

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

ABSTRACT

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 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.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การพัฒนาแป้งข้าวเจ้าตัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวาง
เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด

ผู้เขียน นางสาว รุ่งศิริ สุริยเต็ม

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิทยาศาสตร์เภสัชกรรม)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ ดร. นิสิต กิตติพงษ์พัฒนา

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ทำการเตรียมแป้งข้าวเจ้าตัดแปรคาร์บอกซีเมทิลเชื่อมขวาง จากแป้งข้าวเจ้าดิบ ผ่านทางปฏิกิริยาสองขั้นตอน โดยใช้กรดโมโนคลอโรอะซิติกเป็นสารก่อปฏิกิริยาคาร์บอกซีเมทิล และโซอิลิโคลโรไฮดรินเป็นสารก่อปฏิกิริยาการเชื่อมขวาง ใช้เมทธานอล และ 2-โพรพานอล เป็นสารละลายในการทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะเบสของโซเดียมไฮดรอกไซด์ เพื่อได้แป้งตัดแปรทั้งหมด 2 กลุ่ม ได้แก่ เอ็มอาร์เอส-เอ็ม และเอ็มอาร์เอส-ไอ ตามลำดับ ในปฏิกิริยาได้โซอิลิโคลโรไฮดรินที่ต่างความเข้มข้น (0-15 กรัม ต่อ 100 กรัม ของอาร์เอส) เพื่อที่จะศึกษาผลของความเข้มข้นของอิพิโคลโรไฮดรินต่อสมบัติของแป้งเอ็มอาร์เอสที่เตรียมได้ สมบัติทางเคมีกายภาพที่ทดสอบได้แก่ โครงสร้างทางเคมี ระดับการแทนที่ ระดับการเชื่อมขวาง ค่าความเป็นกรด-ด่าง ความใสของแป้ง เปียก สมบัติทางความร้อน ความเป็นผลึก สัณฐานวิทยาภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนสแกนิง ความสามารถในการละลาย ความสามารถในการพองตัว และการดูดซึมน้ำ ผลของเอพีไออาร์สเปคตราของแป้งเอ็มอาร์เอสแต่ละสถานะแสดงพีคที่ 1600 เซนติเมตร⁻¹ ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการเกิดกลุ่มคาร์บอนิลจากปฏิกิริยาคาร์บอกซีเมทิลเลชันของแป้งเกิดขึ้น 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

เจลเหนียวหนืด ภาพภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนสแกนนิ่งของแป้งเอ็มอาร์เอส-เอ็ม นั้นแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างเกรนูลอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับแป้งดิบ ขณะที่แป้งเอ็มอาร์เอส-ไอ แสดงการเปลี่ยนแปลงอย่างเล็กน้อย ผลจากดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลลอริเมทรีชี้ให้เห็นว่าไม่สามารถหาค่าเอนทัลปีของเจลลิตีในเซชันของแป้งเอ็มอาร์เอสได้เนื่องจากไม่ปรากฏพีคของเจลลิตีในเซชัน ค่าความเป็นกรด-ด่างของแป้งเอ็มอาร์เอสที่ละลายน้ำได้อยู่ในช่วง 6.8-7.6 ความใสของแป้งเปียกของแป้งเอ็มอาร์เอสที่ละลายน้ำได้นั้นมีค่ามากกว่าแป้งดิบ การพองตัวของแป้งเอ็มอาร์เอสมีค่าลดลงเมื่อปริมาณของอีซีเอชเพิ่มขึ้น แป้งเอ็มอาร์เอส-เอ็ม-03 แสดงค่าการพองตัวสูงที่สุด ซึ่งมีค่ามากเป็น 19 เท่าของแป้งดิบ 4 และ 2 เท่าของสารช่วยแตกตัวยิ่งยวดทางการค้าสองตัวได้แก่ ครอสคาเมลโลสโซเดียม และ โซเดียมสตาร์ชไกลโคเลต ตามลำดับ การดูดซึมน้ำของแป้งเอ็มอาร์เอสเพิ่มขึ้นเมื่อระดับการเชื่อมขวางเพิ่มขึ้นในระยะต้น แต่ค่าการดูดซึมน้ำค่อยๆลดลงเมื่อระดับการเชื่อมขวางเพิ่มขึ้นต่อไปอีก (มากกว่าระดับ 3 และ 1 สำหรับแป้งเอ็มอาร์เอส-เอ็มและแป้งเอ็มอาร์เอส-ไอ ตามลำดับ) แป้งเอ็มอาร์เอส-ไอ-03 มีค่าการดูดซึมน้ำมากที่สุดโดยมีค่าเป็น 11.5, 2.6 และ 1.6 เท่าของแป้งดิบ ครอสคาเมลโลสโซเดียม และ โซเดียมสตาร์ชไกลโคเลตตามลำดับ

แป้งเอ็มอาร์เอสที่สามารถพองตัวได้ในน้ำ ถูกคัดเลือกเพื่อนำมาประเมินศักยภาพทางเภสัชกรรม ในการเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด โดยใช้แอลไพรินเป็นยาต้นแบบในการศึกษา เติร์มยาเม็ด (712.60 มิลลิกรัม) โดยวิธีการตอกโดยตรง ที่ประกอบด้วยตัวยาแอลไพริน 500 มิลลิกรัม และแป้งเอ็มอาร์เอสต่างชนิดและความเข้มข้น (2-6%) โดยใช้ซิลิซิไฟด์ไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส เป็นสารช่วยเติมเต็ม และยาเม็ดซิลิซิไฟด์ไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส (705.71 มิลลิกรัม) ที่ประกอบด้วยสารช่วยแตกตัวต่างชนิด นำไปทดสอบหาค่าเวลาการแตกตัว ค่าเวลาการเปียก และค่าอัตราการดูดซึมน้ำ ผลจากการทดลองพบว่าแป้งเอ็มอาร์เอสทุกสภาวะที่ได้รับการเลือกมาทดสอบ มีศักยภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดขกเว้นแป้งเอ็มอาร์เอส-เอ็ม-03 ยาเม็ดที่ใช้แป้งเอ็มอาร์เอส-ไอ-03 ให้ผลของค่าระยะเวลาการแตกตัว และค่าระยะเวลาการเปียกน้อยที่สุด ค่าระยะเวลาการแตกตัวของเอ็มอาร์เอส-ไอ-03 ยังมีค่าน้อยกว่าของแป้งดิบอาร์เอส ครอสคาเมลโลสโซเดียม และ โซเดียมสตาร์ชไกลโคเลตเป็น 3.2, 1.6 และ 1.7 เท่า ตามลำดับ