

52361207 : MAJOR : PHARMACEUTICAL SCIENCES

KEY WORDS : CHITOSAN / PHTHALIC ANHYDRIDE / N-PHTHALOYL CHITOSAN
CHEMICAL MODIFICATION / FILM FORMING PROPERTIES / ENTERIC
POLYMER

SUNITDA KHAWTHONG : STRUCTURAL MODIFICATION OF CHITOSAN
WITH PHTHALIC ANHYDRIDE AND PHYSICOCHEMICAL AND FILM FORMING
PROPERTIES. THESIS ADVISOR: ASSOCIATE PROFESSOR JURAIRAT NUNTHANID,
Ph.D. 100 pp.

The aim of this study was to modify N-phthaloyl chitosan (N-PhCS) as an enteric polymer by acylation at amino groups of chitosan (CS) via ring-opening reactions of phthalic anhydride (PA). The suitable conditions for preparation and appropriate factors, i.e. temperature, stirring time, mole ratio of CS:PA, neutralization pH (step 3 of preparation process) and different molecular weights of CS (20 and 200 kDa) were studied. Physicochemical properties of N-PhCS were evaluated, i.e. chemical structure, powder X-ray diffraction, thermal property and solubility of N-PhCS in pH 1-10 media. The results showed that the preparation under high temperature resulted in the cyclization of phthalimido moieties. Thus, the suitable conditions to prepare N-PhCS was at 25°C under stirring for 4 h, CS:PA at 1:5 mole ratio and neutralization pH at pH 5. The obtained N-PhCS from CS 20 kDa was chitosan-N-phthalamidate sodium (sodium 2-(chitosan-N-carbonyl) benzoate) with the highest degree of substitution and the solubility best fitted to enteric polymer property. The study of stability and cytotoxicity of the polymer suggested that cyclization of N-PhCS occurred during storage at high temperature and it was non-toxic and compatible to Caco-2 cells when used at concentrations of 0.01-1 mg/mL. N-PhCS films exhibited a good enteric property and the solubility in simulated gastric fluid was 12.43% with complete dissolution in simulated intestinal fluid. The moisture barrier property and tensile strength of the films were closed to chitosan acetate film but they were more brittle. Physicochemical properties and solubility of N-PhCS prepared from different molecular weights of CS were similar except for the higher viscosity of the solution of the higher molecular weight salt. In conclusion, chitosan-N-phthalamidate sodium can be applied in enteric and colonic drug delivery system.

Program of Pharmaceutical Sciences

Graduate School, Silpakorn University

Student's signature

Academic year 2011

Thesis Advisors' signature

52361207 : สาขาวิชาวิทยาการทางเภสัชศาสตร์

คำสำคัญ : โคลโตซาน / ทาลิกแอนไฮโดรด์ / เอ็น-ทาโลอิลโคลโตซาน / การตัดแปรโครงสร้าง / สมบัติการก่อฟิล์ม / เอนเทอร์ริก พอลิเมอร์.

สุนิตดา ขาวทอง : การตัดแปรโครงสร้างของโคลโตซานด้วยทาลิกแอนไฮโดรด์และสมบัติทางเคมีฟิสิกส์และการก่อฟิล์ม. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : รองศาสตราจารย์ ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช. 100 หน้า.

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือการตัดแปรอนุพันธ์โคลโตซานในรูปแบบเอ็น-ทาโลอิลโคลโตซานเพื่อพัฒนาสมบัติการเป็นเอนเทอร์ริกพอลิเมอร์ โดยปฏิกิริยาเอซิชันที่หมู่อะมิโนของโคลโตซานด้วยการเปิดวงแหวนของทาลิกแอนไฮโดรด์ ศึกษาสถานะและปัจจัยที่เหมาะสม ได้แก่ อุณหภูมิ ระยะเวลาการเตรียม อัตราส่วนโมลระหว่างโคลโตซานและทาลิกแอนไฮโดรด์ พีเอชของขั้นตอนการทำให้เป็นกลาง (ในกระบวนการเตรียมขั้นตอนที่ 3) และน้ำหนักโมเลกุลของโคลโตซานที่ 20 และ 200 กิโลดาลตัน โดยประเมินสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของอนุพันธ์ที่เตรียมได้ ได้แก่ โครงสร้างทางเคมี การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ สมบัติทางความร้อน และค่าการละลาย ที่สภาวะพีเอช 1-10 พบว่าการเตรียมที่อุณหภูมิสูงมีผล ทำให้เกิดไซโคลเซชันของหมู่ทาโลอิล ดังนั้นสภาวะที่เหมาะสมได้แก่ การเตรียมที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ที่อัตราส่วนโมลระหว่างโคลโตซานต่อ ทาลิกแอนไฮโดรด์เป็น 1:5 และปรับสภาวะพีเอชในขั้นตอนที่ 3 เป็นพีเอช 5 ซึ่งอนุพันธ์ที่เตรียมได้จาก โคลโตซาน 20 กิโลดาลตันแสดงโครงสร้างในรูปแบบโคลโตซาน-เอ็น-ทาลิมิเดทไซเคียม (ไซเคียม สอง-(โคลโตซาน-เอ็น-คาร์บอนิล) เบนไซเอท) ที่มีค่าความสามารถในการแทนที่ สูงสุดและมีสมบัติการละลายเป็นเอนเทอร์ริกพอลิเมอร์ จากนั้นนำอนุพันธ์ที่ได้มาทดสอบผลของความคงตัว ความเป็นพิษต่อเซลล์คาโคทู (Caco-2) และสมบัติการเป็นสารก่อฟิล์ม พบว่าเกิดไซโคลเซชันของหมู่ทาโลอิลเมื่อเก็บที่อุณหภูมิสูง และไม่พบความเป็นพิษ ต่อเซลล์คาโคทูของเอ็น-ทาโลอิลโคลโตซานในช่วงความเข้มข้น 0.01-1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มพบว่ามีสมบัติเป็นฟิล์มเอนเทอร์ริกที่ดีเนื่องจากมีค่าการละลายเพียงร้อยละ 12.43 ในของเหลวจำลองน้ำย่อยในกระเพาะอาหารและละลายได้หมดในของเหลวจำลองน้ำย่อยในลำไส้เล็ก ส่วนสมบัติในการป้องกันความชื้นและความทนแรงดึงมีค่าใกล้เคียงกับฟิล์มโคลโตซานอะซิเตด แต่มีความเปราะมากกว่า และอนุพันธ์ที่เตรียมได้จากโคลโตซานน้ำหนักโมเลกุลต่างก็มีสมบัติทางเคมีฟิสิกส์และค่าการละลายใกล้เคียงกัน เพียงแต่สารละลายของสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่าจะมีความหนืดมากกว่า โดยสรุป โคลโตซาน-เอ็น-ทาลิมิเดทไซเคียมเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ต่อไป

สาขาวิชาวิทยาการทางเภสัชศาสตร์

ลายมือชื่อนักศึกษา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2554

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest gratitude and appreciation to my advisor, Associate Professor Dr. Jurairat Nunthanid for her advice, attention and guidance in providing invaluable ideas that led to the success of my thesis, and especially for her tireless patience throughout my study. My sincere gratitude also goes to my teacher, Mr. Panjapol Laopoonpat for his helpful support, invaluable suggestion, and kindness given to me during my study. I am very much indebted to both of them.

I would like to especially thanks to Associate Professor Dr. Pornsak Sriamornsak, Associate Professor Dr. Sontaya Limmatvapirat, Associate Professor Dr. Manee Luangtananan and Assistant Professor Dr. Panida Asavapichayont at the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmaceutical Biopolymer Group (PBiG), Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, for giving insightful ideas and discussion in my research.

I would like to sincerely thank and am grateful for Assistant Professor Dr. Sathit Niratisai and Associate Professor Dr. Prasert Akkaramongkolporn for their valuable guidances and helpful comments. I would also like to thank Associate Professor Dr. Satit Puttipipatkachorn from Faculty of Pharmacy, Mahidol University for his helpful suggestion and his valuable time being my thesis examination committee.

I am very grateful to express my gratitude to Professor Dr. Keiji Yamamoto for giving me a great opportunity to join his laboratory at Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Japan. I would also like to acknowledge Assistant Professor Dr. Waree Limwikrant for her precious suggestions and caring during my stay in Japan. I also cannot forget to thank all laboratory members there for their warm welcoming, help and fellowship.

This thesis is partially supported by Faculty of Pharmacy and Graduate school, Silpakorn University and Silpakorn University Research and Development Institute. I also would like to thank to all teachers, fellow graduate students, researchers and staff in Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, for giving me the place, equipments, knowledge and friendship.

I also record my special appreciation for the kind assistance, support and friendship granted me by all my friends, my colleagues and fellow graduate students. Finally, I wish to declare my infinite gratitude to my family for their endless love, encouragement, care and precious spiritual support throughout my life.