CHITOSAN BIO-INSPIRATION MATERIAL: A CONTROLLED STRUCTURE AT MOLECULAR LEVEL BY BALANCING OF HYDROPHOBICITY AND HYDROPHILICITY

Ms. Rangrong Yoksan

A Dissertation Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy
The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University
in Academic Partnership with
The University of Michigan, The University of Oklahoma,
and Case Western Reserve University
2003

ISBN 974-9651-00-6

Thesis Title:	Chitosan Bio-Inspiration Material:
	A Controlled Structure at Molecular Level
	by Balancing of Hydrophobicity and Hydrophilicity
By:	Ms. Rangrong Yoksan
Program:	Polymer Science
Thesis Advisors:	Assoc. Prof. Suwabun Chirachanchai
	Prof. Mitsuru Akashi

Accepted by the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, in partial fulfilment of the requirements for the Degree of Doctor of Philosophy.

K. Bunyakiat.
.....College Director
(Assoc. Prof. Kunchana Bunyakiat)

Thesis Committee:

K. Bunyakiat.
.....(Chairman)
(Assoc. Prof. Kunchana Bunyakiat)

.....
(Assoc. Prof. Suwabun Chirachanchai)

.....
(Prof. Mitsuru Akashi)

.....
(Dr. Manit Nithitanakul)

.....
(Asst. Prof. Korbtham Sathirakul)

ABSTRACT

4392003063 : POLYMER SCIENCE PROGRAM
Rangrong Yoksan: Chitosan Bio-Inspiration Material:
A Controlled Structure at Molecular Level by Balancing of
Hydrophobicity and Hydrophilicity.
Thesis Advisors: Assoc. Prof. Suwabun Chirachanchai and
Prof. Mitsuru Akashi, 159 pp. ISBN 974-9651-00-6
Keywords : Chitosan / γ-Ray irradiation / Initiator / Potassium persulfate /
Hydrogen peroxide / Chain-scission / Chitosan nanospheres /
Hydrophobicity / Hydrophilicity / Phthaloylchitosan / Poly(ethylene
glycol) methyl ether (mPEG) / Colloidal phenomena /
Self-assembly / Self-aggregation / Micelle-like structure

The present dissertation proposes (i) the use of γ-ray irradiation to control the molecular weight of chitosan in the range as desired and (ii) the change of chitosan flake to nanosphere by simple reaction without specific processing technique. In the case of (i), at 20 kGy of γ-ray dose, the molecular weight of chitosan decreases for 50 % in dry solid and aqueous wet state, for 55 % in aqueous with 0.05-1 % $K_2S_2O_8$, and for 85 % in aqueous with 0.5-2 % H_2O_2.

For chitosan acetic acid solution, chitosan loses its primary structure after the exposure to γ-ray at 20 kGy. Radicals initiate mainly chain-scission rather than cross-linking. The model reaction with *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI) clarifies the increase in the reactivity of irradiated chitosan. In the case of (ii), the modification of irradiated chitosan flake with hydrophobic phthalimido group and hydrophilic poly(ethylene glycol) methyl ether (mPEG) chain gives colloidal phenomena in both protic and aprotic solvents to form nanospheres at the sizes of 80-500 nm as observed by transmission electron microscope (TEM). The sizes are dependent on the chain length and content of mPEG conjugated on chitosan chain. The nanospheres perform effective drug incorporation by simply mixing with drug solution as demonstrated by stearylamine model molecule.

บทคัดย่อ

นางสาว รังรอง ยกส้าน: ไคโตซาน วัสดุที่ได้แนวความคิดจากกลไกธรรมชาติ: รูปแบบโครงสร้างที่ควบคุมในระดับโมเลกุลด้วยความสมดุลของความเป็นขั้วและไม่เป็นขั้ว (Chitosan Bio-Inspiration Material: A Controlled Structure at Molecular Level by Balancing of Hydrophobicity and Hydrophilicity) อ. ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร. สุวบุญ จิรชาญชัย และ ศาสตราจารย์ ดร. มิซุรุ อากาชิ, 159 หน้า ISBN 974-9651-00-6

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสนอ (1) การฉายรังสีแกมมาเพื่อการควบคุมมวลโมเลกุลของไคโตซานในระดับที่ต้องการและ (2) การเปลี่ยนไคโตซานจากรูปของเกล็ดเป็นรูปของอนุภาคกลมระดับนาโนเมตรโดยไม่ใช้กระบวนการขึ้นรูปใดๆ ในกรณีที่ (1) ที่ปริมาณรังสีแกมมา 20 กิโลเกรย์ มวลโมเลกุลของไคโตซานลดลง 50 เปอร์เซ็นต์ในสภาวะเกร็ดผงแห้งและในน้ำ และ 55 เปอร์เซ็นต์ในสภาวะไคโตซานในน้ำที่มี 0.05-1 เปอร์เซ็นต์ของโปตัสเซียมเปอร์ซัลเฟต และ 85 เปอร์เซ็นต์ในสภาวะไคโตซานในน้ำที่มี 0.5-2 เปอร์เซ็นต์ของไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ สำหรับสารละลายไคโตซานกรดอะซิติก ไคโตซานสูญเสียโครงสร้างหลักหลังจากการฉายรังสีที่ 20 กิโลเกรย์ ราดิคัลกระตุ้นการตัดมากกว่าการเชื่อมสายโซ่พอลิเมอร์ ปฏิกิริยาต้นแบบกับเอ็น เอ็น-คาร์บอนิลไดอิมิดาโซล (CDI) แสดงให้เห็นถึงความว่องไวต่อปฏิกิริยาของไคโตซานที่ถูกฉายรังสีที่เพิ่มขึ้น ในกรณีที่ (2) การปรับโครงสร้างไคโตซานที่ถูกฉายรังสีด้วยหมู่พะทาลิมิโดซึ่งไม่มีขั้วและสายโซ่โพลีเอทิลีนไกลคอลเมทิลอีเทอร์ (mPEG) แสดงปรากฏการณ์คอลลอยด์ในตัวทำละลายทั้งโปรติกและอะโปรติกเพื่อที่จะแสดงอนุภาคกลมระดับ 80-500 นาโนเมตรจากการวิเคราะห์ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (TEM) ขนาดของอนุภาคขึ้นอยู่กับความยาวและปริมาณของพอลีเอทิลีนไกลคอลเมทิลอีเทอร์บนสายโซ่ไคโตซาน อนุภาคกลมระดับนาโนเมตรแสดงการตรึงยาอย่างมีประสิทธิภาพเพียงผสมกับสารละลายยาดังแสดงให้เห็นในตัวอย่างของโมเลกุลต้นแบบสเตียริลอามีน

ACKNOWLEDGEMENTS

The present dissertation would not have been accomplished without her Thai advisor, Associate Professor Suwabun Chirachanchai, who not only originated this work, but also provided her continuous guidances, intensive suggestions and discussions, constructive criticisms, encouragement, and the opportunity to do the research in Japan from time to time.

She would like to acknowledge her Japanese co-advisor, Professor Mitsuru Akashi, for the recommendation, valuable discussion including the partial funding to do some parts of the research in Japan.

She wishes to thank all Professors who gave valuable knowledge to her at the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University.

She is indebted to Seafresh Chitosan (Lab) Company Limited, Thailand for providing her chitin-chitosan starting materials. Her acknowledgement also extends to Professor Suwalee Chandrkrachang (Asian Institute of Technology, Bangkok, Thailand) for not only providing her chitin-chitosan starting materials but also the help in Acid Hydrolysis-HPLC measurement.

She is deeply indebted to Professor Seiichi Tokura (Kansai University, Osaka, Japan), Professor Kohji Tashiro (Osaka University, Osaka, Japan), Professor Yasuyuki Tanaka (Mahidol University, Bangkok, Thailand), Professor Mikiji Miyata (Osaka University, Osaka, Japan), Associate Professor Takeshi Serizawa (Kagoshima University, Kagoshima, Japan), Dr. Tatsuo Kaneko (Kagoshima University, Kagoshima, Japan), and Dr. Seiichi Aiba (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Osaka, Japan) for their fruitful discussions and helpful suggestions to this work.

Her appreciation also extends to the National Metal and Material Technology Center (MTEC) for partially funding this research including the analysis by solid state NMR.

The appreciation is also expressed to Rigaku International Corporation, Japan and The Hitachi Foundation Scholarship, Japan for their partially financial support.

A deep gratitude is expressed to Dr. Apirat laobuthee, Ms. Bussarin Ksapabutr, and Ms. Suttinun Phongtamrug for giving her helps, suggestion and the friendship for all the time in the college.

She wishes to thank Ms. Wanpen Techaboonyakiat, Mr. Michiya Matsusaki, Mr. Ken-ichiro Hiwatari, Mr. Toshiro Uchida, and Mr. Shogo Shimomai for the guidance and help in ESCA, TEM, DLS measurements including cell culture work and fruitful suggestions during her stay at Kagoshima University, Kagoshima, Japan.

She would like to thank Mr. Hiromitu Miyamoto (Department of Molecular Chemistry, Osaka University, Osaka, Japan), Mr. Takeyoshi Fukuda and Mr. Katsunari Inoue for the helps in ESR measurement, and Mr. Hiroyuki Maeda for his helps in NMR measurement during her stay at Osaka University, Osaka, Japan.

Finally, she wishes to dedicate all the best thing in this dissertation to her family for their love, understanding, encouragement, and the constant inspiration.

TABLE OF CONTENTS

CHAPTER PAGE

LIST OF CHART

LIST OF SCHEMES

SCHEME **PAGE**

CHAPTER VI

LIST OF FIGURES

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

CHAPTER IV

FIGURE **PAGE**

CHAPTER V

FIGURE **PAGE**

CHAPTER VI

FIGURE **PAGE**

LIST OF TABLES