ผลของตัวแปรจากกระบวนการคีอะเซททิลเลชันของไคตินต่อคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ไคโตแซนที่สัมพันธ์กับคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวในยาเม็ด

นางสาว ศิวาพร ใจยงค์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2536

ISBN 974-538-364-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

018971
i17125133

Effects of Deacetylation Variables of Chitin on Characteristics of Chitosan Products in Relation to Tablet-Disintegrating Properties

Miss. Siwaphorn Jaiyongka

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
1993

ISBN 974-538-364-9

Thesis Title	Effects of Deacetylation Variables of Chitin on Characteristics of Chitosan Products in Relation to Tablet - Disintegrating Properties
By	Miss. Siwaphorn Jaiyongka
Department	Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Poj Kulvanich, Ph.D.
Thesis Co-Advisor	Sunibhond Pummangura, Ph.D.

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

.....Dean of Graduate School
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committe

.....Chairman
(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

.....Thesis Advisor
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

.....Thesis Co-Advisor
(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

.....Member
(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

ศิวาพร ใจยงค์ : ผลของตัวแปรจากกระบวนการดีอะเซททิลเลชันของไคตินต่อคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ไคโตแซนที่สัมพันธ์กับคุณสมบัติการเป็นช่วยแตกกระจายตัวในยาเม็ด (EFFECTS OF DEACETYLATION VARIABLES OF CHITIN ON CHARACTERISTICS OF CHITOSAN PRODUCTS IN RELATION TO TABLET-DISINTEGRATING PROPERTIES) อ. ที่ปรึกษา : ผศ.ดร. พจน์ กุลวานิช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ดร. สุนิพนธ์ ภุมมางกูร, 146 หน้า
ISBN 974-538-364-9

การผลิตไคโตแซนที่มีระดับดีอะเซททิลเลชันระหว่าง 67-80% จากไคติน โดยใช้สภาวะของกระบวนการดีอะเซททิลเลชันต่าง ๆ กัน เพื่อนำมาศึกษาคุณสมบัติที่สัมพันธ์กับการเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวในยาเม็ด (ความสามารถในการดูดน้ำ ความสามารถในการพองตัว และอัตราเร็วในการดูดน้ำ) ตัวแปรในกระบวนการดีอะเซททิลเลชันคือ ระยะเวลาของปฏิกิริยา อุณหภูมิ และสภาวะของบรรยากาศ ไคโตแซน-ที่เตรียมขึ้นที่อุณหภูมิต่ำและภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนมีน้ำหนักโมเลกุลสูง แต่ถ้าระยะเวลาในการทำปฏิกิริยาเพิ่มขึ้น ระดับดีอะเซททิลเลชันของไคโตแซนจะสูงขึ้นแต่น้ำหนักโมเลกุลลดลง

พบว่าระดับดีอะเซททิลเลชันและน้ำหนักโมเลกุลของไคโตแซนไม่มีผลต่อคุณสมบัติที่สัมพันธ์กับการเป็นสารช่วยแตกกระจายตัว นอกจากนี้พบว่า เวลาในการทำปฏิกิริยาและสภาวะบรรยากาศไม่ใช่ปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติดังกล่าว อุณหภูมิระหว่างกระบวนการดีอะเซททิลเลชันเท่านั้นจะมีผลต่อคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ไคโตแซน เมื่อใช้อุณหภูมิต่ำ(อุณหภูมิห้อง)ไคโตแซนที่ได้จะมีความสามารถในการดูดน้ำและความสามารถในการพองตัวสูงกว่าเมื่อใช้อุณหภูมิสูง (110 °C) และยังมีอัตราเร็วในการดูดน้ำช้ากว่าอีกด้วย

ผลการศึกษาการเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวของไคตินและไคโตแซนในยาเม็ดพาราเซทตามอลในน้ำและในกรดไฮโดรคลอริก (0.1 นอร์มอล) พบว่าเวลาในการแตกกระจายตัวในน้ำไม่แตกต่างกัน คุณสมบัติการช่วยแตกกระจายตัวของไคตินในน้ำและในกรดไม่แตกต่างกัน ส่วนยาเม็ดพาราเซทตามอลที่มีไคโตแซนเป็นองค์ประกอบมีเวลาในการแตกกระจายตัวในกรดนานกว่าในน้ำ นอกจากนี้พบว่าเมื่อระดับดีอะเซททิลเลชันของไคโตแซนสูงขึ้น เวลาในการแตกกระจายตัวในกรดจะนานขึ้น

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา - ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2536 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

C475067 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: CHITIN/CHITOSAN/DEACETYLATION/DISINTEGRATION/PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

SIWAPHORN JAIYONGKA : EFFECTS OF DEACETYLATION VARIABLES OF CHITIN ON CHARACTERISTICS OF CHITOSAN PRODUCTS IN RELATION TO TABLET-DISINTEGRATING PROPERTIES. THESIS ADVISOR: ASSIST.PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSOC.PROF. SUNIBHOND PUMMANGURA, Ph.D., 146 pp., ISBN 974-538-364-9

Chitin was deacetylated by different conditions to produce chitosans having different degree of deacetylation and their physical properties in relation to tablet-disintegrating properties (hydration capacity, swelling capacity, and rate of water uptake) were investigated. The variables in the deacetylation process included : reaction time, temperature, and atmospheric condition. Chitosans obtained had the degree of deacetylation ranged from 67 to 80%. To produce high molecular weight chitosan, the deacetylation should be carried out at low temperature under nitrogen atmosphere. When the reaction time increased, the degree of deacetylation of chitosan products increased but the molecular weight decreased.

Both degree of deacetylation and molecular weight of chitosans did not apparently affect their physical properties observed. The reaction time and atmospheric condition were not also influencing-factors on these physical properties. Only the reaction temperature affected the characteristics of chitosan products. Chitosan deacetylated at low temperature (room temperature) exhibited higher hydration and swelling capacity, and the slower rate of water uptake than those prepared at high temperature (110 C).

Paracetamol tablets containing chitin or chitosan were produced. Their disintegration times were determined both in water and in 0.1 N.HCl. No significant difference was observed when disintegration time was evaluated in water. Disintegration times of tablets containing chitin in water and in 0.1 N. HCl were not different, whereas disintegration times of tablets containing chitosan in 0.1 N. HCl were longer than those in water. Moreover, the higher the degree of deacetylation, the longer the disintegration time.

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา - ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2536 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

Acknowledgements

I would like to express my deepest appreciation and grateful thanks to my advisor, Assistant Professor Dr. Poj Kulvanich for his helpful advices, attention, encouragement throughout this study and for helping me deal with the problem that awaits all researchers.

My special thanks go to my co-advisor, Associate Professor Dr. Sunibhond Pummangura, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, for his valuable suggestion and data interpretation in all instrumental analysis.

Sincere thanks and appreciate are expressed to Associate Professor Dr. Garnpimol C. Ritthidej, Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, for her valuable guidance and suggestion.

I would also like to thanks Assistant Professor Dr. Vanna Tulyaphan and Dr. Pasawadee Tradipasena, Department of Food Technology, Faculty of Science, Chulalongkorn University, for advices and suggestion in deacetylation of chitin and molecular weight determination.

I am indebted to Graduate School, Chulalongkorn University, for granting partial financial support to fulfill this research.

The special acknowledgement is given to every lecturers, classmates and personnels in the Department of Manufacturing Pharmacy for their assistance and encouragement.

Constantly, rather than finally, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my parents not only for financial support but for their endless love, care, understanding, and encouragement as well.

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Contents

page

Abstract (Thai) iv

Abstract (English) v

Acknowledgements vi

List of Tables viii

List of Figures ix

Chapter

I General Background 1

II Experimental 35

III Results 48

IV Discussion and Conclusions 86

References 104

Appendices 114

Vitae 146

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

Table page

1 Characteristics composition of chitinaceous wastes..... 5

2 Some specifications for chitin and chitosan.....19

3 Main applications for chitin, chitosan and their derivatives.....24

4 The composition of paracetamol tablet formulation 46

5 Degree of deacetylation of chitosan products from various methods and reaction times.....48

6 Mass spectra and associated ion fragments 53

7 DTA peak temperature of chitin and chitosans.....55

8 Viscosity values of 1% (w/v) chitosan in 2% Acetic acid.....56

9 Particle size distribution of chitin and chitosans.....60

10 True density of chitin and chitosans.....60

11 Percentage of moisture content of chitin and chitosans.....61

12 Physical properties of paracetamol tablets containing various disintegrants at 3 % concentration at different compression pressure...73

13 Physical properties of paracetamol tablets containing various disintegrants at 5 % concentration at different compression pressure...74

14 Physical properties of paracetamol tablets containing various disintegrants at 10 % concentration at different compression pressure..75

15 Physical properties of paracetamol tablets containing various disintegrants at 5 % concentration at different compression pressure (Disintegration time was determined by using 0.1 N. HCl as disintegrating medium.).....76

16 Peak-height ratio of the first to the second peak from x-ray diffractograms of chitin and various chitosans.....97

List of Figures

Figure		page
1	N-Acetyl-D-glucosamine repeating unit	7
2	D-Glucosamine repeating unit	7
3	Diagramatic representation of apparatus for determination of water uptake of disintegrants	44
4	Infrared spectra of chitin and chitosans produced by method A	50
5	Infrared spectra of chitosans produced by method B and C	51
6	DTA curve of chitin	54
7	Photomicrograph of chitin	57
8	Photomicrograph of CTS3A	57
9	Photomicrograph of CTS3.5A	57
10	Photomicrograph of CTS7A	57
11	Photomicrograph of CTS73A	58
12	Photomicrograph of CTS2.5N	58
13	Photomicrograph of CTS3N	58
14	Photomicrograph of CTS7N	58
15	Photomicrograph of CTS60N	58
16	Histograms for the particle size distribution of chitin and chitosans	59
17	Hydration capacity of chitin and chitosans	62
18	Swelling volume and swelling capacity of chitin and chitosans	63
19	Volume of water uptake of chitin and chitosan at various time intervals within 30 minutes	65

Figure page

20 Volume of water uptake of chitin and chitosan at various time intervals within the first 3 minutes 66
21 Rate of water uptake of chitin and chitosan at various time intervals within 30 minutes 67
22 Rate of water uptake of chitin and chitosan at various time intervals within the first 3 minutes 68
23 X-ray diffractograms of chitin and chitosans produced by method A. 70
24 X-ray diffractograms of chitosans produced by method B and C .. 71
25 Pressure-hardness profile of paracetamol tablets containing 3 % disintegrants 77
26 Pressure-hardness profile of paracetamol tablets containing 5 % disintegrants 78
27 Pressure-hardness profile of paracetamol tablets containing 10 % disintegrants 78
28 Pressure-hardness profile of paracetamol tablets containing 5 % disintegrants that disintegration time evaluated in 0.1 N. HCl. 79
29 Disintegration time of paracetamol tablets containing 3 % disintegrants at various pressure and hardness 81
30 Disintegration time of paracetamol tablets containing 5 % disintegrants at various pressure and hardness 82
31 Disintegration time of paracetamol tablets containing 10 % disintegrants at various pressure and hardness 83
32 Disintegration time of paracetamol tablets containing 5 % disintegrants at various pressure and hardness (Disintegration time was evaluated in 0.1 N. HCl 84

Figure

page

33 X-ray diffractograms of chitins from crab shell and tendon and *Loligo* pen. 94

34 Infrared spectrum of chitin from crab shell that exhibited inter-molecular hydrogen bonding. 96

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย