

Thermoresponsive Membrane Based on Thermotropic Liquid Crystalline Cholesteryl-(L-lac- tic acid)_n System: Study of Its Drug Permeability

Massoumeh Bagheri* and Mohammad Hashempour

Department of Chemistry, Faculty of Science, Azarbaijan Shahid Madani University,
P. O. Box: 53714-161, Tabriz, Iran

Received 23 January 2012, accepted 20 October 2012

ABSTRACT

The rapidly increasing interest in functional materials with reversibly switchable physico-chemical properties has led to significant work on the development of stimuli responsive membranes. Thermotropic liquid crystals with their exceptional properties have potentials for drug-delivery applications. Thermoresponsive liquid-crystal-embedded membranes were investigated for the purpose of developing the drug delivery systems with thermal stimuli response. Drug release occurs at temperatures above the phase transition temperature of thermotropic liquid crystals. Therefore, they can control drug release in response to small temperature changes. In this work, the biocompatible and thermotropic liquid crystalline polymer cholesteryl-(L-lactic acid)_n, CLA_n (n=30), was synthesized with accurate control of molecular weight via ring opening polymerization method. Polymerization of L-lactide was carried out in the presence of cholesterol as an initiator and catalytic amount of tin (II) octoate (Sn(Oct)₂) at 150°C in 5 h. The number-average degree of polymerization of CLA₃₀ was obtained from ¹H NMR spectroscopy. The phase transition behavior of liquid crystalline CLA₃₀ was established by differential scanning calorimetry and polarizing optical microscopy. The resulting liquid crystalline CLA₃₀ was subsequently utilized to prepare CLA₃₀-embedded cellulose nitrate membrane by adsorption method. The CLA₃₀-embedded cellulose nitrate membrane was used by an in-vitro drug penetration studies. Acetaminophen was used as a model drug. The permeation study was carried out at different temperatures around glass transition temperature of polymer CLA₃₀ (37, 45 and 40°C, respectively). The results show that the CLA₃₀-embedded cellulose nitrate membranes exhibit thermo-responsive sensitivity with controlled drug permeation.

Keywords:

L-lactic acid,
cholesterol,
liquid crystal,
thermoresponsive
membrane,
drug delivery

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: m.bagheri@azaruniv.ac.ir

تهیه غشای پاسخگو به دما با استفاده از کلاستریل پلی (L-لاکتیک اسید) بلور مایع گرماگرا برای بررسی نفوذپذیری دارو

معصومه باقری*، محمد هاشم پور

تبریز، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، دانشکده علوم، گروه شیمی، صندوق پستی ۱۶۱ - ۵۳۷۱۴

دریافت: ۹۰/۱۱/۳، پذیرش: ۹۱/۷/۲۹

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،
سال بیست و پنجم، شماره ۵،
صفحه ۳۶۵-۳۷۳، ۱۳۹۱
ISSN: 1016-3255
Online ISSN: 2008-0883

چکیده

توجه روزافزون و سریع به مواد عامل‌دار با قابلیت تغییر برگشت‌پذیر خواص فیزیکی - شیمیایی منجر به کارهای پژوهشی قابل توجهی در توسعه غشاهای پاسخگو به محرک شده است. بلورهای مایع گرماگرا با خواص استثنایی دارای پتانسیل ذاتی در کاربردهای دارورسانی هستند. غشاهای پاسخگو به دمای تعبیه شده با بلور مایع برای اهداف سامانه‌های دارورسانی با پاسخ به محرک‌های گرمایی اخیراً مورد توجه پژوهشگران در این زمینه قرار گرفته‌اند. ره‌ایش دارو در دمای بالاتر از دمای انتقال فاز اتفاق می‌افتد و بدین ترتیب آزادسازی دارو در پاسخ به دما به سرعت کنترل می‌شود. در این پژوهش، ابتدا پلیمر زیست‌سازگار و بلورمایع کلاستریل پلی (L-لاکتیک اسید)، ($CLA_n, n=30$) با کنترل دقیق وزن مولکولی به روش پلیمرشدن حلقه‌گشا سنتز شد. پلیمرشدن L-لاکتید با کلاسترول و مقادیر کاتالیزوری ۲-اتیل هگزانات قلع، $Sn(Oct)_2$ (II)، در دمای $150^\circ C$ به مدت ۵ h انجام شد. درجه پلیمرشدن متوسط عددی پلیمرهای CLA_{30} به کمک طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته به دست آمد. بررسی رفتار انتقال فازی پلیمر CLA_{30} با استفاده از گرماسنجی پویایی تفاضلی و میکروسکوپ نوری قطبیده انجام شد. سپس، پلیمر سنتز شده CLA_{30} برای تهیه غشای سلولوز نیترات حاوی بلور مایع به روش جذب استفاده شد. مطالعات نفوذ داروی استامینوفن به عنوان داروی مدل به روش خارج بطنی (in vitro) روی غشای حاوی بلور مایع CLA_{30} انجام شد. نفوذ دارو در دماهای کم، زیاد و دمای انتقال شیشه‌ای پلیمر CLA_{30} (به ترتیب ۳۷، ۴۵ و $40^\circ C$) بررسی شد. نتایج حاصل حاکی از پاسخگویی گرمایی غشای سلولوز نیترات حاوی بلور مایع CLA_{30} همراه با نفوذ کنترل‌شده داروست.

واژه‌های کلیدی

L-لاکتیک اسید،
کلاسترول،
بلور مایع،
غشای پاسخگو به دما،
دارورسانی

مقدمه

پلیمرهای حاوی کلاسترول به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد کلاسترول مانند دستوارگی، خاصیت بلور مایع (LC)، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و گرایش به غشای سلولی برای آزادسازی دارو در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند [۳-۱]. کلاسترول، لیپیدی آب‌گریز با ساختار چندحلقه‌ای است و نقش عمده این مولکول استحکام و انعطاف‌بخشی به غشای سلول‌هاست. آرایش‌های منظم مولکول‌های کلاسترول، سبب تشکیل فازهای میانی LC می‌شود. قابلیت کلاسترول برای تشکیل فازهای LC به عنوان نیروی محرکه برای خودتجمعی مولکول‌ها مطرح است [۱].

Klok و همکاران [۴] در سال ۲۰۰۲ سنتز اولیگومرهای کلاسترین L- لاکتیک اسید (CLA_n) با $n=10-40$ را با استفاده از پلیمرشدن حلقه‌گشا به روش محلول و توده گزارش کرده‌اند. پلیمرشدن حلقه‌گشا به روش محلول با استفاده از $Al(Et)_3$ برای سنتز CLA_n با $n > 20$ مطالعه شده است. سنتز اولیگومرهای CLA_n با وزن مولکولی کمتر از $n < 20$ با استفاده از پلیمرشدن حلقه‌گشا به روش توده و ۲-اتیل هگزانات $Sn(Oct)_2$ به عنوان کاتالیزور انجام شده است [۵، ۴].

توسعه سامانه‌های دارورسانی (DDS) با آزادسازی کنترل‌شده دارو منجر به سامانه‌های پاسخگو به محرک‌های خارجی شده است [۶، ۷]. این سامانه‌ها قابلیت رهایش دارو را در پاسخ به یک محرک خارجی فیزیکی، شیمیایی یا زیستی دارند. در این میان، سامانه‌های پاسخگو به دما بیشتر مورد توجه بوده‌اند. چون کاربرد گرما به عنوان محرک آزادسازی، ساده‌تر از کاربرد سایر محرک‌ها مثل امواج فراصوت، میدان مغناطیسی و میدان الکتریکی است. سامانه‌های پاسخگو به دما در درمان تومورهای سرطانی کاربرد زیادی دارند. توسعه سامانه‌های دارورسانی پوستی پاسخگو به دما نیز از سایر زمینه‌های کاربرد این سامانه‌هاست. هیدروژل‌ها گروه اصلی پلیمرهای پاسخگو به دما هستند که بیشتر بررسی و مطالعه شده‌اند [۸، ۹]. بلور مایع‌های گرماگرا به عنوان دسته جدیدی از سامانه‌های پاسخگو به دما به تازگی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌اند.

توجه روزافزون و سریع به مواد عامل دار با قابلیت تغییر برگشت‌پذیر منجر به کارهای پژوهشی قابل توجه در توسعه غشاهای پاسخگو به محرک شده است [۱۰، ۱۱]. توجه ویژه در توسعه غشاهای پاسخگو ناشی از تغییرات برگشت‌پذیر موضعی سریع و گزینش‌پذیری زیاد است. کاربردهای فراوان و بالقوه غشاهای متخلخل و غیرمتخلخل پاسخگو به محرک به عنوان مؤلفه‌های کلیدی در سامانه‌های فنی پیچیده نظیر حسگرها، فرایندهای جداسازی و سامانه‌های دارورسانی است. غشاهای به‌طور گسترده در سامانه‌های دارورسانی، به‌ویژه در

سامانه‌های کنترل‌شده اسمزی و انتشاری استفاده می‌شوند. تعدادی از پژوهشگران توجه خود را به طراحی DDS با استفاده از یک غشای خودتنظیم معطوف کرده‌اند که می‌تواند به وسیله محیط خارجی برای افزایش اثر درمانی تحریک شوند [۱۴-۱۲].

بلورهای مایع با خواص استثنایی، پتانسیل ذاتی در کاربردهای دارورسانی دارند. دو مزیت اصلی غشاهای LC نسبت به غشاهای هیدروژل پاسخگو به دما، پاسخ مثبت و سریع‌تر به تغییرات دمایی است. بنابراین، این نوع از غشاهای آزادسازی دارو را در دمای بالاتر از دمای انتقال فاز LC گرماگرا انجام می‌دهند. غشاهای پاسخگو به دمای تعبیه‌شده با بلور مایع برای اهداف DDS با پاسخ به محرک‌های گرمایی بررسی شده‌اند.

Lin و همکاران [۱۷-۱۵] به‌طور موفقیت‌آمیز غشاهای سلولوزی حاوی کلاسترین اولئیل کربنات (با دمای انتقال فاز سمکتیک به پیچ‌دار در دمای $18/3^{\circ}C$) و سپس مخلوط دوتایی آن با کلاسترین نونانوات (با دمای انتقال جامد به فاز پیچ‌دار در دمای $35/1^{\circ}C$) را به عنوان غشای پاسخگو به دما توسعه دادند.

دیناروند و همکاران [۱۸] از بلورهای مایع n- پنتیل سیانوبی‌فنیل (K15) و n- هپتیل سیانوبی‌فنیل (K21) و غشای پلی‌هیدروکسی متاکریلات برای بررسی نفوذپذیری دارو از غشا استفاده کردند. همین پژوهشگران در کار بعدی از غشای سلولوزی تعبیه‌شده با مخلوط K15 و K21 دارای دمای انتقال نخ‌مانند به همسانگرد درست بالای دمای بدن برای تنظیم نفوذ دارو استفاده کردند [۱۹].

در کارهای پیشین انجام شده توسط سایر پژوهشگران، بلورهای مایع یک ترکیب آلی غیرپلیمری یا مخلوط دوتایی از بلورهای مایع دارای انتقال LC به LC با نظم‌های کم به کار گرفته شد. مؤلفان در پژوهش پیشین به‌طور موفقیت‌آمیز از مخلوط مشتقات کلاسترین LC (کلاسترین ستیل اتر و کلاسترین اولئیل کربنات) با دمای انتقال بلور به سمکتیک A، بیشتر از دمای پوست بدن برای تهیه غشای پاسخگو به دما با کنترل بهتر نفوذ دارو استفاده کردند [۲۰].

هدف از پژوهش حاضر، توسعه غشای پاسخگو به دمای مفید با استفاده از پلیمر بلور مایع و زیست‌سازگار CLA_{30} است. در این کار انتخاب پلیمر LC، امکان بررسی نوع جدیدی از انتقال فاز شامل انتقال شیشه به فاز LC را فراهم می‌کند. اگر این غشای جدید حاوی پلیمر LC کارایی خوبی از نظر پاسخگویی به دما و کنترل نفوذ دارو داشته باشد، با تنظیم دمای انتقال LC در بالاتر از دمای پوست بدن انسان (ترجیحاً $36-34^{\circ}C$) برای اهداف تنظیم گرمایی رهایش دارو به بدن به شیوه انتقال پوستی (جلدی) ارزش بررسی‌های بیشتر را دارد.

تجربی

مواد

سپس درون ۵ mL محلول ۲۵٪ v/w از CLA₃₀ در کلروفورم فرو برده شد. پس از ۲۰ min غشای سلولوزی به درون یک بشر حاوی آب مقطر منتقل شد. پس از ۱۲ h غشا از آب خارج، خشک و دوباره توزین شد. بدین ترتیب، غشای سلولوز نیترات حاوی پلیمر CLA₃₀ تهیه شد.

سلول انتشار افقی

غشای حاوی LC به دقت در یک سلول شیشه‌ای دواتاکی با یک ناحیه دایره‌ای شکل به مساحت ۴/۹۱ cm² قرار داده شد. گنجایش هر اتاقک ۲۵ mL بود. اتاقک گیرنده با ۲۵ mL محلول بافر فسفات با pH برابر ۷/۴ و اتاقک دهنده با ۲۵ mL از همان محلول بافر حاوی ۲ mg استامینوفن پر شد. برای بررسی آزادسازی دارو در دمای ویژه، از حمام آب برای تنظیم دما استفاده شد که سلول انتشار در آن قرار می‌گرفت.

مطالعه نفوذپذیری استامینوفن از راه غشای حاوی LC

مطالعه نفوذپذیری استامینوفن از راه غشای حاوی LC به وسیله سلول انتشار افقی روی محلول دارو انجام شد. نفوذپذیری استامینوفن در دماهای ۳۷، ۴۰ و ۴۵°C مطالعه شد. برای هر آزمون هشت مرتبه نمونه‌برداری در بازه زمانی ۱ h انجام و برای هر نمونه جذب اندازه‌گیری و ثبت شد. در هر مرتبه نمونه‌برداری، ۴ mL محلول بافر از اتاقک گیرنده برداشته شد و به جای آن ۴ mL محلول بافر با pH برابر ۷/۴ جایگزین شد. سپس، مقدار جذب با استفاده از دستگاه جذب UV-Vis در طول موج بیشینه (λ_{max}) برابر ۱۴۲ nm مربوط به استامینوفن اندازه‌گیری شد. برای ثابت ماندن حجم محیط بافر پس از هر مرتبه نمونه‌برداری، همان حجم از محلول بافر به اتاقک سلول اضافه شد. چون در هر مرتبه نمونه‌برداری محلول رقیق‌تر می‌شود، برای تعیین غلظت واقعی نمونه‌ها از معادله (۱) استفاده شده است:

$$C_n = C_m + V^\circ/V_n \sum C_s \quad (1)$$

در این معادله، C_n غلظت تصحیح شده در مرحله nام، C_m غلظت معین شده به کمک طیف‌سنجی UV، V° حجم برداشته شده در هر نمونه‌گیری، V_n حجم کل محلول و C_s مجموع غلظت‌های تصحیح نشده تا مرحله n-1 است.

همه آزمون‌ها سه مرتبه تکرار شد. محلول‌های آبی استاندارد استامینوفن در محدوده غلظت ۰/۰۰۱-۰/۰۱ g/L تهیه شد. ضریب همبستگی (R^2) برابر ۰/۹۹۸ است.

L-لاکتید، کلسترول، ۲-اتیل هگزانوات قلع (II)، Sn(Oct)₂، پیریدین، پاراتولون سولفونیل کلرید، سدیم دی‌هیدروژن فسفات، پتاسیم هیدروژن فسفات و استامینوفن که همه این مواد از شرکت Merck خریداری و استفاده شدند. غشای سلولوز نیترات (CN) دارای منافذ با قطر ۰/۴۵ μm از شرکت Whatman انگلستان خریداری شد. کلسترول پیش از استفاده در حلال اتانول نوبلور و به مدت ۲۴ h تحت خلأ در دمای محیط خشک شد.

دستگاه‌ها

طیف‌های FTIR با استفاده از طیف‌سنج زیرقرمز Bruker مدل PS-15 ساخت Ettligen آلمان با تهیه قرص KBr ثبت شد. طیف‌های ¹HNMR با استفاده از طیف‌سنج رزونانس مغناطیسی هسته ۴۰۰ MHz Bruker ساخت Rheinstetten آلمان در حلال کلروفورم دوتریم‌دار نسبت به TMS ثبت شد. مطالعات میکروسکوپ نوری قطبیده (POM) با استفاده از دستگاه ZIESS ساخت Jena آلمان مجهز به برنامه‌ریز گرمایی TMS94 انجام شد. دمانگاشت‌های DSC در دستگاه Mettler 8zz ساخت آمریکا با سرعت پویش ۱۰°C/min ثبت شد. طیف‌سنجی UV با استفاده از طیف‌سنج PG enestoment T80 ساخت Lutterwoth انگلستان انجام شد.

روش‌ها

سنتز کلسترل پلی (L-لاکتیک اسید) (CLA_n, n=۳۰)

داخل بالنی به حجم ۵۰ mL پس از تثبیت دما در ۱۵۰°C و عبور گاز آرگون، مخلوطی از ۱ g L-لاکتید (۶/۹ mmol) و ۰/۱۸ g کلسترول (۰/۴۶ mmol) ریخته شد. پس از ذوب کامل مخلوط ۲/۸ mg کاتالیزور Sn(Oct)₂ حل شده در ۱ mL تولون خشک به آرامی به مخلوط واکنش اضافه شد. واکنش پس از ۵ h در دمای ۱۵۰°C کامل شد. مخلوط واکنش پس از سرد شدن تا دمای محیط به ترتیب با متانول و دی‌اتیل اتر سرد شست و شو داده شد. رسوب سفیدرنگ حاصل با استفاده از دستگاه مرکزگریز جدا و به مدت ۲۴ h تحت خلأ در دمای محیط خشک شد. در نهایت، محصول به شکل پودر سفید رنگ با بازده ۷۰٪ حاصل شد.

تهیه غشای CN حاوی CLA₃₀

برای تهیه غشاهای سلولوزی حاوی CLA₃₀، ابتدا غشا توزین و

نتایج و بحث

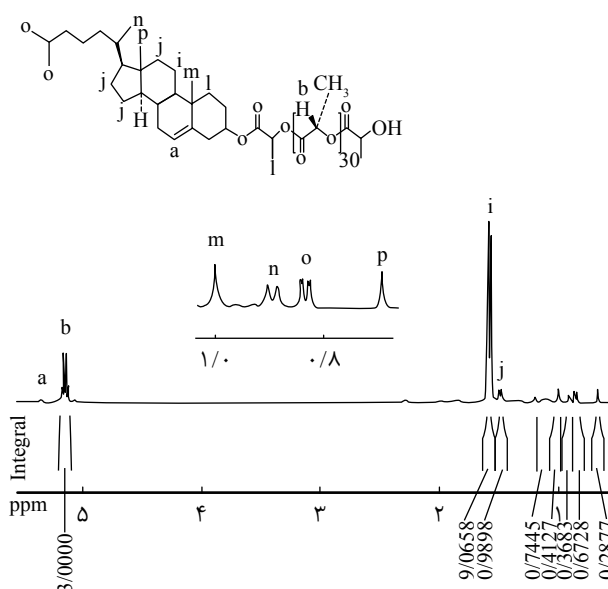
متیل کلسترول است.

تعیین درجه پلیمر شدن (n)

درجه پلیمر شدن متوسط با استفاده از طیف‌سنجی $^1\text{H NMR}$ تخمین زده شد. از روی طیف $^1\text{H NMR}$ پلیمر، نسبت L-لاکتیک اسید به کلسترول را از مقایسه انتگرال پیک مربوط به پروتون متیل کلسترول (p) در 0.166 ppm و پروتون‌های متیل زنجیر پلیمری (i) در 1.57 ppm (یا پروتون‌های متینی زنجیر پلیمر (b) در 5.16 ppm) (شکل ۱) می‌توان محاسبه کرد. نسبت شدت پیک این پروتون‌ها نشانگر $n \sim 30$ و در نتیجه انجام واکنش پلیمر شدن با وزن مولکولی کنترل شده است.

بررسی رفتار بلور مایع پلیمر CLA_{30}

دمانگاشت DSC و ریزنگار نوری پلیمر CLA_{30} در شکل ۲ به ترتیب نشان می‌دهد، این پلیمر دارای خاصیت بلور مایع است. دومین چرخه گرمایشی دمانگاشت DSC این پلیمر، دو پیک گرماگیر در دماهای 128°C و 134°C نشان می‌دهد. ریزنگارهای نوری پلیمر نشان‌دهنده وجود فاز بلور مایع سمکتیک است که در دمای همسانگردی که تقریباً 134°C است، از بین می‌رود. بنابراین، پیک گرماگیر در دمای 128°C مربوط به تغییر فاز بین دو نوع میان‌فاز مختلف بلور مایع است و پیک گرماگیر در دمای 134°C نیز مربوط به دمای همسانگردی است. با استفاده از چرخه سرمایش دمانگاشت DSC دمای انتقال شیشه‌ای (T_g) برابر 40°C برای پلیمر معین شد. بدین ترتیب این پلیمر در زیر دمای انتقال شیشه‌ای و در حالت LC شیشه‌ای قرار دارد.



شکل ۱- طیف $^1\text{H NMR}$ پلیمر CLA_{30} .

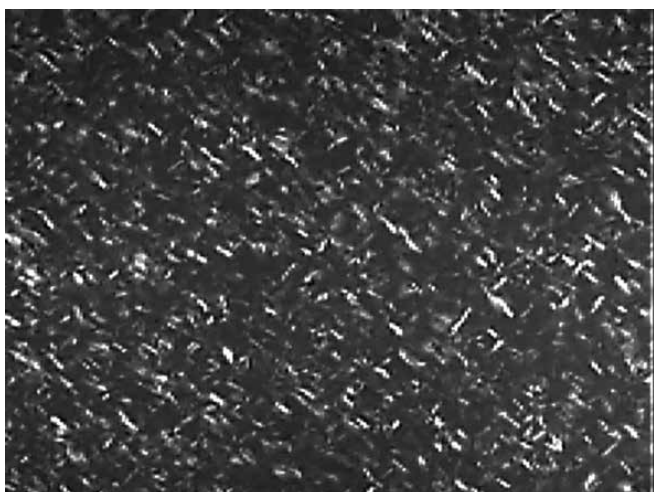
سنتز کلستریل پلی (L-لاکتیک اسید)

دو سازوکار برای باز شدن حلقه L-لاکتید به وسیله الکل با کاتالیزور $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ پیشنهاد شده که شامل سازوکار مونومر فعال شده و سازوکار الحاق کوئوردیناسیونی است [۲۱]. در هر دو سازوکار، الکل به عنوان آغازگر پلیمر شدن است. از این رو، درجه پلیمر شدن به نسبت مونومر به الکل وابسته است. بررسی‌ها نشان داده است، کنترل مؤثر درجه پلیمر شدن برای تهیه PLA با تنظیم غلظت کاتالیزور در محدوده $1000-100 \text{ ppm}$ حاصل می‌شود [۲۲].

در سال ۲۰۰۱ سنتز CLA_n ($n=10, 24, 37$) با استفاده از کاتالیزور $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ با غلظت 100 ppm گزارش شد [۴]. در این پژوهش، پلیمر شدن L-لاکتید با استفاده از کلسترول (با نسبت مولی ۱۵:۱) و کاتالیزور $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ با غلظت 1000 ppm در 150°C به مدت 5 h انجام شد. این واکنش به شدت به رطوبت حساس است، زیرا اولاً مولکول‌های آب می‌توانند به عنوان آغازگر در واکنش پلیمر شدن عمل کنند. ثانیاً باعث آبکافت زنجیر پلی استری شوند. همچنین لازم است، مواد اولیه کاملاً خالص باشند. زیرا، اندک ناخالصی در مواد اولیه می‌تواند نقش آغازگر داشته باشد و در پلیمر شدن شرکت کند. در پایان واکنش، برای حذف مونومرهای L-لاکتید و کلسترول واکنش نکرده از مخلوط واکنش به ترتیب از حلال‌های متانول و دی‌اتیل اتر برای شست‌وشو استفاده شد. ساختار پلیمر حاصل با روش‌های طیف‌سنجی $^1\text{H NMR}$ و FTIR شناسایی و تأیید شد.

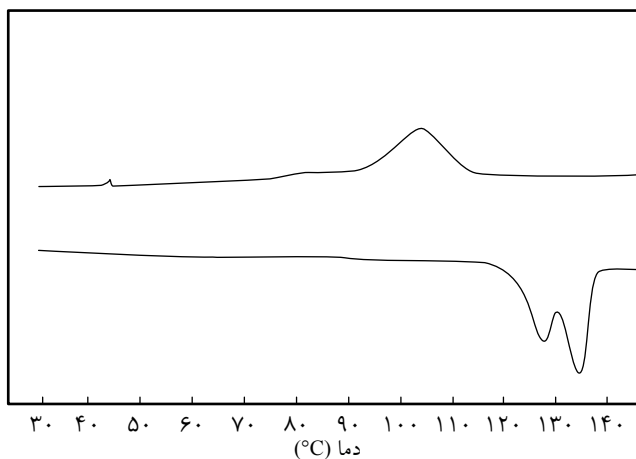
شناسایی کلستریل پلی (L-لاکتیک اسید)

در طیف FTIR نوار جذبی در ناحیه 3445 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی گروه O-H انتهایی است. نوارهای جذبی با شدت متوسط در 2998 cm^{-1} و 2949 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن گروه‌های متیل (CH_3) و متیلنی (CH_2) است. نوار جذبی قوی در 1732 cm^{-1} به ارتعاشات کششی $\text{C}=\text{O}$ استری مربوط است. ارتعاشات خمشی متیلن و متیل به ترتیب در 1456 cm^{-1} و 1385 cm^{-1} مشاهده می‌شود. نوارهای جذبی مشاهده شده در 1190 cm^{-1} و 1134 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی C-O-C استری است. در طیف $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) پیک‌های مربوط به بخش لاکتید زنجیر پلیمر، در نواحی 5.16 ppm و 1.57 ppm به ترتیب مربوط به پروتون‌های متینی و متیلی مشاهده می‌شود. از جمله پیک‌های شاخص بخش کلسترول، پیک ناحیه 5.37 ppm مربوط به پروتون وینیلی کلسترول و پیک‌های نواحی 0.166 ، 0.185 ، 0.187 و 0.197 ppm مربوط به گروه‌های



(ب)

شکل ۲- (الف) دمانگاشت DSC مربوط به دومین گرم کردن و اولین سرد کردن CLA₃₀ و (ب) ریزنگار میکروسکوپ نوری قطبیده در مرحله سرمایش و دمای ۶۰°C مربوط به CLA₃₀.



(الف)

شیشه‌ای برابر ۴۰°C دارد. بنابراین، بررسی‌ها در دو دمای کمتر و بیشتر از دمای T_g پلیمر یعنی ۳۷ و ۴۵°C و نیز در دمای T_g پلیمر یعنی ۴۰°C انجام شده است.

بنابر سازوکار پیشنهاد شده توسط Lin و همکاران [۲۳] که بر اساس مشاهدات میکروسکوپی الکترونی پوششی استوار است، بلورهای مایع زیر دمای انتقال فاز روی غشا پخش شده و تجمع نیافته هستند. ولی، هنگامی که دما به بیش از دمای انتقال فاز برسد، بلورهای روی اسکلت غشای سلولوز نیترات تجمع می‌یابد تا کانال‌هایی را برای نفوذ دارو ایجاد کند. براساس سازوکار پیشنهادی انتظار می‌رود، درجه کنترل نفوذ دارو از غشای حاوی یک بلور مایع

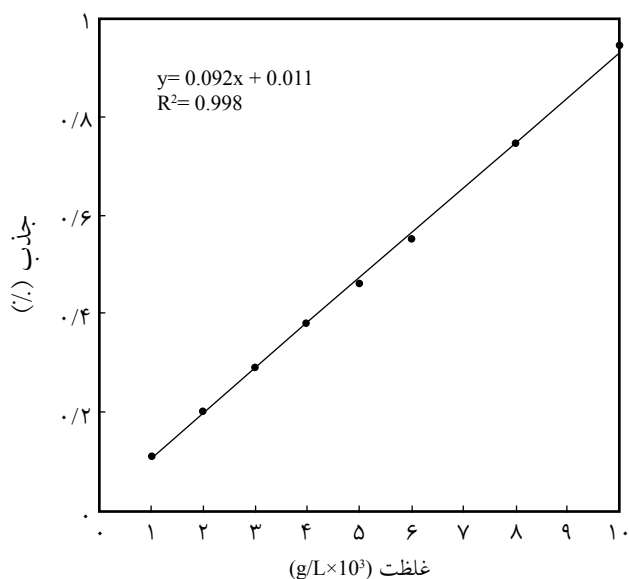
بررسی خواص غشای CN حاوی CLA₃₀

غشای سلولوز نیترات با قطر منافذ ۰/۲ μm و CLA₃₀ به عنوان ترکیب LC مناسب، برای تهیه غشای CN حاوی LC استفاده شد. تهیه غشا به روش جذب [۲۰] با استفاده از CLA₃₀ بلور مایع با غلظت ۲۵٪ v/w در حلال کلروفرم به مدت ۲۰ min روی غشا انجام شد. مطالعات نشان می‌دهد، رفتار جذب روی غشاهای سلولوزی سریع است و در ۱۰ min به تعادل می‌رسد [۱۷،۲۰]. برای اثبات قرارگیری LC روی غشای CN، وزن غشا پیش و پس از غوطه‌ورسازی آن در محلول کلروفرم حاوی پلیمر و سپس شست‌وشوی غشا با آب یون‌زدوده به مدت ۱۲ h اندازه‌گیری شد. بررسی انجام شده حاکی از افزایش وزن غشا پس از نشاندن LC به اندازه ۳/۴ mg است.

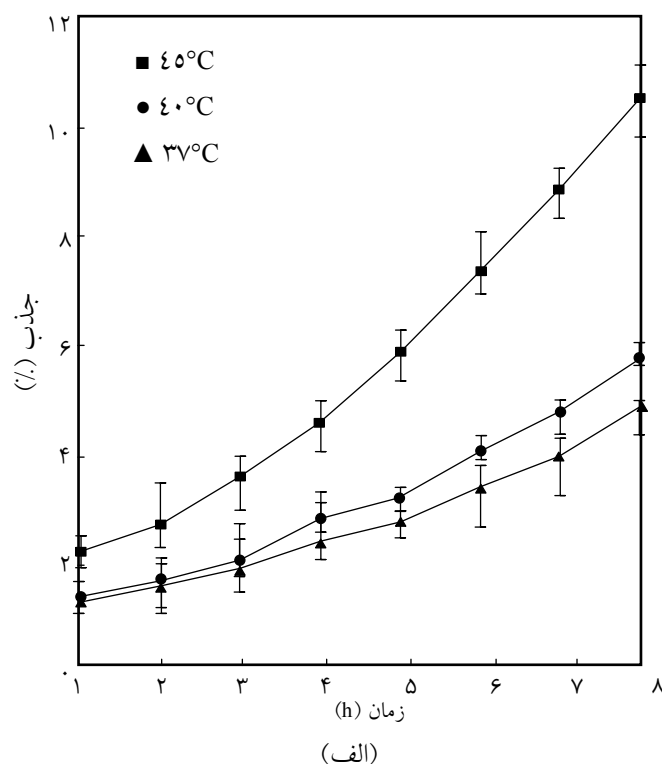
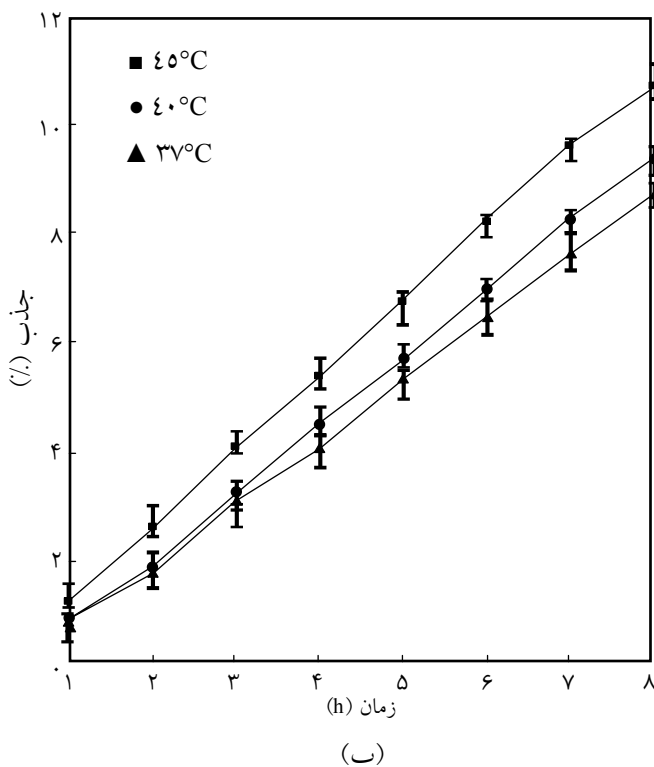
بررسی نفوذپذیری استامینوفن از غشای CN حاوی CLA₃₀ در پاسخ به دما

در مطالعه حاضر، از استامینوفن به عنوان مدل دارویی استفاده شد. برای اندازه‌گیری استامینوفن عبوری از غشا در زمان‌های مختلف، از طیف‌سنجی UV و منحنی کالیبره کردن استامینوفن استفاده شد. شکل ۳، نمودار کالیبره کردن استامینوفن را نشان می‌دهد که جذب مشاهده شده در طول موج بیشینه (λ_{max}) برابر ۱۴۲ nm برای محلول‌های آبی استامینوفن در محدوده غلظت ۰/۰۱-۰/۰۰۱ g/L رسم شده است.

برای ارزیابی کارایی غشای اصلاح‌شده با بلورهای از نظر پاسخگویی به دما، مطالعه نفوذ دارو به روش خارج بطنی (in vitro) در دماهای مختلف انجام شد. بلورهای استفاده شده دمای انتقال



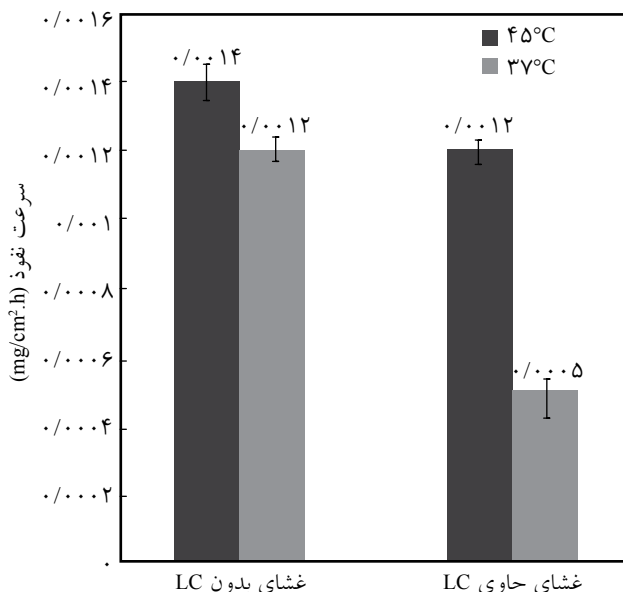
شکل ۳- نمودار کالیبره کردن استامینوفن.



شکل ۴- نفوذ استامینوفن از راه غشای سلولوز نیترات: (الف) بدون LC و (ب) حاوی LC در دماهای مختلف.

شکل های ۴- الف و ب به ترتیب مربوط به نمودار نفوذ استامینوفن از راه غشای بدون LC و غشای حاوی LC در دماهای ۳۷، ۴۰ و ۴۵°C است. همان طور که از نمودارها معلوم است، درباره غشای بدون LC چندان تفاوتی در مقدار استامینوفن عبوری در سه دمای ۳۷، ۴۰ و ۴۵°C وجود ندارد. اما، در غشاهای سلولوزی حاوی LC، تفاوت قابل ملاحظه ای در مقدار استامینوفن عبوری در دو دمای بالا و پایین انتقال مشاهده می شود، به طوری که سرعت نفوذ دارو از غشا در ۴۵°C به مراتب بیشتر از ۳۷°C است (شکل ۵). با این حال در مقایسه با نتایج کارهای پیشین در زمینه سامانه های بلور مایع غیرپلیمری، سرعت نفوذ دارو آهسته تر است که ناشی از تحرک کمتر زنجیرها و تجمع آهسته تر بخش های بلور مایع در دمای بالاست، در حالی که این جهت گیری در مولکول های بلور مایع با وزن مولکولی کم سریع تر می تواند اتفاق افتد و نتیجه آن نفوذ سریع داروست. همچنین، در سامانه به کار رفته در کار حاضر، با توجه به پلیمری بودن بلور مایع و ساختار بی شکل آن در دمای کم (فاز شیشه)، کانال ها برای عبور دارو تقریباً مسدود بوده یا مقدار داروی عبوری، حداقل است. نتایج نشان می دهد، غشای حاوی CLA₃₀ غشایی پاسخگو به دما با نفوذ کنترل شده داروست.

دارای انتقال LC به LC یا LC به فاز همسانگرد کمتر باشد، به طوری که در کمتر از دمای انتقال هنوز کانال هایی برای عبور دارو وجود دارد [۱۸] یا در بالاتر از آن دارو با سرعت زیاد از غشا عبور می کند [۱۶، ۱۷، ۲۰، ۲۳].



شکل ۵- مقایسه سرعت نفوذ استامینوفن از راه غشای سلولوز نیترات بدون LC و حاوی LC در دو دمای ۳۷°C و ۴۵°C.

نتیجه گیری

کارایی آن برای نفوذ داروی مدل استامینوفن از غشای مربوط بررسی و تشخیص داده شد.

قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، حمایت کننده مالی طرح ابراز می دارند. از خانم شقایق شاطری نیز به خاطر کمک های بی دریغ ایشان در تنظیم و رسم نمودارها صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می شود.

مراجع

- Zhou Y., Briand V.A., Sharma N., Ahn S.K., and Kasi R.M., Polymers Comprising Cholesterol: Synthesis, Self-Assembly, and Applications, *Materials*, **2**, 636-660, 2009.
- Cong Y.H., Wang W., Tian M., Meng F.B., and Zhang B.Y., Liquid Crystalline Behaviours of Novel Chitosan Derivates Containing Singular and Cholesteryl Groups, *Liquid Crystal*, **36**, 455-460, 2009.
- Yang L., Kuang J., Wang J., Li Z., and Zhang L.M., Loading and In Vitro Controlled Release of Indomethacin Using Amphiphilic Cholesteryl-Bearing Carboxymethylcellulose Derivatives, *Macromol. Biosci.*, **8**, 279-286, 2008.
- Klok H.A., Hwang J.J., Iyer S.N., and Stupp S.I., Cholesteryl-(L-lactic acid)_n Building Blocks for Self-Assembling Biomaterials, *Macromolecules*, **35**, 746-759, 2002.
- Hwang J.J., Iyer S.N., Li L.S., Claussen R., Harrington D.A., and Stupp S.I., Self-assembling Biomaterials: Liquid Crystal Phases of Cholesteryl Oligo(L-lactic acid) and their Interactions with Cells, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **99**, 9662-9667, 2002.
- Motornov M., Roiter Y., Tokarev I., and Minko S., Stimuli-responsive Nanoparticles, Nanogels and Capsules for Integrated Multifunctional Intelligent Systems, *Prog. Polym. Sci.*, **35**, 174-211, 2010.
- Zhao Y., Rational Design of Light-Controllable Polymer Micelles, *The Chemical Record*, **7**, 286-294, 2007.
- Ichikawa H. and Fukumori Y., Negatively Thermosensitive Release of Drug from Microcapsules with Hydroxypropyl Cellulose Membranes Prepared by the Wurster Process, *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1102-1107, 1999.
- Zhang Z., Chen L., Zhao Ch., Bai Y., Deng M., Shan H., Zhuang X., Chen X., and Jing X., Thermo- and pH-Responsive HPC-g-AA/AA Hydrogels for Controlled Drug Delivery Applications, *Polymer*, **52**, 676-682, 2011.
- Wandera D., Wickramasinghe S.R., and Husson S.M., Stimuli-responsive Membranes, *Stimuli-responsive Membranes, J. Membrane Sci.*, **357**, 6-35, 2010.
- Stamatialis D.F., Papenburg B.J., Giron'es M., Saiful S., Betahalli S.N.M., Schmitmeier S., and Wessling M., Medical Applications of Membranes: Drug Delivery, Artificial Organs and Tissue Engineering, *J. Membrane Sci.*, **308**, 1-34, 2008.
- Harsh D.C. and Gehrke S.H., Controlling the Swelling Characteristics of Temperature-Sensitive Cellulose Ether Hydrogels, *J. Control. Rel.*, **17**, 175-186, 1991.
- Okano T., Bae Y.H., Jacobs H., and Kim S.W., Thermally On-Off Switching Polymers for Drug Permeation and Release, *J. Control. Rel.*, **11**, 255-265, 1990.
- Hoffman A.S., Intelligent Polymers in Medicine and Biotechnology, *Artif. Organs*, **19**, 458-467, 1995.
- Lin S.Y., Chen K.S., and Lin Y.Y., pH of Preparations Affecting the On-Off Drug Penetration Behavior through the Thermo-responsive Liquid Crystal-Embedded Membrane, *J. Control. Rel.*, **55**, 13-20, 1998.
- Lin S.Y., Lin H.L., and Li M.J., Adsorption of Binary Liquid Crystals onto Cellulose Membrane for Thermo-Responsive Drug Delivery, *Adsorption*, **8**, 197-202, 2002.
- Lin S.Y., Lin H.L., and Li M.J., Reproducibility of Temperature Response and Long-term Stability of Thermo-responsive

- Membrane Prepared by Adsorption of Binary Liquid Crystals, *J. Membrane Sci.*, **225**, 135-143, 2003.
18. Dinarvand R. and Ansari M., Temperature-modulated Permeation of Hydroxy Urea through Thermotropic Liquid Crystals Embedded in Poly-HEMA, *J. Membrane Sci.*, **223**, 217-226, 2003.
 19. Dinarvand R., Khodaverdi E., Atyabi F., and Erfan M. Thermo-responsive Drug Delivery Using Liquid Crystal-Embedded Cellulose Nitrate Membranes, *Drug Deliv.*, **13**, 345-350, 2006.
 20. Bagheri M. and Tahririan P., Preparation and Investigation of Thermo-responsive Membrane Using Binary Liquid Crystal Mixtures of Cholesteryl Cetyl Ether and Cholesteryl Oleyl Carbonate, *Iran. Polym. J.*, **21**, 157-164, 2012.
 21. Ryner M., Stridsberg K., and Albertsson A.C., Mechanism of Ring-opening Polymerization of 1,5-Dioxepan-2-One and L-Lactide with Stannous 2-Ethylhexanoate. A Theoretical Study, *Macromolecules*, **34**, 3877-3881, 2001.
 22. Drumright R.E. and Gruber P.R., Polylactic Acid Technology, *Adv. Mater.*, **12**, 1841-1846, 2000.
 23. Lin Sh.Y., Ho Ch.J., and Li M.J., Precision and Reproducibility of Temperature Response of a Thermo-responsive Membrane Embedded by Binary Liquid Crystals for Drug Delivery, *J. Control. Rel.*, **73**, 293-301, 2001.