การประยุกต์แป้งมาทดแทนเจละตินบางส่วนในการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยวิธีจุ่มด้วยแบบพิมพ์

นายสมศักดิ์ วงศ์ภูมิชัย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-2078-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPLICATION OF STARCH AS PARTIAL SUBSTITUTE FOR GELATIN IN THE PRODUCTION OF HARD CAPSULE SHELL BY DIP MOULDING METHOD

Mr. Somsak Wongpoomchai

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Pharmacy
Department of Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Science
Chulalongkorn University
Academic Year 2004
ISBN 974-53-2078-1

Thesis Title	Application of starch as partial substitute for gelatin in the production of hard capsule shell by dip moulding method
By	Mr. Somsak Wongpoomchai
Field of Study	Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Sasitorn Kittivoravitkul, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

..... Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman

(Associate Professor Porntip Nimmannitya, M.Sc. in Pharm.)

..... Thesis Advisor

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

..... Thesis Co-advisor

(Sasitorn Kittivoravitkul, Ph.D.)

..... Member

(Associate Professor Siriporn Damrongsakkul, Ph.D.)

..... Member

(Vipaporn Panapisal, Ph.D.)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สมศักดิ์ วงศ์ภูมิชัย : การประยุกต์แป้งมาทดแทนเจละตินบางส่วนในการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยวิธีจุ่มด้วยแบบพิมพ์ (APPLICATION OF STARCH AS PARTIAL SUBSTITUTE FOR GELATIN IN THE PRODUCTION OF HARD CAPSULE SHELL BY DIP MOULDING METHOD)
อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. พจน์ กุลวานิช, อ. ที่ปรึกษาร่วม : อาจารย์ ดร. ศศิธร กิตติวรวิทย์กุล, 137 หน้า. ISBN 974-53-2078-1.

เจละตินเป็นวัตถุดิบหลักในอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลเจละตินชนิดแข็ง ซึ่งต้องนำสั่งเข้าจากต่างประเทศ ผู้ผลิตสามารถลดต้นทุนการผลิตได้ โดยนำแป้งมาทดแทนเจละตินบางส่วน เพราะแป้งในประเทศไทยมีราคาถูกกว่าและใช้กันอย่างกว้างขวาง การศึกษาครั้งนี้ได้ทำขึ้นเพื่อหาชนิดของแป้งที่เหมาะสมในการทดแทนเจละ-ตินมากที่สุด และหาปริมาณสารเพิ่มความยืดหยุ่นและสารโซเดียมลอลิลซัลเฟต ที่เหมาะสมที่สุดกับกระบวนการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่จุ่มด้วยแบบพิมพ์ การคัดเลือกสูตรฟิล์มและแคปซูลชนิดแข็งที่เหมาะสมที่สุดได้ใช้การดูลักษณะภายนอก สมบัติทางกายภาพ เช่น การทนความเค้นสูงสุด และระยะยืด ความหนืดของสารผสม น้ำหนัก ความหนา และความชื้นของฟิล์มและแคปซูล การศึกษาครั้งนี้ใช้แป้ง 8 ชนิดได้แก่ แป้งข้าวเจ้า แป้งข้าวเหนียว แป้งมันสำปะหลัง แป้งพรีเจละติไนซ์ของแป้งข้าวเจ้า(อิลาเจล) แป้งพรีเจละติไนซ์ของแป้งมันสำปะหลัง(แอลฟาสตาร์ช) แป้งอิลาสติเจล 1000เจ แป้งอิลาสติเจล 2000ซี และแป้งอิลาสติเจล 3000เอ็ม ซึ่งเป็นตัวแทนแป้ง 3 กลุ่ม คือกลุ่มแป้งดิบ กลุ่มแป้งดัดแปรทางกายภาพ และกลุ่มแป้งดัดแปรโดยวิธีอื่น ได้ถูกใช้เพื่อคัดเลือก 3 สูตรที่เหมาะสมตามเกณฑ์คุณสมบัติที่กำหนด ซึ่งได้แก่ 1. แป้งอิลาสติเจล 2000ซี ทดแทนร้อยละ 35 ของน้ำหนักเจละตินที่ผสมโซเดียมลอลิลซัลเฟตปริมาณร้อยละ 0.1 ของน้ำหนักของแข็งในสูตร 2. แป้งพรีเจละติไนซ์ของแป้งข้าวเจ้า(อิลาเจล) ผสมกลีเซอรีนร้อยละ 1 ของน้ำหนักและผสมโซเดียมลอลิลซัลเฟตร้อยละ 0.1 ของน้ำหนักของแข็งในสูตร 3. แป้งอิลาสติเจล 3000เอ็ม ผสมกลีเซอรีนร้อยละ 2 ของน้ำหนัก แคปซูลที่ได้จากทั้ง 3 สูตรเมื่อเทียบกับแคปซูลเจละตินที่มีจำหน่ายจะมีลักษณะขาวขุ่นกว่าเล็กน้อย แต่คุณลักษณะอื่นๆเช่น รูปทรง ความยืดหยุ่นและระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวมีค่าใกล้เคียงกับแคปซูลเจละตินที่มีจำน่ายในปัจจุบัน การศึกษาครั้งนี้ใช้ยาไดคลอกซาซิลินเป็นยาต้นแบบในการเปรียบเทียบการละลายของยาที่บรรจุในแคปซูล พบว่ายาที่บรรจุในแคปซูลแป้งผสมเจละตินละลายหมดภายใน 10 นาที ซึ่งผ่านเกณฑ์ของเภสัชตำรับ USP XXV และจากผลการทดลองหาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ พบว่าที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 บรรจุในถุงพอลิเอทิลีนชนิดความหนาแน่นต่ำนาน 3 เดือนยังให้แคปซูลที่มีความคงตัวดี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา	เภสัชกรรม	ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา	เภสัชกรรม	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา	2547	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##4476625333 : MAJOR PHARMACY
KEY WORD : HARD CAPSULE / GELATIN / STARCH

SOMSAK WONGPOOMCHAI : THESIS TITLE. (APPLICATION OF STARCH AS PARTIAL SUBSTITUTE FOR GELATIN IN THE PRODUCTION OF HARD CAPSULE SHELL BY DIP MOULDING METHOD) THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : DOCTOR SASITORN KITTIVORAVITKUL, Ph.D. 137 pp. ISBN 974-53-2078-1.

Starches are extensively produced in Thailand which are also not expensive materials. Gelatin, imported material, has been used widely in hard capsule industries, therefore, the cost of production can be reduced if gelatin is partial substituted by starches. This study is to find out the suitable substituted starches, the maximum amount of substituted starches, the amount of appropriate plasticizer, the percentage of sodium lauryl sulfate (SLS) used to produce hard gelatin capsules by using dipping method. The appropriate starch-gelatin films and capsules were selected by using the appearance, the physical properties such as the maximum stress and extension at break, the viscosity, weight, thickness and the moisture content. Eight starches i.e. rice starch, glutinous rice starch, tapioca starch, fully pregelatinized starch (Eragel®), pregelatinized tapioca starch (Alpha starch®), Elastigel 1000J®, Elastigel 2000C® and Elastigel 3000M®, which represent three groups of starch namely native starch, pregelatinized starch and modified starch were used. Results showed that 35% w/w substitution with Elastigel 2000C® with 0.1% w/w SLS, 25% w/w substitution with Eragel® with 0.1% w/w SLS and 1% w/w glycerin, 20% w/w substitution with Elastigel 3000M® with 2% w/w glycerin were selected as three best formulations. The starch-gelatin hard capsule produced are slightly cloudy but other properties such as shape, flexibility, strength and disintegration time are similar to commercial gelatin capsules. Dicloxacillin was chosen as a model drug to compare the dissolution time between three starch-gelatin capsules and commercial gelatin capsules. It was found that all three starch-gelatin capsules were dissolved completely in 10 minutes which complied to USP XXV monograph. The recommended storage for three starch-gelatin capsules after three months stability test was 30°C, 75% RH inside low density polyethylene bags.

Department	Pharmacy	Student's signature Somsak Wongpoomchai
Field of study	Pharmacy	Advisor's signature
Academic year	2004	Co-advisor's signature

ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, I would like to express my profound gratitude to my advisor, Dr. Sasitorn Kittivoravitkul, for her valuable advice, guidance, understanding, kindness, and encouragement throughout the period of my study.

I am very grateful to Associate Professor Dr. Poj Kulvanich, my co-advisor for his kindness, helpful comments, and attention to my work for giving kind advice and correction of this thesis.

I would like to express my appreciation to Associate Professor Porntip Nimmannitya, chairman of my thesis examination committee and head of the department of pharmacy, as well as other committee members for their valuable suggestions and discussion.

I would like to acknowledge my thanks to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to my thesis work.

I would like to thanks Capsule product Co., Ltd for capsule pins mould and gelatin powder, National Starch and Chemical Company for modified starch (Elastigel 1000J®, Elastigel 2000C®, and Elastigel 3000M®), Thai Wah Public Co., Ltd for Tapioca starch and Alpha starch® and to thanks Siam Beasach Co., Ltd for dicloxacillin drug.

Sincere thanks are also given to all staff members of Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Sciences and Graduated School, Chulalongkorn University for their assistance and great helpful support.

Finally, I would like to express my family for their understanding, encouragment and continued support throughout these years. Special thanks to my friends for their cheerfulness.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

		Page
Thai Abstract		iv
English Abstract		v
Acknowledgements		vi
Contents		vii
List of Tables		ix
List of Figures		xii
List of Abbreviations		xv
Chapter		
I	Introduction	1
	Objectives	3
II	Literature Review	4
	Hard capsule shell compositions	4
	Starch	23
	Manufacturing process of hard gelatin capsule	35
	Packing and storage	37
	Capsule standard	37
	Mechanical and physical properties of polymeric films	40
	Dicloxacillin	47
III	Materials and Methods	48
	Materials	48
	Instruments	49
	Methods	50
	1. Preparation of gelatin/starch-gelatin solutions, films and hard capsules	50
	2. Effects of plasticizers and sodium lauryl sulfate (SLS) on films and hard capsules	52
	3. Evaluations of films and hard capsules properties	55

Page

4. Stability of hard capsules..... 58

IV Results and Discussions..... 59

1. Physical properties of gelatin solutions and gelatin films... 59

2. Starch-gelatin film preparations..... 61

3. Effect of plasticizers on starch-gelatin solutions and films.. 68

4. Stability testing of gelatin and starch-gelatin films..... 76

5. Starch-gelatin hard shell capsules by dipping method..... 86

6. The effect of process aids-sodium lauryl sulfate (SLS)..... 92

7. Disintegration test..... 97

8. Dissolution test 98

9. The stability of starch-gelatin capsule shells..... 103

V Conclusions..... 113

References..... 115

Appendices..... 122

Vita..... 137

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table		Page
2.1	Pharmaceutical colorants, water-soluble dyes (Jones, 2004: 61-77).....	14
2.2	Modification of starch (Rutenberg, 1980).....	28
2.3	Dimensions of hard gelatin capsule.....	39
3.1	Summarized formulation which added SLS 0.1 and 1% w/w of solid content.....	54
4.1	Properties of gelatin solution.....	59
4.2	Properties of obtained gelatin films.....	60
4.3	The viscosity and physical appearance of substituted starch in gelatin solution (starch-gelatin solution).....	62
4.4	Viscosity determination of gelatin solution.....	69
4.5	Viscosity determination of starch-gelatin solution.....	69
4.6	The mechanical properties and moisture content of gelatin containing plasticizers films.....	70
4.7	The appropriate plasticizers for starch-gelatin films.....	75
4.8	Summary of formulations which fall in the selection criteria.....	85
4.9	Weight and thickness of hard capsule shell without plasticizers.....	87
4.10	The weight of starch-gelatin capsule at vary concentration of sorbitol and glycerin.....	90
4.11	The thickness of starch-gelatin capsule wall at vary concentration of sorbitol and glycerin	91
4.12	Viscosity of starch-gelatin solution with varied concentration of SLS...	92
4.13	Gloss starch-gelatin films at varied concentration of sodium lauryl sulfate (SLS).....	93
4.14	Weight and thickness of 35% substituted with Elastigel 2000C® with vary concentration SLS.....	94
4.15	Weight and thickness of 25% substituted with Eragel® and glycerin 1% w/w with vary concentration SLS.....	94

Table		Page
4.16	Weight and thickness of 20% substituted with Elastigel 3000M® and glycerin 2% w/w with vary concentration SLS.....	95
4.17	Disintegration time of gelatin and starch-gelatin formulations.....	97
4.18	Dissolution data of 250 mg dicloxacillin capsule of each type of hard capsule shell.....	100
4.19	Cost comparison between 100% gelatin and starch-gelatin capsules.....	104
4.20	Disintegration time at 30°C, 75% RH and 40°C, 75% RH.....	105
4.21	The cap weight of hard capsule shell which storage at 30 and 40°C, 75% RH.....	106
4.22	The body weight of hard capsule shell which storage at 30 and 40°C, 75% RH.....	107
4.23	The cap thickness wall of hard capsule shell which storage at 30 and 40°C, 75% RH.....	108
4.24	The body thickness wall of hard capsule shell which storage at 30 and 40°C, 75% RH.....	109
4.25	The cap thickness top wall of hard capsule shell which storage at 30 and 40°C, 75% RH.....	110
4.26	The body thickness top wall of hard capsule shell which storage at 30 and 40°C, 75% RH.....	111
4.27	The moisture content of hard capsule shell at 30 and 40°C, 75% RH....	112
A1	Typical calibration curve for determination of dicloxacillin using linear regression[1].....	123
A2	The maximum stress, extension at break and %moisture content of starch-gelatin capsules.....	125
A3	Mechanical properties and moisture contents of Starch-gelatin containing plasticizers films.....	127
A4	Mechanical properties of gelatin film storaged at 40°C, 75% RH.....	129
A5	Mechanical properties of 35% substitution with Elastigel 2000C®.....	130
A6	Mechanical properties of 25% substitution with Eragel®.....	131

Table		Page
A7	Mechanical properties of 20% substitution with Elastigel 3000M®.....	132
A8	Disintegration time of each capsules at initial time.....	133
A9	Disintegration time of each capsules after 1 month	133
A10	Disintegration time of each capsule after 3 months.....	134

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
2.1	Possible paths of collagen conversion to gelatin (King, 1969).....	6
2.2	Schematic representation of the formation of three-dimentional network in gelatin gels (Jones, 1987: 31 – 48).....	9
2.3	Free volume as a result of nonharmonic oscillation and holes. The large circles symbolize the volume of the molecule and the small circles the average oscillation points (Sears, and Darby, 1982: 35-77).....	18
2.4	Stylized concept of plasticization of a resin, explaning antiplasticization and plasticization (Sears, and Darby, 1982: 35-77)....	21
2.5	Starch considered as a condensation polymer of glucose (Rutenberg, 1980).....	24
2.6	Linear and branched starch polymer (Chalmers, 1986).....	24
2.7	Mechanism of starch retrogradation (Rutenberg, 1980).....	26
2.8	Classification of various kinds of modified starches (Jones, 1983).....	29
2.9	The hard gelatin capsule composition.....	38
2.10	A typical load-time profile observed in the tensile testing of free films (Parikn, Porter, and Rohera, 1993).....	42
2.11	Stress-strain curve obtained from a free film of a plasticized polymer (O'Donnell and McGinity, 1997).....	44
2.12	Typical stress/strain curves obtained with polymers (Briston, 1990).....	44
2.13	The mechanism of glossmeter (Briston, 1990: 114-127).....	46
2.14	The gloss degree determines the selection of illumination and reflection angles.....	46
2.15	Chemical structure of dicloxacillin (O'Neil, 2001).....	47
4.1	The maximum stress of starch-gelatin films.....	65
4.2	The extension at break of starch-gelatin films.....	66
4.3	The moisture content of starch-gelatin films.....	67

Figure		Page
4.4	The maximum stress of starch-gelatin film containing plasticizers.....	72
4.5	The extension at break of starch-gelatin film containing plasticizers.....	73
4.6	The moisture content of starch-gelatin film containing plasticizers.....	74
4.7	The maximum stress of gelatin containing plasticizer films at 40°C, 75% RH.....	76
4.8	The extension at break of gelatin containing plasticizer films at 40°C, 75% RH.....	77
4.9	The moisture content of gelatin containing plasticizer films at 40°C, 75% RH.....	77
4.10	The maximum stress of 35% substitution with Elastigel 2000C® containing plasticizer film at 40°C, 75% RH.....	79
4.11	The extension at break of 35% substitution with Elastigel 2000C® containing plasticizer film at 40°C, 75% RH.....	80
4.12	The moisture content of 35% substitution with Elastigel 2000C® containing plasticizer film at 40°C, 75% RH.....	80
4.13	The maximum stress of 25% substitution with Eragel® containing plasticizer film at 40°C, 75% RH.....	81
4.14	The extension at break of 25% substitution with Eragel® containing plasticizer film at 40°C, 75% RH.....	82
4.15	The moisture content of 25% substitution with Eragel® containing plasticizer film at 40°C, 75% RH.....	82
4.16	The maximum stress of 20% substitution with Elastigel 3000® containing plasticizer film at 40°C, 75% RH.....	83
4.17	The extension at break of 20% substitution with Elastigel 3000® containing plasticizer film at 40°C, 75% RH.....	84
4.18	The extension at break of 20% substitution with Elastigel 3000® containing plasticizer film at 40°C, 75% RH.....	84
4.19	Final three formulations of hard capsule shells compare with commercial gelatin capsule.....	96

Figure		Page
4.20	The mean dissolution profiles of five types hard capsule shells.....	99
A1	Calibration cure for determination of dicloxacillin in water.....	124
A2	Dial gauge micrometer (Mitutoyo, Japan, No 2046F).....	135
A3	Pins bar.....	135
A4	Hard capsule dipping I™ (STREC, Chulalongkorn University Thailand).....	136
A5	Hard capsule dipping II™ (STREC, Chulalongkorn University Thailand).....	136

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

%	=	percent
°C	=	degree Celsius
CV	=	coefficient of variation
g	=	gram
GU	=	gloss unit
kg	=	kilogram
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	milliliter
mm	=	millimeter
mPa.s	=	millipaskal
nm	=	nanometer
R^2	=	coefficient of determination
rpm	=	revolution per minute
SD	=	standard deviation
UV	=	Ultraviolet
w/w	=	weight by weight
α	=	alpha
β	=	beta
γ	=	gamma

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย