

การพัฒนาสารช่วยแตกกระจายตัวประสิทธิภาพสูงจากแป้งมันสำปะหลัง

นาวาอากาศเอก ทวีศักดิ์ เทรฐยา



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตร์ ดุษฎีบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-632-681-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**DEVELOPMENT OF SUPER DISINTEGRANT
FROM TAPIOCA STARCH**

GROUP CAPTAIN THAVISAK TERUYA

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Doctor of Philosophy

Program of Pharmaceutics

Graduate School

Chulalongkorn University

1995

ISBN 974-632-681-3

Thesis Title Development of Super Disintegrant from Tapioca Starch
By Gr. Capt. Thavisak Teruya
Department Pharmacy and Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.
Thesis Co-Advisor Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.
 Associate Professor Garnpimol C.Rittidej, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Doctor's Degree.

Santi Thoongsuwan
.....Dean of Graduate School

(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

Duangchit Panomvana
.....Chairman

(Associate Professor Duangchit Panomvana, Ph.D.)

P. Kulvanich
.....Thesis Advisor

(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

Sunibhond Pummangura
.....Thesis Co-Advisor

(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

Tiamraj
.....Member

(Tongpaan Tiamraj, Ph.D.)

Panida Vayumhasuwan
.....Member

(Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ทวีศักดิ์ เทรฐยา, น.อ. : การพัฒนาสารช่วยแตกกระจายตัวประสิทธิภาพสูงจากแป้งมัน
สำปะหลัง (DEVELOPMENT OF SUPER DISINTEGRANT FROM TAPIOCA
STARCH) อ. ที่ปรึกษา ผศ.ดร. พงษ์ กุลวานิช, 226 หน้า. ISBN 974-632-681-3
รศ.ดร. สุนิพนธ์ ภูมิมางกูร

การพัฒนาแป้งคัดแปรจากแป้งมันสำปะหลังธรรมชาติ เพื่อใช้เป็นสารช่วยแตกกระจายตัว
ประสิทธิภาพสูงด้วยวิธีทางเคมี โดยใช้ปฏิกิริยาแทนที่ด้วยหมู่คาร์บอกซีเมทิล และปฏิกิริยาเชื่อมขวาง
ด้วยฟอสเฟต ศึกษาปรับระดับการแทนที่ และเชื่อมขวางให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมเพื่อให้ได้แป้งมันสำปะหลัง
คัดแปรที่มีคุณสมบัติเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวที่ดีที่สุด ทำการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพ ซึ่งเป็น
คุณสมบัติพื้นฐาน สำหรับสารช่วยแตกกระจายตัว เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เช่น
Explotab และ primojel ทั้งนี้ได้ทดสอบคุณสมบัติของผงแป้งมันสำปะหลังคัดแปรครั้งนี้ คือ water
uptake, bulk swelling, hydration capacity, sedimentation volume, cold water
soluble fraction และ viscosity และทำการศึกษาประเมินประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยแตก
กระจายตัวในยาเม็ดที่มีคุณสมบัติทั้งที่ละลายน้ำ ไม่ละลายน้ำ และไม่ชอบน้ำ

ศึกษาอิทธิพลของตัวแปร ในกระบวนการผลิตยาเม็ดที่อาจมีผลต่อคุณสมบัติการช่วยแตก
กระจายตัวของแป้งมันสำปะหลังคัดแปร อาทิเช่น วิธีการเติมสารช่วยแตกกระจายตัวในสูตรตำรับ
ชนิดของตัวทำละลายที่ใช้ในการเตรียมยาเม็ด แรงตอกอัด สภาพการเก็บผงแป้งมันสำปะหลังคัดแปร
ก่อนนำมาใช้ การแตกตัวของยาเม็ดที่ใช้แป้งมันสำปะหลังคัดแปรเป็นสารช่วยแตกกระจายตัว เมื่อเก็บไว้
ในช่วงเวลาหนึ่ง

ผลจากการศึกษาพบว่า แป้งมันสำปะหลัง คัดแปรที่ได้พัฒนาขึ้นนี้มีประสิทธิภาพเป็นสารช่วย
แตกกระจายตัว จัดอยู่ในประเภทสารช่วยแตกกระจายตัวประสิทธิภาพสูง (Super disintegrant)
แม้ว่าคุณสมบัติพื้นฐานทางกายภาพจะมีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์แป้งที่มีจำหน่าย คุณสมบัติที่แตกต่าง
ขึ้นอยู่กับ กระบวนการ และสภาวะ ขณะทำการเตรียมแป้งคัดแปรนี้ และคุณสมบัติตามธรรมชาติ
ของแป้งซึ่งเป็นต่าง ชนิดกัน

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม-เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2538

ลายมือชื่อนิสิต *SO See*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *Dr. A.*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม *Phum Oy*

#C 375385 : MAJOR PHARMACEUTICS

KEY WORD: SUPER DISINTEGRANT/MODIFIED TAPIOCA STARCH/PHYSICO-CHEMICAL
PROPERTIES

THAVISAK TERUYA, GR. CAPT. : DEVELOPMENT OF SUPER DISINTEGRANT
FROM TAPIOCA STARCH. THESIS ADVISOR : ASSIST. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D.
226 pp. ISBN 974-632-681-3 : ASSO. PROF. SUNIBHOND PUMMANGURA,
Ph.D.

Modified starch derived from native tapioca starch was developed for the purpose of employing as a powerful disintegrant by chemical modification via carboxymethyl substitution and crosslinking by means of phosphate bridge. To establish the utmost disintegrant efficiency of modified tapioca starch (MTS) developed, degree of substitution and crosslinking of MTS have been optimized. Fundamental physical properties commonly related to disintegrant efficiency have been evaluated in comparison to commercial modified starch products, Explotab and Primojel. The bulk MTS powder was tested for water uptake, bulk swelling, hydration capacity, sedimentation volume, cold water soluble fraction and viscosity. The disintegrating action was evaluated in various tablet systems possessing water soluble, water insoluble and hydrophobic property, in order to demonstrate its effectiveness.

Influence of process variables in tablet manufacture on its disintegrant property were examined : methods of disintegrant incorporation in formulation, type of granulating solvent, compression force during tableting, bulk disintegrant powder storage conditions and disintegrating property of tablet containing MTS after aging.

MTS developed has shown to have very acceptable properties to be used as highly effective disintegrant which could be categorized in the class of the so-called super disintegrant. Though the fundamental properties of the MTS are different from other existing products. The difference in such properties was certainly dependent on the process and conditions of modification and inherent property of the starting starch material used.

ภาควิชา..... เกษษัตรากรรม-เกษตรกรรม

สาขาวิชา..... เกษษตรกรรม

ปีการศึกษา..... 2538

ลายมือชื่อนิสิต..... *PO Teruya*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *POJ*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... *Sunibhond Pummangura*



ACKNOWLEDGMENTS

I would like to express my deepest appreciation and sincere gratitude to my advisor, Assistant Professor Dr. Poj Kulvanich, Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his excellent supervision, interest, correction, meaningful guidance and encouragement throughout this study.

I am very grateful of my co-advisor, Associate Professor Dr. Sunibhond Pummangura, Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his valuable advice, supervision, comment and helpful suggestion for this research.

I wish to express my sincere gratitude to my co-advisor, Associate Professor Dr. Gampimol C. Rittidej, Department of Manufacturing Pharmacy Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for her helpful advice, guidance and encouragement throughout this study.

My special thanks is to Thai Wah Co.Ltd., for kindly supporting of Tapioca Starch in this experiment.

I am indebted to Royal Thai Air Force, for granting financial support to fulfill this investigation.

Finally, I gratefully acknowledge the help and encouragement received from scores of individual, too numerous to mention by name.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	IV
ABSTRACT (ENGLISH).....	V
ACKNOWLEDGEMENTS.....	VI
LIST OF TABLES.....	IX
LIST OF FIGURES.....	XI
ABBREVIATIONS.....	XVII
CHAPTER	
I GENERAL INTRODUCTION.....	1
II GENERAL BACKGROUND.....	6
III PRELIMINARY INVESTIGATION ON DISINTEGRATING PROPERTIES OF CARBOXYMETHYL STARCH FROM VARIOUS NATIVE STARCHES.....	15
IV FACTORS INFLUENCING PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF CARBOXYMETHYL TAPIOCA STARCH.....	35
V EFFECT OF VARIATION OF MOLECULAR STRUCTURE ON PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF MODIFIED TAPIOCA STARCH.....	64
VI COMPARATIVE STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF MODIFIED TAPIOCA STARCH.....	106
VII EVALUATION OF MODIFIED TAPIOCA STARCH AS TABLET DISINTEGRANT IN PARACETAMOL TABLETS.....	151

	Page
VIII	EFFECT OF AGING ON DISINTEGRATING
	EFFICIENCY OF MODIFIED TAPIOCA
	STARCH..... 167
IX	CONCLUSIONS..... 183
	REFERENCES..... 186
	APPENDICES..... 197
	VITA..... 226

LIST OF TABLES

Table	Page
1. Chemical Composition of Starch Granules.....	2
2. Amount of Amylose and Amylopectin and Their Degree of Polymerization in Starches.....	3
3. Disintegration Times of Dicalcium Phosphate Tablets Containing Various Disintegrants.....	25
4. Disintegration Times of Lactose Tablets Containing Various Disintegrants.....	27
5. Disintegration Times of Erythromycin Stearate Tablets Containing Various Disintegrants.....	29
6. Specification of Experimental Tapioca Starch.....	48
7. Degree of Substitutions (DS) of Carboxymethyl Tapioca Starch (CMTS).....	49
8. Sodium Chloride Contents of CMTS.....	51
9. Water uptake of CMTS.....	52
10. Viscosities of CMTS.....	61
11. Some Physical Properties of CMTS.....	62
12. Chemical Modification of Modified Tapioca Starch Studies.....	69
13. Degree of Substitutions of Synthesized CMTS.....	74
14. Phosphate Contents of Native Tapioca Starch before and after Modification in Comparison to Modified Potato Starches.....	78
15. Effect of Substitutions and Crosslinkings on Physical Properties of MTS.....	82

Tables	Page
16. Disintegration Times of Dicalcium Phosphate Tablets Containing 4% Various MTS as Disintegrant.....	97
17. Disintegration Times of Lactose Tablets Containing 4% Various MTS as Disintegrant.....	99
18. Specification of Carboxymethyl Starch (Sodium Starch Glycolate).....	115
19. Rates and Extents of Water Uptake of Various Disintegrant Powders.....	117
20. Bulk Density, Tapped Density and Compressibility of Various Disintegrants.....	138
21. Hardness of Paracetamol Tablets Containing 4% Various Disintegrant, after Aging.....	170
22. Disintegration Time and Hardness of Paracetamol Tablets after Aging Disintegrant Powder.....	175

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Glucose Unit.....	7
2. Starch Amylose.....	7
3. Starch Amylopectin.....	7
4. Scanning Electron Micrograph of Corn Starch.....	17
5. Scanning Electron Micrograph of Rice Starch.....	17
6. Scanning Electron Micrograph of Glutinous Rice Starch.....	18
7. Scanning Electron Micrograph of Wheat Starch.....	18
8. Scanning Electron Micrograph of Arrow Root Starch.....	19
9. Scanning Electron Micrograph of Tapioca Starch.....	19
10. Dissolution Profiles of Erythromycin Stearate Tablets Containing 4% Various Native Starches as Disintegrant.....	30
11. Dissolution Profiles of Erythromycin Stearate Tablets Containing 4% Various Carboxymethyl Starches as Disintegrant.....	31
12. Dissolution Profiles of Erythromycin Stearate Tablets Containing 4% Various Disintegrants.....	32
13. Comparative Dissolution Profiles of Erythromycin Stearate Tablets Containing 4% Native Tapioca Starch and 4% Carboxymethyl Tapioca Starch as Disintegrant.....	34

Figure	Page
14. Apparatus for Determination of water uptake of Disintegrant Powders.....	44
15. Apparatus for Determination of water uptake of Tablets.....	44
16. Normal Probability of the Estimated Effect for Degree of Substitutions.....	50
17. Bulk Swelling of CMTS.....	54
18. Sedimentation Volumes of CMTS in water.....	55
19. Sedimentation Volumes of CMTS in 0.1N Hcl.....	57
20. Hydration Capacity of CMTS.....	58
21. Cold Water Soluble Fractions of CMTS.....	60
22. Infrared Spectrum of Prepared CMTS.....	73
23. Infrared Spectrum of Carboxymethyl Tapioca Starch.....	75
24. Infrared Spectrum of Tapioca Starch Phosphate.....	77
25. Phosphate Contents of Crosslinked Carboxymethyl Starches.....	79
26. Sodium Chloride Contents of Modified Tapioca Starches.....	80
27. Effect of Degree of Substitution on water Uptake of Tapioca Starch.....	83
28. Effect of Crosslinking on Water Uptake of Tapioca Starch.....	84
29. Effect of Substitution and Crosslinking on water Uptake of Tapioca Starch.....	86

Figure	Page
30. Effect of Substitutions and Crosslinkings on water Uptake of MTS (Surface Plot).....	87
31. Effect of Substitutions and Crosslinkings on water Uptake of MTS (Radar plot).....	88
32. Bulk Swelling of MTS.....	90
33. Effect of Substitutions and Crosslinkings on Bulk Swelling of MTS (Surface Plot).....	91
34. Effect of Substitutions and Crosslinking on Bulk Swelling of MTS (Radar Plot).....	92
35. Hydration Capacity of MTS.....	93
36. Sedimentation Volume of MTS.....	94
37. Cold Water Soluble Fraction of MTS.....	95
38. Viscosity of MTS.....	96
39. Disintegration Time of Dicalcium Phosphate Tablets Containing 4% Various MTS as Disintegrant.....	98
40. Disintegration Time of Lactose Tablets Containing 4% Various Disintegrant.....	100
41. Effect of Substitutions and Crosslinkings of MTS on Disintegration Times of Dicalcium Phosphate Tablets (Surface Plot).....	101

Figure	Page
42. Effect of Substitutions and Crosslinkings of MTS on Disintegration Times of Dicalcium Phosphate Tablets (Radar Plot).....	102
43. Water Uptake of Various Disintegrant Powders.....	116
44. Water Uptake of Dicalcium Phosphate Tablets Containing 4% Various Disintegrants.....	118
45. Water Uptake of Lactose Tablets Containing 4% Various Disintegrants.....	120
46. Bulk Swelling of Various Modified Starches.....	121
47. Swelling Characteristics of Tapioca Starch.....	123
48.a,b Swelling Characteristic of Modified Tapioca Starch (MTS).....	124
49. Photograph Showed Swelling of Modified Tapioca Starch (Side View).....	126
50. Swelling Characteristics of Primojel ^R	128
51. Photograph Showed Swelling Characteristic of Primojel ^R (Side View).....	129
52. Swelling Characteristics of Explotab ^R	130
53. Photograph Showed Swelling Characteristics of Explotab ^R (Side View).....	131
54. Sedimentation Volume of Various Modified Starches.....	132
55. Hydration Capacity of Various Modified Starches.....	133

Figure	Page
56. Cold Water Soluble Fraction of Various Modified Starches.....	134
57. Viscosity of Various Modified Starches.....	136
58. Sorption Isotherm of Various Modified Starches.....	137
59. Disintegration Times of Dicalcium Phosphate Tablets Containing 4% Various Modified Starches as Disintegrant.....	139
60. Photograph of Disintegrating Characteristics of Dicalcium Phosphate Tablets.....	140
61. Photograph of Disintegration of Dicalcium Phosphate Tablets Using Tapioca Starch as Disintegrant.....	141
62. Photograph of Disintegration of Dicalcium Phosphate Tablets Using Different Disintegrants.....	142
63. Disintegration Times of Lactose Tablets Containing 4% Various Disintegrant.....	144
64. Effect of MTS Concentration on Disintegration Times of Erythromycin Stearate Tablets.....	146
65. Disintegration Times of Erythromycin Stearate Tablets Using 8% Various Disintegrants.....	147
66. Effect of Particle Sizes on DT. of Erythromycin Stearate Tablets using 8% MTS as Disintegrants.....	150
67. Disintegration Time of Paracetamol Tablets Containing Various Disintegrants.....	160
68. Dissolution Profiles of Paracetamol Tablets Containing 4% Various Disintegrants.....	161
69. Effect of Compression Forces on Hardness of Paracetamol Tablets.....	163

Figure	Page
70. Effect of Compression Forces on DT. of Paracetamol Tablets.....	164
71. Effect of Incorporating Methods of MTS. on DT. of Paracetamol Tablets.....	165
72. Disintegration Time of Paracetamol Tablets after Storage at Various Time Intervals (52.0% RH).....	172
73. Disintegration Time of Paracetamol Tablets after Storage at Various Time Intervals (71.3% RH).....	173
74. Dissolution Profile of Paracetamol Tablets Containing 4% MTS as Disintegrant, after Aging (52.0% RH).....	176
75. Dissolution Profile of Paracetamol Tablets Containing 4% MTS as Disintegrant, after Aging (71.3% RH).....	177
76. Dissolution Profile of Paracetamol Tablets Containing 4% Various Disintegrants, after Aging for 12 weeks (52.0% RH).....	178
77. Dissolution Profile of Paracetamol Tablets Containing 4% Various Disintegrants, after Aging for 12 weeks (71.3% RH).....	179
78. Dissolution Profile of Paracetamol Tablets Containing 4% MTS Powder after Aging at Various Time Intervals (52.0% RH).....	181
79. Dissolution Profile of Paracetamol Tablets Containing 4% Powder after Aging at Various Time Intervals (71.3% RH).....	182

ABBREVIATIONS

BS	= Bulk Swelling
cps	= Centipoise
CM	= Carboxymethyl
CMS	= Carboxymethyl Starch
CMTS	= Carboxymethyl Tapioca Starch
CWS	= Cold Water Soluble Fraction
DC	= Degree of Crosslinking
DS	= Degree of Substitution
DT	= Disintegration Time
HC	= Hydration Capacity
kp	= Kilopound
Min	= Minute
MTS	= Modified Tapioca Starch
PVP-XL	= Polyplasdone ^R XL
RH	= Relative Humidity
rpm	= Round per Minute
Sec	= Second
SV	= Sedimentation Volume
Vis	= Viscosity
WU	= Water Uptake