DEVELOPMENT OF NATURAL RUBBER MATRIX USING IN ELECTRICAL STIMULI TRANSDERMAL DRUG DELIVERY APPLICATION

Sanchalit Choowongapichat

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment 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
2015

Thesis Title:	Development of Natural Rubber Matrix using in Electrical Stimuli Transdermal Drug Delivery Application
By:	Sanchalit Choowongapichat
Program:	Polymer Science
Thesis Advisor:	Prof. Anuvat Sirivat

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

..... College Dean

(Asst. Prof. Pomthong Malakul)

Thesis Committee:

.....Anuvat Sirivat.....

(Prof. Anuvat Sirivat)

.....Ratana Rujiravanit.....

(Assoc. Prof. Ratana Rujiravanit)

.....Sumonman Niamlang.....

(Dr. Sumonman Niamlang)

ABSTRACT

5672022063: Polymer Science Program
Sanchalit Choowongapiichat: Development of Natural Rubber Matrix using in Electrical Stimuli Transdermal Drug Delivery Application.
Thesis Advisor: Prof. Anuvat Sirivat 156 pp.
Keywords: Drug delivery/ Natural rubber/ Ionic drug/ Electrical potential/ Plasticizer

The transdermal drug delivery system (TDDS) is a system to the transport the specific dose of drug into the blood system through the skin. TDDS has been continuously developed and improved for suing with a wide variety of drug molecules. In this work, the influence under effect of the electrical potential and plasticizers were studied for the drug delivery system. Indomethacin (IN), an anti-inflammatory drug, was used as an inoinc drug model which added in plasticizers to develope the efficient drug transportation. The drug-loaded plasticizer was mixed with natural rubber latex (NR) to prepare a transdermal patch by UV-curing method. The permeation of indomethacin in phosphate-buffered saline (PBS) buffer (pH 7.4) through IN-loaded NR film was carrried out by a modified Franz diffusion cell at a control temperature at 37 °C. UV-visible spectrometer was used to dertermine the amount of drug permeation. The results confirmed that an electrical potential and plasticizer can develope the diffusion of drug from a patch through the skin by generating electro-repulsive force.

บทคัดย่อ

สรรชลิต ชูวงศ์อภิชาติ : การพัฒนาแผ่นบรรจุยาจากยางธรรมชาติ เพื่อประยุกต์ใช้ในแผ่นนำส่งยาโดยควบคุมด้วยกระแสไฟฟ้า (Development of Natural Rubber Matrix using in Electrical Stimuli Transdermal Drug Delivery Application)
อ. ที่ปรึกษา : ศ.ดร. อนุวัฒน์ ศิริวัฒน์ 156 หน้า

ระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนังถูกพัฒนาและเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา โดยหลีกเลี่ยงการถูกทำลายของยาจากระบบทางเดินอาหาร หรือการเกิดเมตาบอลิซึมของยาที่ตับ นอกจากนี้ยังช่วยรักษาระดับปริมาณยาในเลือดให้คงที่ แต่เนื่องจากธรรมชาติของผิวหนังที่เป็นเยื่อเลือกผ่านจึงส่งผลเป็นข้อจำกัดในการแพร่ผ่านของยาจากชั้นผิวหนังไปยังอวัยวะเป้าหมายและจำกัดประเภทของยา ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง ดังนั้นจึงได้มีการใช้กระแสไฟฟ้าเพื่อลดข้อจำกัดดังกล่าว เป็นผลทำให้ระบบนี้สามารถใช้ได้กับยาหลากหลายชนิดและทำให้การรักษามีประสิทธิภาพดีขึ้น งานวิจัยนี้ศึกษาการปลดปล่อยยาอินโดเมธาซินที่บรรจุในแผ่นยางธรรมชาติผสมพลาสติไซเซอร์ โดยใช้ Modified-Franz diffusion cell ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ซาลีนที่ค่า พีเอช 7.4 อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ผลการทดลองพบว่าปริมาณการปลดปล่อยยาอินโดเมธาซินเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มปริมาณพลาสติไซเซอร์ และปริมาณความแรงของกระแสไฟฟ้าในแผ่นยางธรรมชาติ เนื่องจากเกิดแรงผลักทางไฟฟ้าระหว่างประจุลบของยาและประจุลบบนขั้วไฟฟ้าที่วางบนแผ่นยาง

ACKNOWLEDGEMENTS

Appreciation is expressed to those who have made contributions to this dissertation. The author would like to express sincere sincere gratitude to my advisor Prof. Anuvat Sirivat for his assistances. He has provided very useful guidance throughout this research.

I would like to thank The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University where I have gained the invaluable knowledge in the polymer science and also greatly appreciate all professors, lecturers, and academic staffs who have tendered support during all these years spent M.S. Study.

Special thank goes to Conductive and Electroactive Polymers Research Unit of Chulalongkorn University, Thailand Research Fund (TRF-RTA), and Royal Thai Government.

Assoc. Prof. Ratana Rujiravanit and Dr. Sumonman Niamlang are further acknowledged for being on my thesis committee, making valuable comments and suggestions and her friends in Conductive and Electroactive Polymers Research Unit of Chulalongkorn University for their various suggestions and discussion on this work and the oral presentation.

I wish to express my deep gratitude to my family for their unconditioned love, understanding and very support during my stay in the college.

The author is grateful for the scholarship and funding of this thesis work provided by The Petroleum and Petrochemical College.

This research work was partially supported by the Ratchadapisek Sompoch Endowment Fund (2013), Chulalongkorn University (CU-56-900-FC) and Thailand Research Fund (IRG5780012).

TABLE OF CONTENTS

CHAPTER PAGE

CHAPTER PAGE

CHAPTER **PAGE**

LIST OF TABLES

TABLE PAGE

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

LIST OF FIGURES

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

ABBREVIATIONS

Avg	Average
DPNR	Deproteinized Natural Rubber
DCNR	Double-centrifuged Natural Rubber
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectromerter
IN	Indomethacin
PCz	Polycarbazole
SD	Standard deviation
SEM	Scanning Electron Microscope
TG-DTA	Thermogravimetry Differential Thermal Analyzer
TDDS	Transdermal Drug Delivery System
UV-visible	UV-visible spectrophotometer

LIST OF SYMBOLS

M_s	weight of the sample after submersed in the buffer solution (g)
M_d	weight of sample after submersed in the buffer solution (g)
M_i	initial weight of the sample (g)
ν_e	the number of chains in a real network per unit volume
V_1	the molar volume of solvent
V_r	the polymer volume fraction in swollen state
χ	the Flory interaction parameter of natural rubber
A	the weight of sample measured in air (g),
B	the weight of sample measured in MeOH (g),
M_t	amounts of drug release at time (mg)
M_∞	amounts of drug release at time infinity (mg)
M_t/M_∞	fractional of drug release
k	kinetic constant (h^{-n})
k_H	Higuchi kinetic constant (h^{-n})
n	diffusion scaling exponent
Q	amount of material flowing through a unit cross-section of barrier (g/cm^2)
C_0	initial drug concentration in the film (g/cm^3)
D	diffusion coefficient of a drug (cm^2/s)
t	time (h)