

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Research Title : Structural modification of chitosan with phthalic anhydride and physicochemical and film forming

Researcher : Associate Professor Jurairat Nunthanid, Ph.D.
Miss Sunitda Khawthong

Office : Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

Research Grants : Research and Development Institute, Silpakorn University

Year : 2555

Abstract

E45036

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.

Key words : Chitosan, Phthalic Anhydride, N-phthaloyl Chitosan, Chemical Modification, Film Forming Properties, Enteric Polymer

บทคัดย่อภาษาไทย

ชื่อโครงการ : การตัดแปรโครงสร้างของโคโคซานด้วยทาลิกแอนไฮโดรด์และสมบัติทางเคมี
ฟิสิกส์และการก่อฟิล์ม

ชื่อผู้วิจัย : รองศาสตราจารย์ ดร.จูไรรัตน์ นันทานิช
นางสาวสุนิตดา ขาวทอง

หน่วยงานที่สังกัด : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

แหล่งทุนอุดหนุนการวิจัย : สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีที่เสร็จ : 2555

บทคัดย่อ

E45036

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือการตัดแปรอนุพันธ์โคโคซานในรูปแบบเอ็น-ทาโลอิลโคโคซาน เพื่อพัฒนาสมบัติการเป็นเอนเทอร์ริกพอลิเมอร์ โดยปฏิกิริยาเอซิชันที่หมู่อะมิโนของโคโคซานด้วยการเปิดวงแหวนของทาลิกแอนไฮโดรด์ ศึกษาสถานะและปัจจัยที่เหมาะสม ได้แก่ อุณหภูมิ ระยะเวลาการเตรียม อัตราส่วนโมลระหว่างโคโคซานและทาลิกแอนไฮโดรด์ พีเอชของขั้นตอนการทำให้เป็นกลาง (ในกระบวนการเตรียมขั้นตอนที่ 3) และน้ำหนักโมเลกุลของโคโคซานที่ 20 และ 200 กิโลดาลตัน โดยประเมินสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของอนุพันธ์ที่เตรียมได้ ได้แก่ โครงสร้างทางเคมี การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ สมบัติทางความร้อน และค่าการละลายที่สถานะพีเอช 1-10 พบว่าการเตรียมที่อุณหภูมิสูงมีผลทำให้เกิดไซโคลเซชันของหมู่ทาโลอิล ดังนั้นสถานะที่เหมาะสม ได้แก่ การเตรียมที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ที่อัตราส่วนโมลระหว่างโคโคซานต่อทาลิกแอนไฮโดรด์เป็น 1:5 และปรับสภาพพีเอชในขั้นตอนที่ 3 เป็นพีเอช 5 ซึ่งอนุพันธ์ที่เตรียมได้จาก โคโคซาน 20 กิโลดาลตันแสดงโครงสร้างในรูปแบบโคโคซาน-เอ็น-ทาลิมิเตดโซเดียม (โซเดียม สอง-(โคโคซาน-เอ็น-คาร์บอนิล) เบนโซเอท) ที่มีค่าความสามารถในการแทนที่สูงที่สุด และมีสมบัติการละลายเป็นเอนเทอร์ริกพอลิเมอร์ จากนั้นนำอนุพันธ์ที่ได้มาทดสอบผลของความคงตัว ความเป็นพิษต่อเซลล์คาโคทู (Caco-2) และสมบัติการเป็นสารก่อฟิล์ม พบว่าเกิดไซโคลเซชันของหมู่ทาโลอิลเมื่อเก็บที่อุณหภูมิสูง และไม่พบความเป็นพิษต่อเซลล์คาโคทูของเอ็น-ทาโลอิลโคโคซานในช่วงความเข้มข้น 0.01-1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มพบว่ามีความเป็นฟิล์มเอนเทอร์ริกที่ดีเนื่องจากมีค่าการละลายเพียงร้อยละ 12.43 ในของเหลวจำลองน้ำย่อยในกระเพาะอาหารและละลายได้หมดในของเหลวจำลองน้ำย่อยในลำไส้เล็ก ส่วนสมบัติในการป้องกันความชื้นและความทนแรงดึงมีค่าใกล้เคียงกับฟิล์มโคโคซานอะซิเตต แต่มีความเปราะมากกว่า และอนุพันธ์ที่เตรียมได้จากโคโคซานน้ำหนักโมเลกุลต่างกันมีสมบัติทางเคมีฟิสิกส์และค่าการละลายใกล้เคียงกัน เพียงแต่สารละลายของสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่าจะมีความหนืดมากกว่า โดยสรุปโคโคซาน-เอ็น-ทาลิมิเตดโซเดียมเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ต่อไป

คำสำคัญ : โคโคซาน / ทาลิกแอนไฮโดรด์ / เอ็น-ทาโลอิลโคโคซาน / การตัดแปรโครงสร้าง / สมบัติการก่อฟิล์ม / เอนเทอร์ริก พอลิเมอร์.