS, and cross-linked MB | 47 |
| 3.7A | FT-IR spectrum of native mungbean starch which showed less intensity - COO ⁻ peak at 1649.67 cm ⁻¹ | 48 |
| 3.7B | FT-IR spectrum of CMMS (C-MB-100) which showed strong intensity - COO ⁻ peak at 1613.46 cm ⁻¹ | 48 |
| 3.7C | FT-IR spectrum of cross-linked MB (L-MB-100) which showed less intensity - COO ⁻ peak at 1647.24 cm ⁻¹ | 49 |
| 3.7D | FT-IR spectrum of CL-MBs with DCA 1% which showed - COO ⁻ peak at 1609.95 cm ⁻¹ | 49 |
| 3.7E | FT-IR spectrum of CL-MBs with DCA 4% which showed - COO ⁻ peak at 1610.45 cm ⁻¹ | 50 |
| 3.7F | FT-IR spectrum of CL-MBs with DCA 5% which showed - COO ⁻ peak at 1611.52 cm ⁻¹ | 50 |
| 3.7G | FT-IR spectrum of CL-MBs with DCA 7% which showed - COO ⁻ peak at 1610.78 cm ⁻¹ | 51 |
| 3.7H | FT-IR spectrum of CL-MBs with DCA 8% which showed - COO ⁻ peak at 1610.77 cm ⁻¹ | 51 |
| 3.7I | FT-IR spectrum of CL-MBs with DCA 9% which showed - COO ⁻ peak at 1610.50 cm ⁻¹ | 52 |
| 3.7J | FT-IR spectrum of CL-MBs with DCA 10% which showed - COO ⁻ peak at 1611.39 cm ⁻¹ | 52 |
| 3.8 | X-ray diffractograms of native mungbean starch, CMMS, cross-linked MB and CL-MBs | 53 |
| 3.9 | Cold-water solubility of CL-MBs compared with CMMS, cross-linked MB and native mungbean starch | 55 |
| 3.10 | Free swelling capacity (FSC) protocol | 57 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.11 | FSC of CL-MBs with varied conditions compared with CMMS, cross-linked MB and commercial polymers | 58 |
| 3.12A | Stability of carboxymethyl modified mungbean starch (C-MB-100) gel in H ₂ O | 60 |
| 3.12B | Stability of cross-linked modified mungbean starch (L-MB-100) suspension in H ₂ O | 61 |
| 3.12C | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 1% (CL-MB-1) gel in H ₂ O | 62 |
| 3.12D | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 4% (CL-MB-4) gel in H ₂ O | 63 |
| 3.12E | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 5% (CL-MB-5) gel in H ₂ O | 64 |
| 3.12F | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 7% (CL-MB-7) gel in H ₂ O | 65 |
| 3.12G | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 8% (CL-MB-8) gel in H ₂ O | 66 |
| 3.12H | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 9% (CL-MB-9) gel in H ₂ O | 67 |
| 3.12I | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 10% (CL-MB-10) gel in H ₂ O | 68 |
| 3.12J | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 2 %w/v in H ₂ O | 69 |
| 3.12K | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 3 %w/v in H ₂ O | 70 |
| 3.12L | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 4 %w/v in H ₂ O | 71 |
| 3.12M | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 5 %w/v in H ₂ O | 72 |
| 3.12N | Stability of commercial polymer gel (Carbopol 940) at 0.5 %w/v and 1.0 %w/v in H ₂ O | 73 |
| 3.13 | The sample of rheograms of CL-MB-7 at 1%w/v conc. in distilled water, stored in 8°C, 45°C and HC cycle stability | 74 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.14A | Stability of carboxymethyl modified mungbean starch (C-MB-100) gel in 30 %EtOH | 83 |
| 3.14B | Stability of cross-linked modified mungbean starch (L-MB-100) suspension in 30 %EtOH | 84 |
| 3.14C | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 1% (CL-MB-1) gel in 30 %EtOH | 85 |
| 3.14D | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 4% (CL-MB-4) gel in 30 %EtOH | 86 |
| 3.14E | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 5% (CL-MB-5) gel in 30 %EtOH | 87 |
| 3.14F | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 7% (CL-MB-7) gel in 30 %EtOH | 88 |
| 3.14G | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 8% (CL-MB-8) gel in 30 %EtOH | 89 |
| 3.14H | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 9% (CL-MB-9) gel in 30 %EtOH | 90 |
| 3.14I | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 10% (CL-MB-10) gel in 30 %EtOH | 91 |
| 3.14J | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 2 %w/v in 30 %EtOH | 92 |
| 3.14K | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 3 %w/v in 30 %EtOH | 93 |
| 3.14L | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 4 %w/v in 30 %EtOH | 94 |
| 3.14M | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 5 %w/v in 30 %EtOH | 95 |
| 3.14N | Stability of commercial polymer gel (Carbopol 940) at 0.5 %w/v and 1.0 %w/v in 30 %EtOH | 96 |
| 3.15A | Stability of carboxymethyl modified mungbean starch (C-MB-100) gel in 50 %EtOH | 97 |
| 3.15B | Stability of cross-linked modified mungbean starch (L-MB-100) suspension in 50 %EtOH | 98 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 3.15C | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 1% (CL-MB-1) gel in 50 %EtOH | 99 |
| 3.15D | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 4% (CL-MB-4) gel in 50 %EtOH | 100 |
| 3.15E | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 5% (CL-MB-5) gel in 50 %EtOH | 101 |
| 3.15F | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 7% (CL-MB-7) gel in 50 %EtOH | 102 |
| 3.15G | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 8% (CL-MB-8) gel in 50 %EtOH | 103 |
| 3.15H | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 9% (CL-MB-9) gel in 50 %EtOH | 104 |
| 3.15I | Stability of cross-linked carboxymethyl modified mungbean starch with DCA 10% (CL-MB-10) gel in 50 %EtOH | 105 |
| 3.15J | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 2 %w/v in 50 %EtOH | 106 |
| 3.15K | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 3 %w/v in 50 %EtOH | 107 |
| 3.15L | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 4 %w/v in 50 %EtOH | 108 |
| 3.15M | Stability of 3-commercial polymer gels (as HPMC, MC, SCMC) at 5 %w/v in 50 %EtOH | 109 |
| 3.15N | Stability of commercial polymer gel (Carbopol 940) at 0.5 %w/v and 1.0 %w/v in 50 %EtOH | 110 |
| 3.16 | The sample of rheograms of CL-MB-7 at 1%w/v conc. in the alcohol solution, stored in 8°C, 45°C and HC cycle stability | 112 |
| 3.17 | Nimesulide gel preparation | 129 |
| 3.18 | Recrystallization of nimesulide in the gel formulation | 130 |
| 3.19 | Nimesulide gel preformulations | 132 |
| 3.20 | Stability of the gel base by CL-MB-7, CL-MB-8, CL-MB-9, compared with SCMC | 134 |

| | | |
|------|---|-----|
| 3.21 | Stability of the nimesulide gel formulation by CL-MB-7, CL-MB-8, CL-MB-9, compared with SCMC | 135 |
| 3.22 | Gel splitting of gel bases by CL-MB-7, CL-MB-8, CL-MB-9, compared with SCMC in the stability test | 139 |
| 3.23 | Gel splitting of nimesulide gel formulations by CL-MB-7, CL-MB-8, CL-MB-9, compared with SCMC in the stability test | 140 |
| 3.24 | The rheograms of gel bases by CL-MB-7, CL-MB-8, CL-MB-9, compared with SCMC in the stability test | 142 |
| 3.25 | The rheograms of NM gel formulations by CL-MB-7, CL-MB-8, CL-MB-9, compared with SCMC in the stability test | 143 |
| 3.26 | Nimesulide standard curve | 144 |
| 3.27 | Nimesulide released profiles when using CL-MB-7 as a gelling agent | 145 |
| 3.28 | Nimesulide released profiles when using CL-MB-8 as a gelling agent | 145 |
| 3.29 | Nimesulide released profiles when using CL-MB-9 as a gelling agent | 146 |
| 3.30 | Nimesulide released profiles when using SCMC as a gelling agent | 146 |

ABBREVIATIONS

| | |
|------------------|---|
| Abs. | Absolute |
| ANOVA | Analysis of variance |
| C | Carbon |
| cAMP | Cyclic adenosine monophosphate |
| CL-MBs | Cross-linked carboxymethyl modified mungbean starches |
| CMMS or C-MB-100 | Carboxymethyl modified mungbean starch |
| CMPS | Carboxymethyl potato starch |
| CMS | Carboxymethyl starch |
| COX-1 & COX-2 | Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 |
| CP | Carbopol 940 |
| CSR | Controlled shear rate mode |
| °C | Degree Celsius |
| DCA | Dichloroacetic acid |
| DEB 96 | Denatured alcohol |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide |
| DP | Degree of polymerization |
| DS | Degree of substitution |
| EtOH | Ethanol |
| FSC | Free Swelling Capacity |
| FT-IR | Fourier transform - infrared spectroscopy |
| g | Gram |
| GCWSS | Granular-Cold-Water-Soluble-Starch |
| h | Hour |
| HC | Heating-cooling cycle stability |
| HPMC | Hydroxypropylmethylcellulose |
| L | Litter |

| | |
|------------------------|---------------------------------------|
| L-MB-100 | Cross-linked modified mungbean starch |
| M | Molar |
| MB | Mungbean starch |
| MC | Methylcellulose |
| MCA | Monochloroacetic acid |
| MeOH | Methanol |
| mg | Milligram |
| min | Minute |
| mL | Milliliter |
| N | Normality |
| NM | Nimesulide |
| nm | Nanometer |
| NSAIDs | Nonsteroidal anti inflammatory drugs |
| PAF | Platelet activating factor |
| PS | Potato starch |
| r^2 | Correlation coefficient |
| rpm | Revolution per minute |
| SCMC | Sodium carboxymethylcellulose |
| SEM | Scanning electron microscopy |
| TEA | Triethanlamine |
| TIS | Thai Industrial Standards Institute |
| USP | United state pharmacopoeia |
| UV/VIS | Ultraviolet/Visible |
| w/v | Weight by volume |
| w/w | Weight by weight |
| XRD | X-ray diffraction |
| μL | Microlitter |
| 2θ | Bragg's angle |
| λ_{max} | Maximum wave length |