

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The principle investigator would like to acknowledge the funding provided by the Rachadaphiseksomphot Endowment Fund of Chulalongkorn University, the Thailand Research Fund (TRF-RTA), the Royal Thai Government (Budget of Fiscal Year 2556), the Conductive and Electroactive Polymer Research Unit, and the Petroleum and Petrochemical College of Chulalongkorn University.

### บทคัดย่อ

ชื่อโครงการวิจัย การควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังจากแผ่นอัลจินตด้วยกระแสไฟฟ้า

ชื่อผู้วิจัย ศ.ดร. อนุวัฒน์ ศิริวัฒน์

เดือนและปีที่ทำวิจัยเสร็จ กรกฎาคม 2557

### บทคัดย่อ

แผ่นอัลจินตไฮโดรเจลผสมพอลิเมอร์ไดออกซีไทโอฟินซึ่งเป็นพอลิเมอร์นำไฟฟ้าถูกเตรียมขึ้นเพื่อนำมาใช้เป็นแผ่นควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังด้วยกระแสไฟฟ้า ภายใต้อิทธิพลของปริมาณสารเชื่อมโยงในแผ่นไฮโดรเจล, ขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์นำไฟฟ้า, และปริมาณกระแสไฟฟ้า จากการศึกษาพบว่ายาถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลด้วยกระบวนการแพร่ผ่าน เนื่องจากค่า  $n$  มีค่าใกล้เคียง 0.5 นอกจากนี้ยังพบค่าการแพร่ของยาจากแผ่นไฮโดรเจลเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณสารเชื่อมโยงต่ำ เนื่องจากขนาดรูภายในแผ่นไฮโดรเจลมีขนาดใหญ่ทำให้สามารถปลดปล่อยยาได้ง่าย สำหรับปริมาณกระแสไฟฟ้าที่ใช้ยังส่งผลให้การแพร่ของยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากการแรงผลักดันระหว่างประจุลบของยากับอิเล็กตรอน นอกจากนี้กระแสไฟฟ้ายังเหนี่ยวนำให้เกิดการขยายรูภายในไฮโดรเจลให้ใหญ่ขึ้น และการเกิดปฏิกิริยารีดักชันของพอลิเมอร์นำไฟฟ้าซึ่งส่งผลให้การปลดปล่อยยาออกจากระบบเพิ่มขึ้น โดยพอลิเมอร์นำไฟฟ้าที่มีอนุภาคขนาดเล็กสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้มากที่สุด เนื่องจากการตอบสนองต่อไฟฟ้าได้ดีที่สุด

## ABSTRACTS

**Project Title** Electrically controlled release of drugs from alginate hydrogels for transdermal drug delivery application

**Name of the Investigators** Prof. Anuvat Sirivat

**Year** 1 August 2013 – 31 July 2014

### Abstract

A drug-loaded conductive polymer/hydrogel blend, benzoic acid-loaded poly(3,4-ethylenedioxythiophene/alginate (BA-loaded PEDOT/Alg) hydrogel, was used as a carrier/matrix for an electrical stimuli transdermal drug delivery system (TDDS). The effects of crosslinking ratio, PEDOT particle size, and electric field strength on the release mechanism and the diffusion coefficient (D) of BA were examined by using a modified Franz-diffusion cell. The diffusion scaling exponent value of BA is close to 0.5 which refers to the diffusion controlled mechanism, or the Fickian diffusion as the BA release mechanism. The D increased when there was a decrease in the crosslinking ratio due to the mesh size-hindering effect. When increasing electric field strength, the D of BA-loaded PEDOT/Alg hydrogel increased because the cathode-BA<sup>-</sup> electrorepulsion, electro-induced alginate expansion, and PEDOT electro-neutralization simultaneously occurred. The highest D belonged to a blend with the smallest PEDOT particle and highest electrical conductivity. The D of BA was a function of the matrix mesh size except when drug size/mesh size was lower than  $2.38 \times 10^{-3}$ , where D of BA became mesh size independent as the matrix mesh size was extremely large. Thus, the fabricated conductive polymer hydrogel blends have a great potential to be used in TDDS under electrical stimulation.

**TABLE OF CONTENTS**

	<b>PAGE</b>
Title Page	i
Acknowledgements	ii
Abstracts (in Thai)	iii
Abstracts (in English)	iv
Table of Contents	v
List of Tables	vi
List of Figures	vii
List of Symbols	ix
Introduction	1
Literature Survey	3
Experimental	11
Results and Discussion	17
Conclusions	35
References	36

**LIST OF TABLES**

<b>TABLE</b>		<b>PAGE</b>
1	Condition of synthesis BA-loaded PEDOT at 0.15 M of EDOT and 0.45 M of BA	11
2	The particle size and electrical conductivity of BA-loaded PEDOT and actual amount of benzoic acid in PEDOT	21
3	Release kinetic parameters and the linear regression values obtained from fitting the drug release experimental data	23
4	Release kinetic parameters and the linear regression values obtained from fitting the drug release experimental data at an electrical potential of 1 V	24

## LIST OF FIGURES

FIGURE		PAGE
1	The modified Franz-Diffusion cell experiment set up.	15
2	a) Absorption infrared spectra and b) thermogravimetric thermograms of BA, PEDOT, and BA-loaded PEDOT.	18
3	Morphologies and size distributions of BA-loaded PEDOT at various APS concentrations: a) 0.15 M; b) 0.30 M; and c) 0.45 M.	19
4	Proposed polymerization mechanism of BA-loaded PEDOT: (a) EDOT as a monomer is oxidized by APS to a cation radical; (b) EDOT cation radicals form dimers that subsequently are deprotonated; and (c) PEDOT polymer is doped by benzoate ion.	20
5	Mesh size of PEDOT/Alg hydrogel at various crosslinking ratios under electrical potential of 0 and 1 V.	22
6	Plot of $\log M_t/M_\infty$ vs. log time of benzoic acid released from variously crosslinked S-PEDOT/Alg hydrogels at electrical potential of 1 V.	23
7	a) Amount of benzoic acid released from S-PEDOT/Alg_0.7 hydrogels at various electrical potentials b) Release reaction of benzoic acid from BA-loaded PEDOT/Alg hydrogel under applied electric field.	25
8	Diffusion coefficient of benzoic acid from PEDOT/Alg_0.7 of various PEDOT particle sizes vs. electrical potential.	26
9	Diffusion coefficient of benzoic acid from S-PEDOT/Alg as a function of crosslinking ratio and mesh size at electrical potential of 0 and 1 V.	27

FIGURE		PAGE
10	Amounts of benzoic acid released from S-PEDOT/Alg_0.7 hydrogels at electrical potentials of 0 V and 1 V with hydrogel samples attached to anode or cathode.	28
11	Diffusion coefficient of: a) benzoic acid from alginate and PEDOT/Alg hydrogel at electrical potentials of 0 and 1 V; and b) benzoic acid from PEDOT/Alg hydrogel at electrical potential of 1 V.	29
12	Diffusion coefficient of drug from alginate, PEDOT/Alg, and PPY/PAA hydrogel at electrical potential of 1 V.	31
13	Amounts of drug released from Alg_0.7 hydrogels of various drug sizes versus time <sup>1/2</sup> .	32
14	The interaction between folic acid and alginate.	33
15	The diffusion coefficients of drugs (BA, FA, and TA from Ca-Alg hydrogels versus electric potentials of Alg_0.7 hydrogels.	34

## LIST OF SYMBOLS

$\sigma$	the specific conductivity
$\rho$	specific resistivity
$R_s$	sheet resistivity ( $\Omega$ )
$I$	measured current
$K$	geometric correction factor
$V$	applied voltage
$t$	pellet thickness
$\bar{M}_c$	molecular weight between crosslinks
$\xi$	mesh size
$\bar{M}_n$	number averaged molecular weight of the polymer before crosslinking
$\bar{v}$	specific volume of Alginate
$V_l$	molar volume of the water
$v_{2,r}$	volume fraction of the polymer in a relaxed state
$v_{2,s}$	volume fraction of the polymer in a swollen state
$\chi_1$	Flory polymer-solvent interaction parameter
$C_n$	Flory characteristic ratio
$l$	carbon-carbon bond length of the monomer unit
$M_r$	monomer molecular weight
$M_t$	masses of drug released at the times
$M_\alpha$	masses of drug released at the infinite time
$k$	kinetic constant
$n$	diffusion scaling exponent
$k_H$	Higuchi constant
$A$	diffusion area
$C_o$	initial drug concentration in the hydrogel
$D$	diffusion coefficient of the drug
$D_0$	diffusion coefficient at a very small drug size
$a_d$	drug size
$m$	scaling exponent



