CONTROLLED RELEASE OF SULFOSALICYLIC ACID FROM POLY(VINYL ALCOHOL) HYDROGEL BY ELECTRICAL STIMULATION

Kanokporn Juntanon

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,
Case Western Reserve University and Institut Français du Pétrole
2007

Thesis Title:

Controlled Release of Sulfosalicylic Acid from Poly(vinyl

alcohol) Hydrogel by Electrical Stimulation

By:

Kanokporn Juntanon

Program:

Polymer Science

Thesis Advisors:

Assoc. Prof. Anuvat Sirivat

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

Nantage Januaret College Director

(Assoc. Prof. Nantaya Yanumet)

Thesis Committee:

(Assoc. Prof. Anuvat Sirivat)

(Assoc. Prof. Sujitra Wongkasemjit)

Ratana pyjravanjt.

Surallowal

(Asst. Prof. Ratana Rujiravanit)

ABSTRACT

4872005063: Polymer Science Program

Kanokporn Juntanon: Controlled Release of Sulfosalicylic Acid from

Poly(vinyl alcohol) Hydrogel by Electrical Stimulation

Thesis Advisors: Assoc. Prof. Anuvat Sirivat 115 pp.

Keywords: Poly (vinyl alcohol) hydrogels/ Crosslink/ Diffusion coefficient/

Electrical control drug release.

This study evaluated and characterized the use of poly (vinyl alcohol) (PVA) hydrogels as the matrix/carriers for a drug in the Electrically Controlled Drug Delivery System. The drug-loaded PVA hydrogels were prepared by solution-casting using sulfosalicylic acid as the model drug and glutaraldehyde as the crosslinking agent. The average molecular weight between crosslinks, crosslinking density, and mesh size of the PVA hydrogels were determined using the Equilibrium Swelling Theory developed by Peppas and Merril, as well as by scanning electron microscopy (SEM). The release mechanisms and the diffusion coefficients of the hydrogels were studied using a modified Franz-Diffusion cell in an acetate buffer at pH 5.5 and at a temperature of 37 °C for 48 hours, in order to determine the effects of crosslinking ratio, electric field strength and electrode polarity. The amount of released drug was analyzed by UV-Visible spectrophotometry. The plots of the amount of drug released as a function of square root of time showed a linear relationship. The diffusion coefficients of drug in PVA hydrogels decreased with increasing crosslinking ratio. Moreover, the diffusion coefficients of drug in the PVA hydrogels depended critically on the electric field strength between 0-5 V and the electrode polarity.

บทคัดย่อ

กนกพร จันทนนท์: การควบคุมการปลดปล่อยซัลโฟซาลิกไซลิกเอซิดจากพอลิไวนิล อัลกอฮอร์ไฮโดรเจลโดยการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า (Controlled Release of Sulfosalicylic Acid from Poly(vinyl alcohol) Hydrogel by Electrical Stimulation) อ.ที่ปรึกษา: รศ.ดร. อนุวัฒน์ ศิริวัฒน์ 115 หน้า

ในงานวิจัยฉบับนี้ได้ทำการศึกษาการใช้พอถิไวนิลอัลกอฮอร์ไฮโครเจลเป็นตัวส่งผ่านยา ในระบบการควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยกระแสไฟฟ้า พอถิไวนิลอัลกอฮอร์ไฮโครเจลผสมด้วย ยาได้เตรียมโดยวิธีการเตรียมเป็นแผ่นด้วยสารละลายระหว่างซัลโฟซาลิกไซลิกเอซิดแทนโมเดล ยาและ กลูตารัลดีไฮด์เป็นสารเชื่อมโยง น้ำหนักโมเลกุลระหว่างตัวเชื่อมโยง ความหนาแน่นของ ตัวเชื่อมโยง และขนาดช่องว่างภายในพอลิไวนิลอัลกอฮอร์ไฮโครเจล ได้คำนวนจากทฤษฎีการดูด ซับน้ำของเปปปัสและเมอรัลและตรวจสอบด้วยเครื่องจุลทรรสน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กลไก ลการปลดปล่อยและค่าการแพร่ของยาผ่านไฮโครเจลนี้ได้ศึกษาโดยใช้ modified Franz-Diffusion cell ในสารละลายบับเฟอร์ที่พีเอช 5.5 อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง โดย ทำการศึกษาผลของปริมาณสารเชื่อมโยง ความเข้มของกระแสไฟฟ้า และ ความเป็นขั้วของ ขั้วไฟฟ้า ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยได้ทำการวิเคราะห์ด้วยเครื่องยูวี-วิชิเบิลสเปลโตรโฟโตมิเตอร์ และจากการศึกษาพบว่า กราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยและรากที่สองของ เวลาในการปลดปล่อยยา แสดงความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง และค่าการแพร่ของยาผ่านไฮโครเจลล คลงเมื่อเพิ่มปริมาณสารเชื่อมโยง นอกจากนี้ความเข้มของกระแสไฟฟ้า และความเป็นขั้วของ ขั้วไฟฟ้า มีผลต่อค่าการแพร่ของยาผ่านไฮโครเจลล คลงเมื่อเพิ่มปริมาณสารเชื่อมโยง นอกจากนี้ความเข้มของกระแสไฟฟ้า และความเป็นขั้วของ ขั้วไฟฟ้า มีผลต่อค่าการแพร่ของยาผ่านไฮโดรเจลล

ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to thank all faculties who have provided invaluable knowledge to her, especially, Assoc. Prof. Anuvat Sirivat who is her advisor.

She would like to express her sincere appreciation to Assoc. Prof. Sujitra Wongkasemjit and Asst. Prof. Ratana Rujiravanit for being on her thesis committee.

Special thank goes to all EACP group members for their various discussions and suggestions on this work.

She would like to thank Mr. Robert Wright for the encouragement and the suggestions on the oral presentations.

This thesis work is partially funded by the Petroleum and Petrochemical College; and the National Excellence Center for Petroleum, Petrochemicals, and Advanced Materials, Thailand.

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

TABLE OF CONTENTS

		PAGE
Title	e Page	i
Abs	stract (in English)	iii
Abs	stract (in Thai)	iv
Ack	nowledgements	v
Tab	le of Contents	vi
List	of Tables	ix
List	of Figures	x
СНАРТІ	ER	
I	INTRODUCTION	1
II	LITERATURE REVIEW	3
	2.1 Controlled Drug Delivery Systems	3
	2.2 Hydrogel and Therapeutic agent	4
	2.3 Controlled Release Mechanisms	10
	2.4 Mathematical analysis of the drug transport mechanism	17
Ш	EXPERIMENTAL	20
	3.1 Materials	20
	3.2 Methodology	20
	3.2.1 Preparation of Drug-loaded PVA Hydrogels	20
	3.2.2 Characterization	22
	3.2.3 Swelling Behavior	23
	3.2.4 Determination of Mc, Mesh Size	
	and Crosslinking Density	23
	3.2.5 Drug Release Experiments	25

CHAPTER			PAGE	
ſV	CONTROLI	LED RELEASE OF SULFOSALICYLIC ACID		
	FROM POLY(VINYL ALCOHOL) HYDROGEL			
	BY ELECTI	RICAL STIMULATION	28	
	4.1 Introduct	ion	29	
	4.2 Materials	and Methods	30	
	4.3 Results a	nd Discussion	35	
	4.4 Conclusion	ons	40	
	4.5 Acknowl	edgements	41	
	4.6 Referenc	es	41	
V	CONCLUSI	ONS	60	
	REFERENC	ES	61	
	APPENDIC	ES		
	Appendix A	FT-IR Spectrum of SSA-Loaded PVA Hydrogel		
		and PVA Hydrogel	66	
	Appendix B	TGA Thermograms of SSA-Loaded PVA Hydroge	l	
		and PVA Hydrogel	68	
	Appendix C	DSC Thermograms of SSA-Loaded PVA Hydrogel	l	
		and PVA Hydrogel	70	
	Appendix D	Scanning Electron Micrograph of Various		
		Crosslinked PVA Hydrogels	72	
	Appendix E	Determination of Degree of Swelling and Weight		
		Loss of PVA Hydrogels	75	
	Appendix F	Determinaion of the Molecular Weight between		
		Crosslinks, Mesh Size and Crosslinking Density	78	
	Appendix G	UV-Visible Spectrum of Sulfosalicylic Acid		
		Model Drug	84	

CHAPTER			PAGE
	Appendix H (Calibration Curve of Sulfosalicylic Acid	
	N	Model Drug	85
	Appendix I D	etermination of Actual Drug Content	87
	Appendix J D	Determination of Amounts and Diffusion	
	(Coefficient of SSA Released from SSA-Loaded	
	P	PVA Hydrogel at Various Crosslinking Ratios	88
	Appendix K I	Determination of Amounts and Diffusion	
	(Coefficient of SSA Released from SSA-Loaded	
	1	PVA Hydrogel at Various Crosslinking Ratios	
	,	with Electric Field (E = 1 V)	97
	Appendix L D	Determination of Amounts and Diffusion	
	(Coefficient of SSA Released from SSA-Loaded	
	F	PVA Hydrogel at Various Electric Field Strength	107
	Appendix M	Determination of Amounts and Diffusion	
	(Coefficient of SSA Released from SSA-Loaded	
	F	PVA Hydrogel under the Anode and Cathode	115
3.2			
	CURRICULUN	M VITAE	121

LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
	CHAPTER II	
2.1	Classification of controlled release systems	10
	CHAPTER IV	
4.1	The Mc, mesh size, and crosslinking density of PVA hydrogels	
	at various crosslinking ratios with and without the electric field	45
4.2	Release kinetic parameters and linear regression values obtained	
	from fitting drug release experimental data to the Ritger-Peppas	
	model	46
4.3	Diffusion coefficients of SSA in PVA hydrogels under	
	anode and cathode	46

LIST OF FIGURES

FIGURE		PAGE	
	CHAPTER II		
2.1	Drug levels in the blood with (a) traditional drug dosing and		
	(b) controlled delivery dosing	4	
2.2	Chemical structure of sulfosalicylic acid	10	
2.3	Drug delivery from (1) a typical matrix drug delivery system		
	and (2) typical reservoir devices: (a) implantable or oral systems,		
	and (b) transdermal systems	11	
2.4	Transport processes in transdermal drug delivery	12	
2.5	Drug delivery from (a) reservoir and (b) matrix swelling-controlled		
	release systems	13	
2.6	Drug delivery from (a) bulk-eroding and (b) surface-eroding		
	biodegradable systems	14	
2.7	Schematic of the components of an iontophoretic patch	15	
	CHAPTER III		
3.1	Preparation of drug-loaded PVA hydrogel	21	
3.2	Schematic diagram of swelling of hydrogel		
	under the action of electric field	23	
3.3	Schematic diagram of experimental set up		
	of transdermal transport studies	27	
	CHAPTER IV		
4.1	The FT-IR absorption spectrum of SSA-loaded PVA hydrogel		
	and PVA hydrogel	47	
4.2	The DSC thermograms of pure PVA hydrogel,		
	drug-loaded PVA hydrogel and pure model drug.	48	
4.3	The TGA thermograms of pure PVA hydrogel,		
	drug-loaded PVA hydrogel and pure model drug	48	

FIGUE	RE	PAGE
4.4	Degree of swelling (%) and weight loss (%) of poly(vinyl alcohol)	
	hydrogels at various crosslinking ratios	49
4.5	The morphology of poly(vinyl alcohol) after swelling at	
	various crosslinking ratios	50
4.6	The morphology of poly(vinyl alcohol) (PVA_0)	
	after swelling under electric field strength	51
4.7	The morphology of poly(vinyl alcohol) (PVA_2.5)	
	after swelling under electric field strength	52
4.8	Amount of sulfosalicylic acid release from	
	sulfosalicylic acid-loaded poly(vinyl alcohol) hydrogel	
	at time t vs. t at various crosslink ratios	53
4.9	Amount of sulfosalicylic acid release from	
	sulfosalicylic acid-loaded poly(vinyl alcohol) hydrogel	
	at time t vs. t ^{1/2} at various crosslink ratios	54
4.10	Diffusion coefficient of SSA from PVA hydrogels	
	vs. Crosslinking ratios and Mesh size	55
4.11	Diffusion coefficient of SSA from PVA hydrogels vs.	
	drug size/mesh size of hydrogel at electric field strength	
	of 0 and 1 V, pH 5.5, 37 0 C	56
4.12	Amount of sulfosalicylic acid release from sulfosalicylic acid-	
	loaded poly(vinyl alcohol) hydrogel at various electric field strength	57
4.13	Diffusion coefficient of poly(vinyl alcohol) hydrogels vs.	
	Electric field strength	58
4.14	Amount of sulfosalicylic acid release from sulfosalicylic acid-loaded	
	poly(vinyl alcohol) hydrogel with applied the anode and cathode	59