

# CHITIN DERIVATIVE FOR CONTROLLED RELEASE SYSTEM

Mr. Surakit Chunharotrit

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science  
The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University  
in Academic Partnership with  
The University of Michigan, The University of Oklahoma  
and Case Western Reserve University

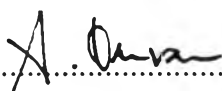
1998

ISBN 974-638-440-6

**Thesis Title** : Chitin Derivatives for Controlled Release System  
**By** : Mr. Surakit Chunharotrit  
**Program** : Polymer Science  
**Thesis Advisors** : Assoc. Prof. David C. Martin  
Dr. Suwabun Chirachanchai

---


Accepted by the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Master of Science.

  
..... Director of the College  
(Prof. Somchai Osuwan)

**Thesis Committee**

  
.....  
(Assoc. Prof. David C. Martin)

  
.....  
(Dr. Suwabun Chirachanchai)

  
.....  
(Dr. Ratana Rujiravanit)

## ABSTRACT

# # 962012 : POLYMER SCIENCE PROGRAM

KEYWORDS : Chitosan derivatives / Controlled Release System /

Physical Insertion / Chemical Conjugation

Surakit Chunharotrit : Chitin Derivative for Controlled Release System. Thesis Advisors : Assoc. Prof. David C. Martin and Dr. Suwabun Chirachanchai, 41 pp. ISBN 974-638-440-6

Controlled release systems of chitosan derivatives were studied by physical insertion system and chemical conjugation system. Chloramphenicol was applied as a model drug due to the presence of reactive functional group and the ease for detection by UV-VIS spectrophotometry. Physical insertion of chitosan with chloramphenicol was successfully prepared as a bead sized 1 mm while the controlled release system was found to be controlled by the hydrogen bonding between the main chain. Chemical conjugation of chitosan with chloramphenicol was originally prepared via coupling agent *N,N'*-carbonyl diimidazole. The prepared product was qualitatively analyzed by FTIR. The release system of chloramphenicol conjugated chitosan was found to be achieved by the hydrolysis of ester linkage.

## บทคัดย่อ

ศรทิจ ชุณหโรจน์ฤทธิ์ : อนุพันธ์ไคตินสำหรับระบบควบคุมการปลดปล่อย (Chitin Derivative for Controlled Release System) อ.ที่ปรึกษา : รศ. ดร. เดวิด ซี มาร์ติน (Assoc. Prof. David C. Martin) และ ดร. สุวบุญ จิระชาญชัย 41 หน้า ISBN 974-638-440-6

ระบบควบคุมการปลดปล่อย (Controlled Release System) จากไคโตแซน (Chitosan) ที่แตกต่างกัน 2 ระบบ คือ ระบบที่โมเลกุลยาดันแบบมีการกระจายตัวอยู่ในเมทริกซ์ของพอลิเมอร์ และระบบที่โมเลกุลยาดันแบบมีการสร้างพันธะเคมีกับโมเลกุลของพอลิเมอร์ที่เรียกว่าระบบ คอนจูเกต (Chemical Conjugation System) ได้ถูกเตรียมขึ้นเพื่อศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยของโมเลกุลยาดันแบบ โมเลกุลยาดันแบบในงานวิจัยนี้คือ คลอแรมเฟนิคอล (Chloramphenicol) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพ มีหมู่ฟังก์ชันที่สามารถทำปฏิกิริยาเคมีต่อไปได้ และง่ายต่อการตรวจวิเคราะห์เชิงปริมาณและคุณภาพ เช่น ด้วยเทคนิคของยูวี-วิสิเบิลสเปกโตรโฟโตเมตรี (UV-VIS Spectrophotometry)

ในระบบควบคุมการปลดปล่อยแบบแรกซึ่งอยู่ในรูปของบีดส์ (Beads) ขนาดประมาณ 1 มม. พบว่า การปลดปล่อยคลอแรมเฟนิคอลออกจากบีดส์ถูกควบคุมโดยการสร้างและสลายพันธะไฮโดรเจนระหว่างสายโซ่หลักของพอลิเมอร์

ระบบคอนจูเกตสามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างไคโตแซนกับคลอแรมเฟนิคอลโดยใช้ เอ็น,เอ็น-คาร์บอนิลไดอิมิดาโซล ( $N, N'$ -carbonyl diimidazole) เป็นสารเข้าคู่ (Coupling Agent) โดยยืนยันโครงสร้างของผลิตภัณฑ์จากเทคนิคฟูเรียร์ทรานสฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรโฟโตเมตรี (Fourier Transform Infrared Spectrophotometry, FTIR) จากการศึกษาะบบควบคุมการปลดปล่อยนี้ พบว่า การปลดปล่อยคลอแรมเฟนิคอลขึ้นอยู่กับกระบวนการไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) ของพันธะเอสเทอร์ที่เชื่อมระหว่างไคโตแซนและคลอแรมเฟนิคอล

## ACKNOWLEDGMENTS

The author would like to thank all professors who have tendered invaluable knowledge to him at the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University. He would like to give a special thanks to his U.S. advisor, Assoc. Prof. David C. Martin who gave recommendations on the research. He is also deeply indebted to his Thai advisor, Dr. Suwabun Chirachanchai, who not only originated this thesis work, but also gave him intensive suggestion, constructive advice and vital help throughout this research work. He would like to thank Dr. Ratana Rujiravanit for her useful discussion and comments on chitin-chitosan.

He wishes to thank Prof. Suwalee Chandkrachang, not only for her kindness on supporting chitin-chitosan in this research work, but also her precious suggestion in purification techniques. He specially thanks the National Metal and Material Technology Center (MTEC) for characterization results. It is also a great pleasure to thank the National Research Council of Thailand (NRCT) for partially funding this research.

He would like to give a special thank to Dr. Nuanpun Chantarasiri and Dr. Varaporn Leepipatpaiboon, of the Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, who gave him precious advice and intensive suggestion on separation techniques.

In addition, he would like to thank the entire college members, staffs, and all his best friends both at the Petroleum and Petrochemical College and at Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University.

Finally, the sincerest appreciation is for his family for the love, understanding, encouragement and financial support.

## TABLE OF CONTENTS

	<b>PAGE</b>
Title Page	i
Abstract	iii
Acknowledgments	v
List of Figures	ix
<b>CHAPTER</b>	
<b>I INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>II LITERATURE SURVEY</b>	
2.1 Chitin-Chitosan and their applications	3
2.2 Chemical Modification of Chitin-Chitosan	5
2.3 Controlled Release System	6
2.4 Chitin-chitosan in Polymeric Drug Delivery System	
2.4.1 Polymer Matrix Insertion System	9
2.4.2 Polymeric Drug Conjugate	10
<b>III EXPERIMENTAL SECTION</b>	
3.1 Materials	11
3.2 Instruments	
3.2.1 Fourier Transform Infrared Spectrophotometer (FTIR)	11
3.2.2 Ultraviolet-Visible Spectrophotometer (UV-VIS)	12
3.2.3 Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer (NMR)	12

CHAPTER	PAGE
3.3 Methodology	
3.3.1 Preparation of chitosan beads containing chloramphenicol	12
3.3.2 Study on release of chloramphenicol from chitosan beads	13
3.3.3 Preparation of chitosan acetate	13
3.3.4 Synthesis of chitosan precursors	13
3.3.5 Synthesis of chitosan containing chloramphenicol	15
3.4 Release Studies from chitosan-chloramphenicol conjugate	15
<b>IV RESULTS AND DISCUSSION</b>	
4.1 Chitosan beads containing chloramphenicol	16
4.2 Release studies of chloramphenicol from chitosan beads	16
4.3 Preparation of chitosan acetate	19
4.4 Synthesis of chitosan precursors	
4.4.1 Synthesis of $\beta$ (1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D- glucopyranuronan perchlorate (6- <i>O</i> -carboxyl chitosan perchlorate)	21
4.4.2 Reaction of chitosan acetate and <i>N,N'</i> -carbonyl diimidazole (CDI)	24
4.5 Coupling reaction of chloramphenicol	26
4.6 Release studies from chitosan-chloramphenicol conjugate	30

<b>CHAPTER</b>	<b>PAGE</b>
<b>V CONCLUSIONS</b>	<b>34</b>
<b>VI FUTURE ASPECTS</b>	<b>35</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>37</b>
<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>41</b>



## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
2.1 Chemical Structure of (a) cellulose; (b) chitin; (c) chitosan	4
2.2 Schematic of typical drug concentration as a function of time for various types of drug administration	6
4.1 Release profile of chloramphenicol from chitosan beads in 0.1N HCl (pH1) and Kolthoff's buffer solution pH 6, 7 and 9 at room temperature	17
4.2 Schematic representation of chitosan chain in acidic and basic condition	18
4.3 Compared FTIR spectra of (a) chitosan; (b) chitosan Acetate	20
4.4 FTIR spectrum of $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2deoxy- $\beta$ -D- glucopyranuronan perchlorate (KBr pellet)	22
4.5 Compared FTIR spectra of (a) chitosan acetate; (b) $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranuronan perchlorate	23
4.6 FTIR spectrum of chitosan acetate after reaction with CDI to be chitosan-carbonyl imidazolide	25
4.7 Reaction mechanism between chitosan acetate and CDI	26
4.8 FTIR spectrum of chitosan-chloramphenicol conjugate	28
4.9 Compared FTIR spectra of (a) chloramphenicol; (b) chitosan having carbonyl imidazolide; (c) chitosan-chloramphenicol conjugate	29

<b>FIGURE</b>	<b>PAGE</b>
4.10 Release profile of chitosan-chloramphenicol conjugate in pH 1, 7 and 9 solution at room temperature	30
4.11 Release mechanism of chitosan-chloramphenicol conjugate via the hydrolysis reaction for both (a) acidic; (b) basic condition	32