

Tổng hợp chitosan tan trong nước ứng dụng trong y sinh

- **Từ Thị Trâm Anh**
- **Hà Thúc Huy**

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

(Bài nhận ngày 10 tháng 12 năm 2014, nhận đăng ngày 23 tháng 09 năm 2015)

TÓM TẮT

Chitosan (CS) có độ deacetyl hóa (DDA) cao được cho phản ứng với anhydride acetic (Ac_2O) tạo thành chitosan có DDA khác nhau phụ thuộc tỉ lệ CS/Ac_2O . Cấu trúc phân tử của sản phẩm được xác định bằng quang phổ hồng ngoại (FT-IR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H NMR, ^{13}C NMR và phân tử lượng được xác định bằng phương pháp GPC.

Từ khóa: chitosan, acetyl hóa, anhydride acetic.

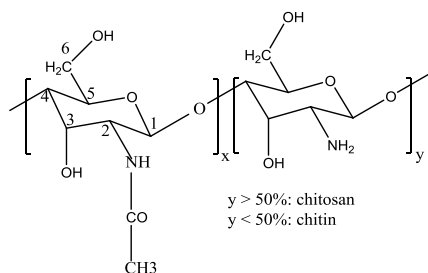
DDA của sản phẩm giảm khi tăng tỉ lệ CS/Ac_2O . Sản phẩm có DDA dưới 80 % đều tan trong nước với khoảng pH rộng. Có thể dùng sản phẩm chitosan tan trong nước vào nhiều ứng dụng y sinh như chế tạo hệ dẫn truyền thuốc hoặc chức năng hóa hạt nano oxide sắt từ.

MỞ ĐẦU

Chitosan là một vật liệu tương thích sinh học và phân hủy sinh học, được sản xuất thương mại bằng phản ứng *N*-deacetyl hóa chitin, thành phần chính trong vỏ của động vật giáp xác, trong môi trường kiềm. Chitin và chitosan là copolymer của hai monomer 2-acetamido-2-deoxy-D-glucose (N-acetyl glucosamine, GlcNAc) và 2-amino-2-deoxy-D-glucose (glucosamin, GlcN) thông qua liên kết β -(1 $\rightarrow$ 4). Cấu trúc hóa học của chitin và chitosan được minh họa trong Hình 1. Độ deacetyl hóa (DDA) được sử dụng để phân biệt chitin và chitosan. Khi độ deacetyl hóa của chitin lớn hơn hoặc bằng 50 % (phụ thuộc vào nguồn gốc của polymer), nó trở nên tan trong môi trường acid và được gọi là chitosan. Sự hòa tan xảy ra bởi quá trình proton hóa nhóm $-NH_2$ tại vị trí C2 của đơn vị tái lặp D-glucosamin. Chitosan có một số tính chất hóa lý và đặc điểm sinh học độc đáo bao gồm khả năng tạo màng, kết dính niêm mạc, kháng khuẩn và làm lành vết thương, khả năng liên kết chất béo, acid béo và tăng

cường thâm nhập qua màng niêm mạc. Chitosan đã được công nhận là một loại vật liệu có giá trị cho các ứng dụng tiềm năng trong phân phối thuốc và gen, thẩm thấu qua da, những công thức thẩm thấu qua niêm mạc và cấy ghép [1].

Tính không tan của chitosan trong dung dịch nước ở pH > 6,0 giới hạn một số ứng dụng tiềm năng. Sau khi nó được hòa tan trong môi trường acid, khi pH tăng lên đến pH $\approx$ 6,0, chitosan kết tủa từ dung dịch nước. Kết quả là sự phân phối vào trong những chất lỏng sinh lý trung tính hoặc bazơ sẽ dẫn đến kết tủa chitosan với các hiệu ứng bất lợi tiếp theo. Để giải quyết vấn đề này, một số nhà nghiên cứu đã phát triển các dẫn xuất chitosan biến tính, trong đó cải thiện khả năng hòa tan trong dung dịch với một phạm vi pH rộng hơn. Nhiều phương pháp biến tính để đưa các nhóm ưa nước vào chitosan, phổ biến nhất trong số đó là nhóm amin tứ cấp cacboxymethyl hóa [2] và phản ứng ghép với polyetylen glycol [3].



Hình 1. Cấu trúc hóa học của chitin và chitosan.

Một phương pháp khác để cải thiện khoảng pH-tan của chitosan là giảm sự kết tinh của nó. Điều này có thể đạt được thông qua acetyl hóa một phần chitosan với anhydride acetic. Các sản phẩm thu được, với độ acetyl hóa khoảng 50 %, tăng khả năng hòa tan trong nước so với chitosan chưa biến tính. Tuy nhiên các quy trình đang được áp dụng có hạn chế là thời gian phản ứng lâu có thể làm ảnh hưởng đến trọng lượng phân tử. Ngoài ra việc sử dụng ethanol trong các quy trình hiện tại cũng làm khó kiểm soát DDA của sản phẩm do phản ứng ester hóa giữa ethanol và anhydride acetic [4, 5].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đưa ra quy trình tổng hợp chitosan tan trong nước với thời gian phản ứng ngắn hơn, không sử dụng ethanol, sản phẩm thu được có độ deacetyl hóa cao hơn 50 % nhưng vẫn có khả năng tan trong nước. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng và tỉ lệ chitosan/anhydride acetic lên DDA của sản phẩm được khảo sát.

PHƯƠNG PHÁP

Hóa chất

Chitosan (CS) được mua từ công ty Chitoworld, KCN Tân Tạo, Q. Bình Tân, Tp. Hồ Chí Minh có DDA ≈ 90 %, kích thước 90 mesh, hàm lượng tro 0,6 % được deacetyl hóa thêm trong phòng thí nghiệm để thu được chitosan có

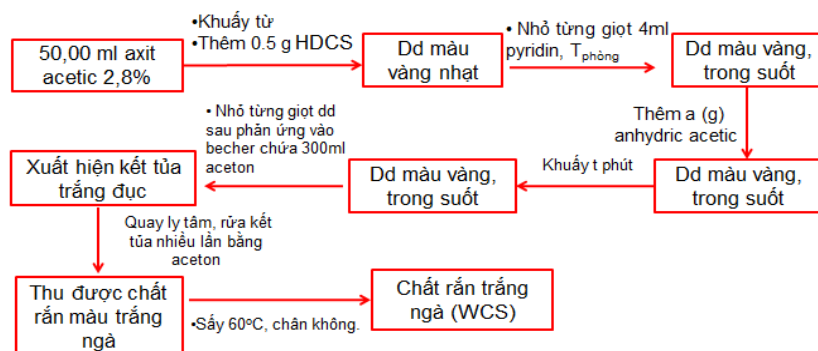
độ deacetyl hóa cao (HDCS) với DDA ≈ 99 %, $M_n = 1,5848 \cdot 10^4$, $M_w = 3,0154 \cdot 10^4$, $D = 1,9027 \cdot 10^0$. NaOH (Merck, Đức), acetic acid (AcOH) (Xilong, Trung Quốc), anhydride acetic (Ac_2O) $M=102,09g/mol$ (Scharlau, Tây Ban Nha), acetone (Chemsol, Việt Nam), pyridin (Guangdong Guanghua Sci-Tech Co.Ltd, Trung Quốc), nước cất hai lần.

Tổng hợp chitosan tan trong nước (WCS)

HDSCS (0,5000 g) được hòa tan vào 50,00 mL acetic acid 2,8 % để tạo thành dung dịch chitosan 1,0 %. Dung dịch sau khi lọc được chuyển vào bình cầu 1 cổ thể tích 100 mL, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng, cho từng giọt 4,00 mL pyridine vào bình cầu, tiếp theo thêm từng giọt anhydride acetic với khối lượng tùy theo từng phản ứng. Thời gian phản ứng từ 5 đến 60 phút tùy theo từng phản ứng. Sau khi phản ứng kết thúc, nhỏ từng giọt dung dịch trong bình cầu vào một becher chứa 300 mL acetone đang được khuấy đều làm xuất hiện kết tủa màu trắng đục. Quay ly tâm với tốc độ 5000 vòng /phút trong 15 phút để thu lấy phần kết tủa trắng. Rửa kết tủa nhiều lần bằng acetone sau đó sấy chân không ở 60 °C cho đến khi khối lượng không đổi. Sản phẩm thu được có dạng bột màu trắng ngà được bảo quản trong bình hút ẩm trước khi được phân tích các tính chất. Quy trình tổng hợp chitosan tan trong nước được tóm tắt trong Sơ đồ 1.

Khảo sát sự thay đổi DDA theo tỉ lệ mol HDSCS/ Ac_2O

HDSCS được cho phản ứng với anhydride acetic với sự có mặt của xúc tác pyridine theo quy trình được mô tả trong Sơ đồ 1, trong đó khối lượng anhydride acetic thay đổi như mô tả trong Bảng 1, thời gian phản ứng 5 phút.



Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp chitosan tan trong nước.

Bảng 1. Kí hiệu sản phẩm và thành phần tác chất của các phản ứng acetyl hóa chitosan bằng anhydride acetic với tỉ lệ mol HDCS/Ac₂O thay đổi

Kí hiệu mẫu	Tỉ lệ mol HDCS/Ac ₂ O	Khối lượng HDCS (g)	Số mol HDCS	Khối lượng Ac ₂ O (g)	Số mol Ac ₂ O
WCS_R11	1:1	0,5000	$3,1 \cdot 10^{-3}$	0,3170	$3,10 \cdot 10^{-3}$
WCS_R12	1:2	0,5000	$3,1 \cdot 10^{-3}$	0,6341	$6,21 \cdot 10^{-3}$
WCS_R13	1:3	0,5000	$3,1 \cdot 10^{-3}$	0,9511	$9,31 \cdot 10^{-3}$
WCS_R14	1:4	0,5000	$3,1 \cdot 10^{-3}$	1,2682	$12,42 \cdot 10^{-3}$

Khảo sát sự thay đổi DDA theo thời gian

HDCS được cho phản ứng với anhydride acetic với sự có mặt của xúc tác pyridine theo quy trình được mô tả trong Sơ đồ 1, trong đó khối lượng HDCS và anhydride acetic lần lượt là 0,5000 và 0,6341 g ($n_{\text{HDCS}}:n_{\text{Ac}_2\text{O}} = 1:2$), thời gian phản ứng thay đổi như được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Kí hiệu sản phẩm và điều kiện tiến hành phản ứng acetyl hóa chitosan bằng anhydride acetic với thời gian phản ứng thay đổi

Kí hiệu mẫu	Thời gian phản ứng (phút)
WCS6	6
WCS8	8
WCS10	10
WCS12	12
WCS14	14
WCS16	16
WCS18	18
WCS20	20
WCS40	40
WCS60	60

Xác định cấu trúc hóa học và độ deacetyl hóa của chitosan và WCS

Cấu trúc hóa học của chitosan và sản phẩm của phản ứng acetyl hóa chitosan bằng anhydride acetic (WCS) được xác định bằng phương pháp quang phổ hồng ngoại (FT-IR) và cộng hưởng từ hạt nhân (NMR).

Bột chitosan và WCS đã sấy khô được nghiền mịn sau đó ép viên với KBr. Phổ FT-IR được ghi nhận trên máy FT-IR Vertex 70. Độ deacetyl hóa xác định bằng phương pháp FT-IR được tính theo công thức [6]:

$$\text{DDA}(\%) = 100 - \frac{\frac{A_{1320}}{A_{1420}} - 0,3822}{0,03133} \quad (1)$$

trong đó A_{1320} và A_{1420} là cường độ hấp thụ tương ứng với đỉnh hấp thụ tại số sóng 1320 cm^{-1} và 1420 cm^{-1} .

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H và ^{13}C được tiến hành phân tích bằng máy Bruker Ultrashield độ phân giải 500 MHz. Dung môi D_2O được sử dụng đối với mẫu tan trong nước, đối với mẫu HDCS thì sử dụng dung môi D_2O và 1 % CD_3COOD .

Xác định cấu trúc tinh thể

Phân tích nhiễu xạ tia X mẫu bột chitosan và WCS được tiến hành trên máy XRD TRY-WCU 3 K sử dụng bức xạ $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1,54056\text{\AA}$). 2θ từ 5° đến 45°C , tốc độ quét $1^\circ/\text{phút}$ ở 25°C .

Xác định trọng lượng phân tử

Phân tử lượng của chitosan và WCS được xác định bằng phương pháp sắc kí gel trên máy GPC 1100 Agilent. Cột 2000 ultra.CAL. Pha

động: 0,25 M $\text{CH}_3\text{COOH}/0,25$ M CH_3COONa . Đầu dò RID. Nồng độ dung dịch 1,000 g/L. Thể tích dung dịch 20,000 μL . Tốc độ dòng 1,000 mL/phút.

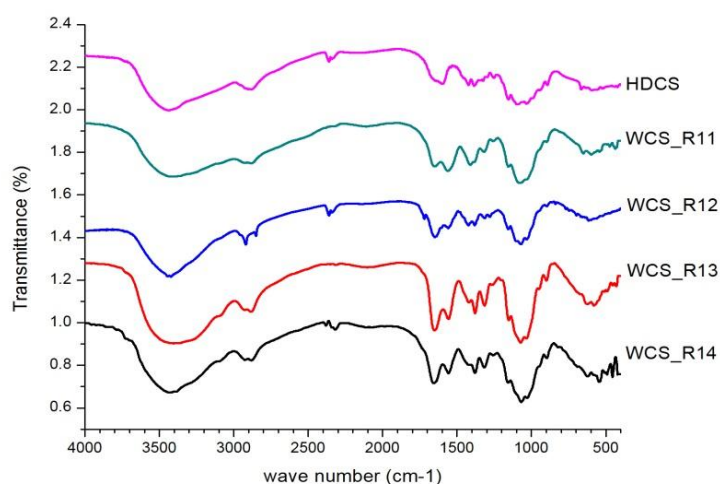
Xác định độ tan của sản phẩm trong môi trường nước

Các mẫu cần khảo sát được hòa tan vào nước cất hai lần ($\text{pH}=7.0$) với nồng độ 2,5 mg/mL. Độ đục của các dung dịch được xác định bằng máy TURB 350 IR, series Nr: 212035, USA.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Xác định cấu trúc hóa học của sản phẩm

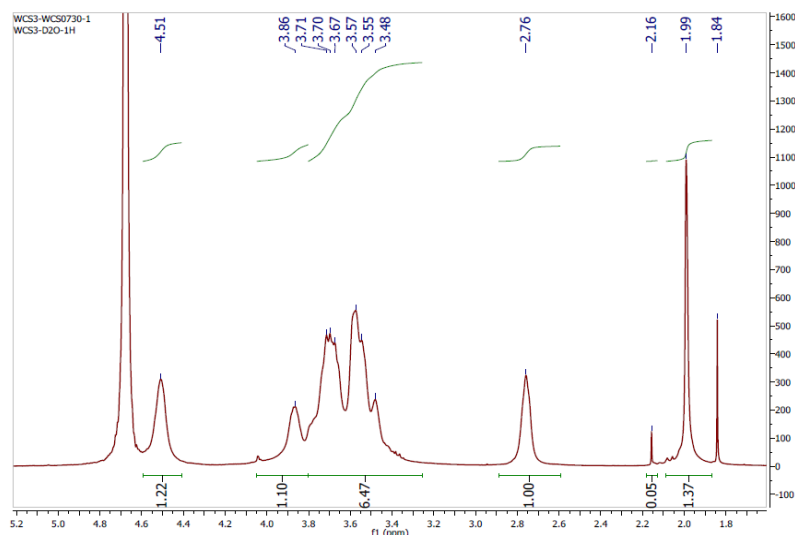
Sản phẩm của phản ứng acetyl hóa chitosan bằng anhydride acetic được phân tích FT-IR và cho kết quả như trong Hình 3 và Bảng 3.



Hình 3. Phổ FT-IR của HDCS và các sản phẩm WCS với tỉ lệ $\text{CS}/\text{Ac}_2\text{O}$ thay đổi.

Bảng 3. Các dao động đặc trưng và tần số hấp thụ tương ứng của mẫu chitosan độ deacetyl hóa cao (HDCS) và chitosan sau khi acetyl hóa

Dao Động	Số sóng (cm^{-1})	
	HDCS	WCS6
ν_{OH}	3275	3428
ν_{CH_2}	2918	2921
ν_{CH}	2870	2857
$\nu_{\text{C=O}}$ (amide I)	Không quan sát thấy	1649
δ_{NH} (amine)	1589	1604 (vài nhỏ)
δ_{NH} (amide II)	Không quan sát thấy	1562
δ_{CH_2}	1420	1425
$\nu_{\text{C-N}}$ và $\delta_{\text{N-H}}$ (amide III)	1328	1315



Hình 4. Phổ ^1H NMR của WCS6.

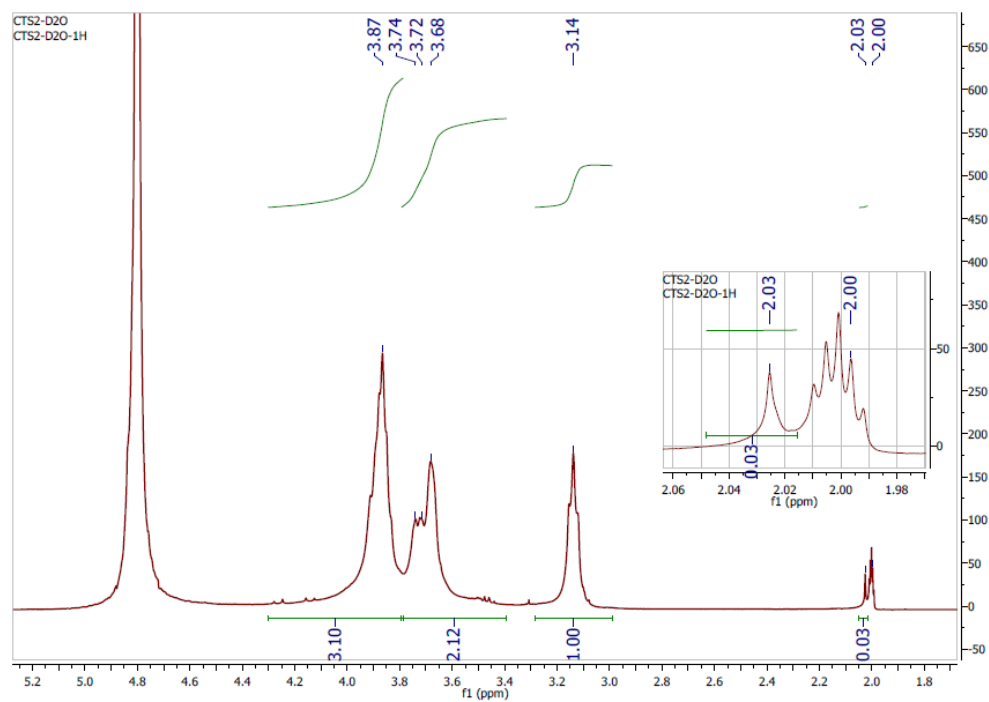
Các dao động đặc trưng cho thấy cấu trúc sản phẩm của phản ứng acetyl hóa tương tự như chitosan ban đầu. Tuy nhiên việc xuất hiện thêm dải hấp thụ đặc trưng cho nhóm amide chứng tỏ sự thay thế một phần nhóm amine trong cấu trúc chitosan bằng nhóm amide thông qua phản ứng với anhydride acetic.

Kết quả phân tích ^1H NMR của HDCS và WCS6 được trình bày lần lượt trong Hình 4 và Hình 5. Mũi cộng hưởng ở 4,51 ppm tương ứng với proton H1 của mắc xích *N*-acetyl glucosamine (GlcNAc), tín hiệu ở 3,86 ppm ứng với proton H1 trong mắc xích glucosamine (GlcN). Từ 3,71 đến 3,48 ppm là vùng cộng hưởng của các proton H3-H6 do chúng có mật độ điện tử gần giống nhau. Mũi cộng hưởng ở 2,76 ppm là tín hiệu của proton H2 trong mắc xích GlcN. Các proton của nhóm acetyl do có mật độ điện tử xung quanh hạt nhân cao nhất nên cộng hưởng ở vùng từ trường cao, chúng xuất hiện ở dạng mũi đơn tại 1,37 ppm [7].

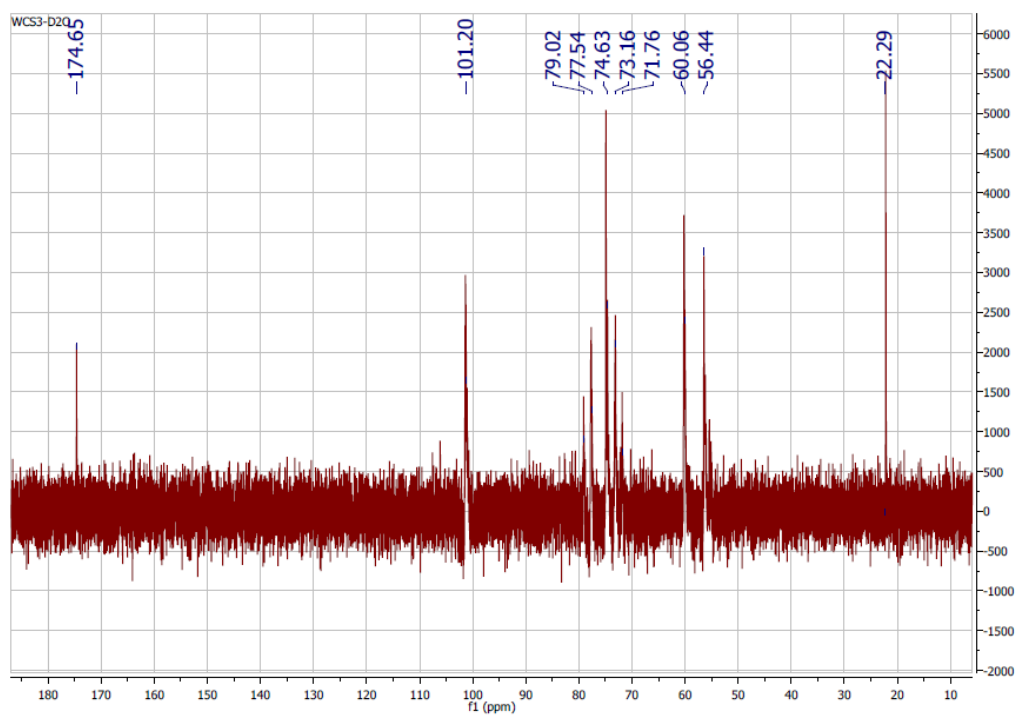
Khi so sánh với phổ ^1H NMR của HDCS được trình bày trong Hình 5, các tín hiệu cộng hưởng của WCS và HDCS tương tự nhau nhưng do trong HDCS hàm lượng nhóm amide rất ít nên

không thấy tín hiệu cộng hưởng của H1 trong mắc xích GlcNAc đồng thời tín hiệu của các proton nhóm acetyl ở 2,03 ppm có cường độ rất thấp. Điều này khẳng định lại kết quả từ phổ FT-IR rằng trong sản phẩm đã có sự thay thế một phần nhóm $-\text{NH}_2$ trong chitosan ban đầu thành nhóm $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$.

Kết quả ^{13}C NMR của WCS6 được trình bày trong Hình 6 cho thấy trong cấu trúc có 8 loại carbon. Tín hiệu ở 174,6 ppm ứng với carbon của nhóm carbonyl ($\text{C}=\text{O}$), mũi ở 101,2 ppm ứng với C1, còn C4 cộng hưởng ở 79,0-77,5 ppm, tín hiệu ở 74,6 ppm ứng với C5, tín hiệu ở 73,1-71,7 ppm ứng với C3, tín hiệu ở 60,0 và 56,4 ppm lần lượt ứng với C6 và C2, trong khi đó C của nhóm acetyl cộng hưởng ở 22,29 ppm [8]. Cả phổ ^1H và ^{13}C NMR của WCS đều không xuất hiện thêm tín hiệu cộng hưởng lạ nào chứng tỏ phản ứng xảy ra chọn lọc, anhydride acetic chỉ tác kích vào nhóm amine trên mắc xích GluN. Trên phổ ^{13}C chỉ có một loại carbon carbonyl và đó chính là carbon trong nhóm amide nên có thể kết luận quá trình chính xảy ra là quá trình *N*-acetyl hóa, không có quá trình phụ *O*-acetyl hóa (anhydride acetic tác kích vào nhóm CH_2-OH).



Hình 5. Phổ ^1H NMR của HDCS.



Hình 6. Phổ ^{13}C NMR của WCS6.

Ảnh hưởng của tỉ lệ tác chất và thời gian phản ứng đến DDA của sản phẩm

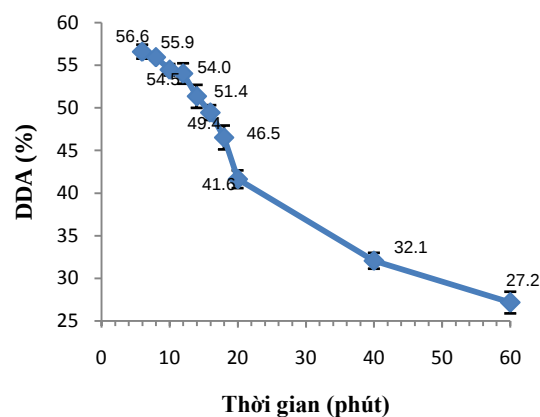
Bảng 4. Sự thay đổi DDA của các sản phẩm theo tỉ lệ mol HDCS/ Ac_2O

Tên mẫu	Tỉ lệ mol HDCS/ Ac_2O	DDA (%)
WCS_R11	1:1	99,4
WCS_R12	1:2	77,7
WCS_R13	1:3	26,9
WCS_R14	1:4	1,4

DDA của các sản phẩm WCS với tỉ lệ mol HDCS/ Ac_2O thay đổi được xác định từ phổ FT-IR theo công thức (2.1) được trình bày trong Bảng 4. Khi tỉ lệ mol là 1:1, DDA của sản phẩm gần bằng DDA của HDCS, lúc này chưa xảy ra phản ứng, có thể do lượng anhydride acetic đã bị thủy phân trong môi trường nước. Khi tỉ lệ mol CS/ Ac_2O tăng lên, lượng anhydride nhiều hơn, nên ngoài lượng anhydride bị thủy phân thì vẫn còn anhydride tham gia phản ứng *N*-acetyl hóa. Tỉ lệ mol HDCS/ Ac_2O càng tăng, lượng anhydride tham gia phản ứng *N*-acetyl hóa càng nhiều, nhóm amine bị chuyển hóa thành nhóm amide càng nhiều, DDA giảm. Khi số mol Ac_2O gấp ba lần số mol chitosan thì DDA trở nên nhỏ hơn 50 % và giảm xuống còn 1,4 % khi tỉ lệ này là 1:4.

Khảo sát thời gian phản ứng cho thấy khi thời gian tăng, DDA giảm (Hình 7). DDA đạt 56,6 % khi thời gian phản ứng là 6 phút, sau 16 phút DDA đã giảm xuống dưới 50 % và sau 60 phút DDA chỉ đạt 27,2 %. DDA giảm nhanh theo

thời gian chứng tỏ tốc độ phản ứng nhanh, do đó muốn thu sản phẩm có DDA trên 50 % cần tiến hành phản ứng với thời gian dưới 16 phút.



Hình 7. Sự thay đổi DDA theo thời gian phản ứng.

Tính tan của sản phẩm trong môi trường nước

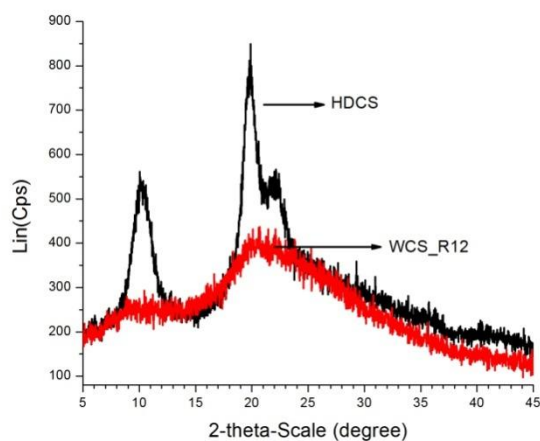
Tính tan của các sản phẩm được trình bày trong Bảng 5. Các mẫu có DDA $\leq 77,7$ % có độ đục nhỏ, chúng đều tan trong nước ở pH=7,0. Trong khi đó, HDCS tạo thành pha phân tán không tan trong nước làm cho độ đục tăng gần 100 lần so với các mẫu tan. Tương tự như vậy, mẫu chitosan được biến tính với tỉ lệ mol HDCS/ Ac_2O =1:1 (WCS_R11) có DDA cao cũng tạo thành huyền phù ở pH=7,0 nên độ đục cao xấp xỉ chitosan ban đầu. Như vậy trong nghiên cứu này giá trị DDA lớn nhất để mẫu vẫn còn tan trong nước ở pH=7,0 là 77,7 %.

Bảng 5. Tính tan của các sản phẩm trong môi trường nước ở pH=7,0

Kí hiệu mẫu	DDA (%)	Độ đục (NTU)	Tính tan
HDSCS	99,9	1068,0± 41,6	Không tan
WCS_R11	99,4	1048,3± 31,2	Không tan
WCS_R12	77,7	10,1± 0,6	Tan
WCS_R13	26,9	10,0± 0,2	Tan
WCS_R14	1,4	13,1± 0,7	Tan
WCS6	56,6	9,9± 0,7	Tan
WCS8	55,9	10,3± 0,1	Tan
WCS10	54,5	11,9± 1,2	Tan
WCS12	54,0	12,5± 0,5	Tan
WCS14	51,4	13,4± 0,8	Tan
WCS16	49,4	12,4± 1,0	Tan
WCS18	46,5	9,2± 0,1	Tan
WCS20	41,6	14,7± 2,7	Tan
WCS40	32,1	13,1± 0,4	Tan
WCS60	27,7	12,7± 0,4	Tan

Hai yếu tố chính chi phối khả năng hòa tan của chitosan là sự proton hóa của nhóm amino và độ kết tinh của mẫu. Với chitosan có độ deacetyl hóa cao, nó có thể được dự đoán rằng proton hóa được ưu đãi, nhưng điều này dường như được cân bằng bởi sự kết tinh cao của polymer này, kết quả cuối cùng là nó chỉ tan ở pH≤6. Khi chitosan tham gia phản ứng acetyl hóa bằng anhydride acetic, hàm lượng nhóm amin giảm (tức là DDA giảm) làm cho liên kết hydrogen liên phân tử giảm. Mà liên kết hydrogen đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành cấu trúc tinh thể của chitosan nên khi DDA giảm độ kết tinh của mẫu

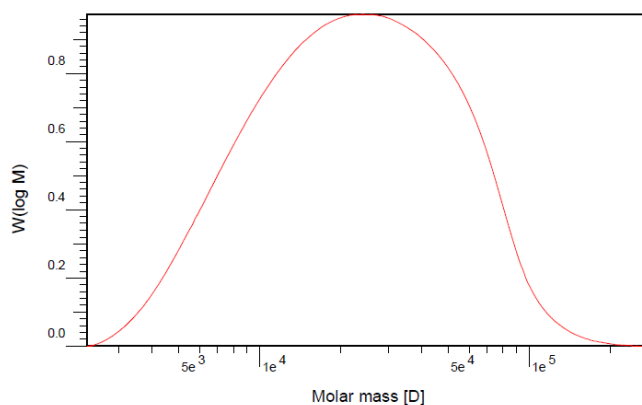
cũng giảm. Khi DDA giảm đến một giá trị nào đó thì cấu trúc tinh thể trở nên lỏng lẻo, quá trình solvat hóa diễn ra dễ dàng và chitosan tan được trong nước ngay khi pH=7. Lập luận trên được kiểm tra lại bằng phân tích nhiễu xạ tia X. Kết quả phân tích XRD của mẫu HDSCS (DDA = 99,9 %) cho thấy ba đỉnh nhiễu xạ chính sắc nhọn ở $2\theta=10,2^\circ$, $19,9^\circ$ và $22,0^\circ$ với cường độ cao (Hình 8) thể hiện độ kết tinh cao. Trong khi đó mẫu WCS_R12 (DDA = 77,7 %) chỉ có hai đỉnh nhiễu xạ rộng ở $2\theta=10,2^\circ$ và $20,5^\circ$ với cường độ thấp hơn nhiều thể hiện độ kết tinh thấp.



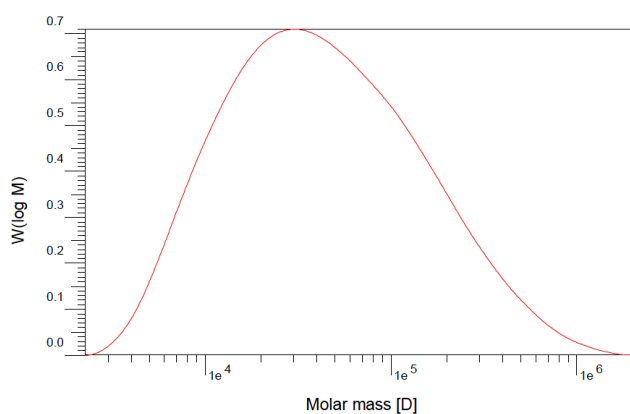
Hình 8. Giảm đồ nhiễu xạ tia X của mẫu HDCS (DDA = 99,9 %) và WCS_R12 (DDA = 77,7 %).

Phân tử lượng

Kết quả phân tích GPC của mẫu chitosan HDCS và WCS_R12 được trình bày trong Hình 9, Hình 10 và Bảng 6.



Hình 9. Kết quả phân tích GPC của mẫu HDCS.



Hình 10. Kết quả phân tích GPC của mẫu WCS_R12.

Bảng 6. Kết quả phân tích GPC của mẫu HDCS và WCS_R12

Mẫu	$\overline{M}_n$ (g/mol)	$\overline{M}_w$ (g/mol)	D
HDCS	$1,5848 \times 10^4$	$3,0154 \times 10^4$	$1,9027 \times 10^0$
WCS_R12	$2,3274 \times 10^4$	8.9449×10^4	$3,8433 \times 10^0$

Sau khi tham gia phản ứng acetyl hóa với anhydride acetic có mặt xúc tác pyridine, phân tử lượng của chitosan tăng do hai nguyên nhân. Thứ nhất là do trên mạch chính của chitosan có sự thay thế nhóm amine thành nhóm amide có khối lượng lớn hơn. Thứ hai là do hàm lượng liên kết hydrogen trong chitosan ban đầu nhiều hơn trong sản phẩm nên các mạch polymer co cụm lại, chúng phân bố trong những lỗ xốp có kích thước nhỏ của pha tĩnh, trong khi chitosan sau khi acetyl hóa sẽ phân bố vào các lỗ xốp lớn hơn. Phân tử lượng của sản phẩm đạt khoảng $2,33 \times 10^4$ có thể đáp ứng được yêu cầu trong nhiều lĩnh vực ứng dụng.

KẾT LUẬN

Phản ứng acetyl hóa chitosan bằng anhydride acetic có mặt xúc tác pyridine đã được thực hiện. Cấu trúc sản phẩm có sự thay thế một phần nhóm amine trên mạch chính bằng nhóm amide được xác định bằng FT-IR và ^1H , ^{13}C NMR. Thời gian

phản ứng tối thiểu để thu được chitosan tan trong nước được rút ngắn so với các tài liệu tham khảo khác.

Có thể điều khiển DDA của sản phẩm thu được bằng cách thay đổi tỷ lệ mol HDCS/ Ac_2O và thời gian phản ứng. Khi tỷ lệ mol HDCS/ Ac_2O và thời gian phản ứng tăng, DDA giảm.

Sản phẩm có $\text{DDA} \leq 77,7\%$ đều tan trong nước ở $\text{pH} \leq 7$. Phản ứng acetyl hóa đã giúp mở rộng khoảng pH hòa tan của chitosan. DDA tối đa để chitosan tan trong nước ($77,7\%$) cao hơn so với các công bố trước đây. Phản ứng không làm giảm phân tử lượng của nguyên liệu đầu.

Sản phẩm chitosan thu được có DDA và phân tử lượng cao và quan trọng là có thể tan trong môi trường nước ở $\text{pH} = 7$. Điều này khắc phục hạn chế về tính tan của chitosan và mở ra vô số ứng dụng, đặc biệt là các ứng dụng ở môi trường sinh lý.

Synthesis of water-soluble chitosan for biomedical applications

- Tu Thi Tram Anh
- Ha Thuc Huy

University of Science, VNU-HCM

ABSTRACT

Highly deacetylated chitosan (CS) reacted with anhydride acetic (Ac_2O) to produce chitosan with various degree of deacetylation (DDA) depending on the CS/ Ac_2O ratios. The structure of products was characterized by FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, and the molecular weight was identified by GPC. The DDA of products

decreases as the CS/ Ac_2O ratio increases. The products with less than 80 % DDA were soluble in water with a wide pH range. The water-soluble chitosan can be used in many biomedical applications such as manufacturing drug delivery systems or functionalized iron oxide nanoparticles.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. M. Rinaudo, Chitin and chitosan: Properties and applications, *Prog. Polym. Sci.*, 31, 603-632 (2006).
- [2]. N.T. An, D.T.T, N.T. Dong, P.L. Dung, Water-soluble N-carboxymethylchitosan derivatives: Preparation, characteristics and its application, *Carbohydrate Polymers*, 75, 489-497 (2009).
- [3]. Y. Hu, H.J, C. Xu, Y. Wang, K. Zhu, Preparation and characterization of poly(ethylene glycol)-g-chitosan with water- and organosolubility, *Carbohydrate Polymers*, 61, 472-479 (2005).
- [4]. S. Lu, X.S, D. Cao, Y. Chen, Preparation of water-soluble chitosan, *Journal of Applied Polymer Science*, 91, 3497-3503 (2004).
- [5]. A. Ioannis, V.V.K. Sogias, A.C. Williams, Exploring the factors affecting the solubility of chitosan in water, *Macromol. Chem. Phys*, 211, 426-433 (2010).
- [6]. J. Brugnerotto, J.L., F.M. Goycoole, An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization, *Polymer*, 42, 3569-3580 (2001).
- [7]. M. Lavertu, Z. Xia, A.N. Serreqi, M. Berrada, A validated ^1H NMR method for the determination of the degree of deacetylation of chitosan, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 32, 1149-1158 (2003).
- [8]. M.L. Duarte, M.C.F, M.R. Marvaõ, Determination of the degree of acetylation of chitin materials by ^{13}C CP/MAS NMR spectroscopy, *International Journal of Biological Macromolecules*, 28, 359-363 (2001).