

Interaction Between Anionic Vesicles and a Cationic Terpolymer in a Concentrated Solution Regime: Changes in Morphology and Vesicular Particle Size

Farzad Lahootifard¹, Mohammad Imani^{1*}, and Ali Akbar Yousefi²

1. Department of Drug Delivery System, 2. Department of Plastic; Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O. Box: 14975-112, Tehran, Iran

Received: 5 April 2014, accepted: 13 December 2014

ABSTRACT

Interactions between polyelectrolytes and oppositely charged vesicular particles have many possible applications in drug delivery or gene therapy. Formation of vesicular structures by 2-(propylcarbamoyl) terephthalic acid heptaisobutyl POSS (POSS DCA) in a solvent mixture comprising acetone, ethanol, and 1-propanol has been already proved by the same authors. Particle size and morphology of POSS DCA vesicular particles were investigated as a function of ultrasonication (sonicated vs. non-sonicated) and concentration (23 or 34 mM) and correlated to the interactions occurring between the vesicles and a cationic random terpolymer. Concentrated solutions (56% w/w) of the terpolymer i.e., poly(dimethylaminoethyl methacrylate-*co*-methyl methacrylate-*co*-butyl methacrylate) were prepared in the above solvent mixture containing POSS DCA particles. Morphological changes of the particles in the concentrated solutions were studied by atomic force microscopy (AFM) and conformity of the AFM findings with rheological results was investigated. Interactions between the terpolymer and spherical vesicular particles (mean diameter c.a. 4.5 μm in non-sonicated state; C=23 or 34 mM) led to disappearance of the particles and formation of smaller elliptical particles (mean diameter ranging 70 to 700 nm), respectively. At 34 mM POSS DCA concentration, the interactions between the terpolymer chains and sonicated vesicular particles (mean diameter c.a., 4.5 μm with approx. 8 μm length) led to formation of irregular, aggregated, lamellar structures. Some of these findings were confirmed by the rheological results. The results were interpreted considering self-assembly of the terpolymer chains, vesicle shell peeling by the polyelectrolyte chains, and diffusion of the chains into the shells.

Keywords:

acrylic terpolymer,
vesicle,
concentrated solution,
morphology,
rheology

(*)To whom correspondence should be addressed.
E-mail: m.imani@ippi.ac.ir

اثر برهم‌کنش ترپلیمر کاتیونی در الگوی محلول غلیظ با آبدانه‌های آنیونی: تغییرات شکل‌شناسی و اندازه ذرات آبدانه‌ای

فرزاد لاهوتی فرد^۱، محمد ایمانی^{۲*}، علی اکبر یوسفی^۲

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵؛
۱- پژوهشکده علوم، گروه سامانه‌های نوین دارورسانی، ۲- پژوهشکده فرایند، گروه پلاستیک

دریافت: ۱۳۹۳/۹/۱۲، پذیرش: ۱۳۹۴/۶/۲۹

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،
سال بیست و نهم، شماره ۱،
صفحه ۱۴-۱۳۹۵
ISSN: 1016-3255
Online ISSN: 2008-0883

چکیده

برهم‌کنش میان پلی‌الکترولیت‌ها و ذرات آبدانه‌ای دارای بار مخالف اثرها و کاربردهای مهمی در دارورسانی یا ژن‌درمانی دارند. تشکیل ساختارهای آبدانه‌ای به وسیله ۲-(پروپیل کرباموئیل) تریتالیک اسید هپتایزوبوتیل POSS (POSS DCA) در سامانه حلال استون، اتانول و ۱-پروپانول قبلاً اثبات شده است. پلی(دی‌متیل آمینواتیل متاکریلات-بوتیل متاکریلات-متیل متاکریلات) ترپلیمر کاتیونی اتفاقی با قابلیت خودگردهمایی در سامانه حلال یاد شده است. در این پژوهش، محلول‌های غلیظ (۵۶٪ وزنی) از ترپلیمر در سامانه حلال حاوی غلظت‌های ۲۳ و ۳۴ mM از POSS DCA در دو حالت فراصوت‌دهی شده و نشده ساخته شدند. مطالعه تغییر اندازه ذره و شکل‌شناسی ذرات آبدانه‌ای POSS DCA در اثر برهم‌کنش با ترپلیمر با آزمون میکروسکوپی نیروی اتمی (AFM) انجام شد. تماس ترپلیمر با ذرات آبدانه‌ای فراصوت‌دهی نشده با قطر متوسط حدود $4/5 \mu\text{m}$ در محلول ۲۳ mM POSS DCA باعث از بین رفتن ذرات شد. این یافته به‌وسیله آزمون رئولوژی تأیید شد. برهم‌کنش ترپلیمر با ذرات آبدانه‌ای مشابه در محلول ۳۴ mM به تغییر شکل ذرات از کروی به بیضوی و کاهش قطر متوسط آن‌ها (از حدود $4/5 \mu\text{m}$ به کمتر از ۷۰۰ nm) منجر شد. برهم‌کنش ترپلیمر با ساختارهای لایه‌ای نامنظم و تجمع‌یافته در ریزنگاشت مربوط به محلول پلیمری تهیه شده در مجاورت ذرات آبدانه‌ای فراصوت‌دهی شده (در غلظت ۳۴ mM) مشاهده شدند. نتایج حاصل براساس خودگردهمایی زنجیرهای ترپلیمر و سازوکارهای پوسته‌برداری از ذرات آبدانه‌ای به‌وسیله زنجیرهای پلی‌الکترولیت و نیز نفوذ پلی‌الکترولیت در دیواره آبدانه‌ها توجیه شدند.

واژه‌های کلیدی

ترپلیمر آکریلی،
آبدانه،
محلول غلیظ،
شکل‌شناسی،
رئولوژی

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:
m.imani@ippi.ac.ir

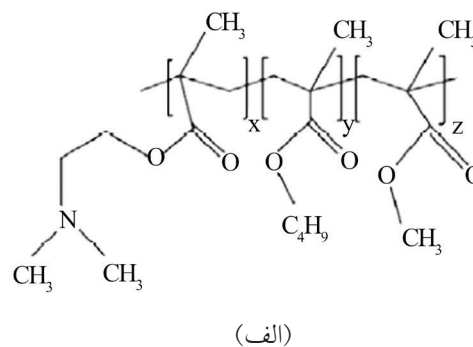
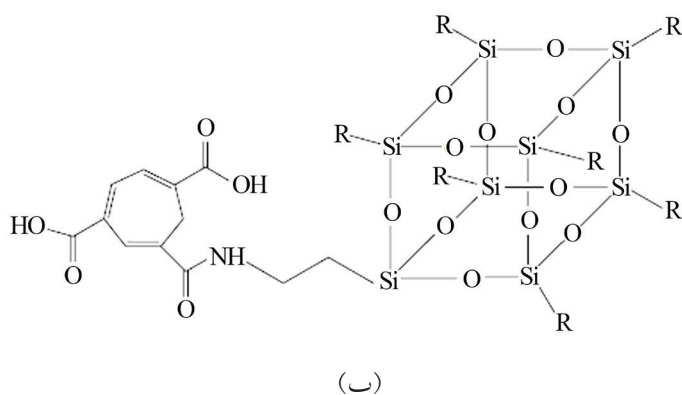
مقدمه

آب‌دانه‌ها حاصل تجمع و خودگردمایی مولکول‌های فعال سطحی به شکل ساختارهای دولایه بسته هستند [۱]. آب‌دانه‌ها ساختاری دولایه شبیه به غشاهای زیستی دارند و به‌عنوان الگوی پوست [۲] یا غشای سلول [۳] در نظر گرفته می‌شوند. این ساختارها با قابلیت بارگذاری هر دو نوع ترکیبات آبدوست و آبگریز می‌توانند کاربردهای زیادی در سامانه‌های کنترل رهایش ترکیبات زیست‌فعال داشته باشند [۴]. اصلاح سیستیک رهایش دارو و پایدارسازی ذرات آب‌دانه‌ای در جریان خون با اصلاح سطح این ذرات به‌وسیله پلیمرهای آبدوست و بدون بار امکان‌پذیر است [۵]. کمپلکس‌های پلی‌الکترولیت-آب‌دانه می‌توانند برای دارورسانی هدفمند حساس به pH استفاده شوند [۶]. برهم‌کنش‌های میان پلی‌الکترولیت-آب‌دانه ممکن است، باعث بروز پدیده‌هایی مانند هم‌جوشی [۷] یا شکست آب‌دانه‌ها [۸] شوند که در دارورسانی یا ژن‌درمانی حائز اهمیت هستند. چنین برهم‌کنش‌هایی می‌توانند شبیه برهم‌کنش DNA (به‌عنوان پلی‌الکترولیت دوگانه‌دوست) با غشاهای سلولی باشند [۹]. پژوهش‌های مختلف نشان داده است، در پی برهم‌کنش آب‌دانه‌های لیپیدی (لیپوزوم‌ها) کاتیونی و DNA، زنجیرهای DNA در میان دولایه‌های چربی لیپوزوم قرار می‌گیرند و ساختارهای چندلایه تشکیل می‌دهند، هرچند سازوکار تشکیل این ساختارها در این پژوهش‌ها بررسی نشده است [۱۰-۱۲]. لوان و راموس [۹] سازوکار برهم‌کنش محلول رقیق (کمتر از ۳٪ وزنی/وزنی) پلی‌الکترولیت دوگانه‌دوست آنیونی را با آب‌دانه‌های کاتیونی بررسی کردند. آنها نشان دادند، تماس این دو سامانه همراه با جداسازی (پوسته‌برداری) دولایه‌های آب‌دانه‌ای، کوچک‌تر شدن تدریجی اندازه آب‌دانه‌ها و تشکیل کمپلکس آب‌دانه-پلیمر در مجاورت آب‌دانه است [۹]. اما، در غلظت‌های بیشتر از پلی‌الکترولیت (بیش از ۱۰٪ وزنی/وزنی)، نفوذ زنجیرهای پلیمری در فضای میان دولایه‌های آب‌دانه باعث پیوند خوردن

تدریجی آن‌ها به یکدیگر و رانده شدن آب موجود میان دولایه‌ها به سمت سایر بخش‌های آب‌دانه می‌شود. در نهایت، بخش‌های بزرگی از آب‌دانه از ساختارهای دولایه خود رها می‌شوند و بخش‌هایی با ساختار لایه‌ای متشکل از دولایه‌های آب‌دانه‌ای و زنجیرهای پلیمر با چینش متناوب و شکل‌های نامنظم وارد فاز محلول می‌شوند [۹]. این ساختارهای لایه‌ای شبیه به ساختارهای حاصل از برهم‌کنش DNA با لیپوزوم‌ها هستند.

پلی (دی‌متیل آمینواتیل متاکریلات-بوتیل متاکریلات-متیل متاکریلات) ترپلیمر کاتیونی اتفاقی (شکل ۱-الف) با نسبت مونومر ۱:۱:۲ است که می‌تواند برای فرمول‌بندی چسب‌های تماسی با کاربرد در دارورسانی تراپوستی استفاده شود [۱۳، ۱۴]. مخلوط حلال‌ها شامل استون، اتانول و ۱-پروپانول (با مقادیر حجمی به ترتیب ۶۰، ۳۳/۴ و ۶/۶٪) برای این ترپلیمر پیشنهاد شده است [۱۵]. پیش از این، تشکیل ساختارهای خودگردهم‌آمده در محلول‌های رقیق این ترپلیمر (در مخلوط حلال و هر یک از حلال‌ها به‌تنهایی) نشان داده شد. [۱۶]. همچنین، وجود ساختارهای خودگردهم‌آمده در محلول غلیظ نیز به روش اعمال برش نوسانی در دامنه‌های بزرگی از کرنش ثابت شده و با نتایج AFM تأیید شده است [۱۷].

۲- (پروپیل کرباموئیل) ترفتالیک اسید هپتایزوبوتیل POSS (POSS DCA) ترکیب جدید (شکل ۱-ب) و تجاری نشده از خانواده ترکیبات سیلسسکویی اکسان و اولیگومری چندوجهی (POSS) است. این ترکیبات با فرمول تجربی $\text{RSiO}_{1.5}$ شامل یک قفس درونی معدنی برپایه سیلسسکویی اکسان در مقیاس نانو هستند که با استخلاف‌های آلی بیرونی پوشش یافته‌اند [۱۸]. آنیون‌های کربوکسیلات POSS DCA می‌توانند با گروه‌های آمین چهارتایی حاصل از یونش مونومر دی‌متیل آمینواتیل متاکریلات موجود در ساختار ترپلیمر برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک برقرار کنند. تشکیل ساختارهای آب‌دانه‌ای در محلول‌های



شکل ۱- (الف) ساختار شیمیایی گسترده پلی (دی‌متیل آمینواتیل متاکریلات-بوتیل متاکریلات-متیل متاکریلات) و (ب) ساختار شیمیایی مولکول POSS DCA ($[R] =$ ایزوبوتیل).

رقیق POSS DCA در مخلوط حلالی پیش‌گفته برای ترپلیمر کاتیونی به اثبات رسیده است [۱۹].

در این مطالعه، برای اولین بار اثر برهم‌کنش‌های موجود میان ترپلیمر کاتیونی Eudragit و ذرات آب‌دانه‌ای POSS DCA حین فرایند ساخت محلول پلیمری غلیظ بر اندازه ذره‌ای و شکل‌شناسی آب‌دانه‌ها بررسی شده است. انحلال ترپلیمر در مخلوط حلال حاوی ذرات آب‌دانه‌ای انجام شد تا ذرات آب‌دانه‌ای، با توجه به انحلال تدریجی پلیمر، در تماس با غلظت‌های زیادی از ترپلیمر قرار گیرند.

تجربی

مواد

۲- (پروپیل کرپاموویل) ترفتالیک اسید هپتایزوبوتیل POSS (POSS DCA) با وزن مولکولی ۱۰۶۵ g/mol از شرکت Hybrid Plastics آمریکا خریداری و بدون هیچ خالص‌سازی استفاده شد. حلال‌ها شامل استون بسیار خالص از آزمایشگاه شیمیایی دکتر مجللی (ایران)، ۱- پروپانول بسیار خالص از شرکت Merck آلمان و اتانول ۹۶٪ حجمی-حجمی از شرکت بیدستان ایران تهیه شدند. پلی(دی‌متیل آمینواتیل متاکریلات-متیل متاکریلات-بوتیل متاکریلات) با نام تجاری Eudragit E100، وزن مولکولی ۴۷۰۰۰ g/mol و دمای انتقال شیشه‌ای ۴۵±۵°C از شرکت Degussa آلمان تهیه شد.

روش‌ها

محلول مادر از POSS DCA در مخلوط حلال در غلظتی کمتر از

جدول ۱- مشخصات نمونه‌های بررسی شده.

نمونه	فراصوت‌دهی	غلظت POSS (mM)	غلظت ترپلیمر (%w/w)
PO23	-	۲۳	۰
PO34	-	۳۴	۰
PO23s	×	۲۳	۰
PO34s	×	۳۴	۰
TP0	-	۰	۵۶
TP23	-	۲۳	۵۶
TP34	-	۳۴	۵۶
TP23s	-	۲۳	۵۶
TP34s	-	۳۴	۵۶

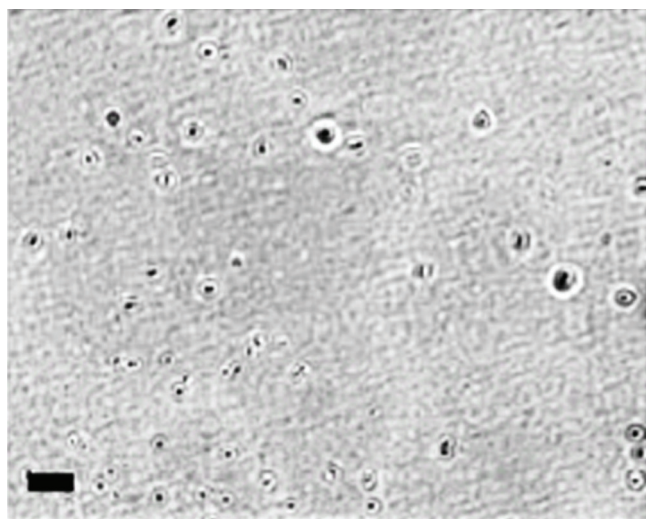
حد اشباع (۷۵/۲ mM) ساخته شد. این محلول به نسبت‌های مختلف رقیق شد تا محلول‌هایی با غلظت‌های ۲۳ و ۳۴ mM تهیه شوند (جدول ۱، نمونه‌های PO23 و PO34). بخشی از هر محلول در حمام فراصوت با توان ۲۵۰ W و بسامد ۳۸ kHz فراصوت‌دهی شد. این کار در سه دوره زمانی ۱۰ min با زمان وقفه ۵ min هر دوره انجام شد (جدول ۱، نمونه‌های PO23s و PO34s). مقدار ثابتی از Eudragit E100 به محلول‌های POSS DCA فراصوت‌دهی شده و فراصوت‌دهی نشده اضافه شد تا مخلوط‌هایی با غلظت ۵۶٪ وزنی از Eudragit و غلظت‌های ۰/۴۲، ۰/۶۳ و ۰/۸۴٪ وزنی از POSS DCA به‌دست آید. مخلوط‌ها به‌مدت حدود ۸ h به وسیله همزن رفت و برگشتی با سرعت ۸۰ rpm تا ۱۰۰ rpm و سپس حدود ۱۴ h با مخلوط‌کن دورانی همزده شدند (جدول ۱، نمونه‌های TP23، TP34، TP23s و TP34s). همین روش برای ساخت محلول پلیمری خالص (نمونه TP0) استفاده شد، به جز اینکه به‌جای محلول POSS DCA از مخلوط حلال به تنهایی استفاده شد.

برای نمونه‌سازی آزمون AFM، محلول‌های غلیظ (۵۶٪ وزنی) پلیمر (به تنهایی یا همراه با POSS DCA) با فیلم‌کش بر سطح شیشه کشیده و با دمیدن گاز نیتروژن خشک شدند. ضخامت لایه پلیمری خشک شده حداقل حدود ۱۱ μm بود. آزمون AFM در شرایط محیطی و به روش غیرتماسی انجام شد. امکان روبش سطح با حداکثر مساحت ۵۰×۵۰ μm² با دقت کمتر از ۱ nm به‌وسیله کاوند AC با نوک مخروطی سیلیکونی وجود داشت.

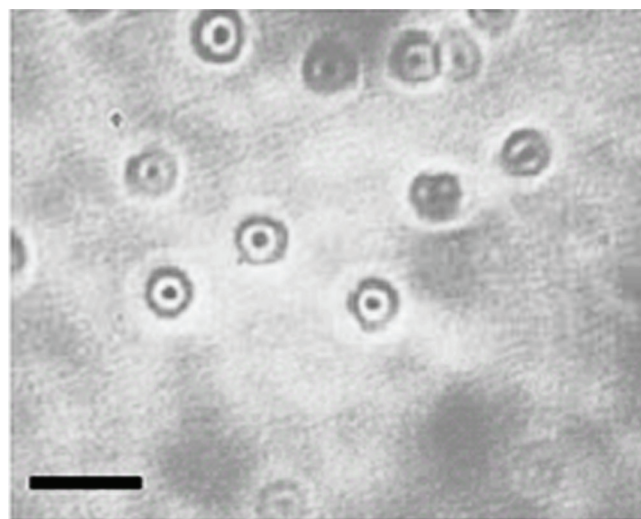
گرانروی پویای محلول با دستگاه رئومتر، مجهز به محفظه‌ای با شکل مخروط و صفحه، در حالت روبش کرنش در دمای ۲۵±۱°C معین شد. زاویه مخروط، قطر صفحه و فاصله مخروط تا صفحه به ترتیب ۲°، ۵۰ و ۰/۰۵ mm بودند. بسامد زاویه‌ای برابر با ۱ Hz بود و آزمون پس از یک زمان وقفه ۵ min تکرار شد. برای جلوگیری از تبخیر حلال، اطراف شکاف بین مخروط و صفحه به وسیله روغن سیلیکون درزگیری شد.

نتایج و بحث

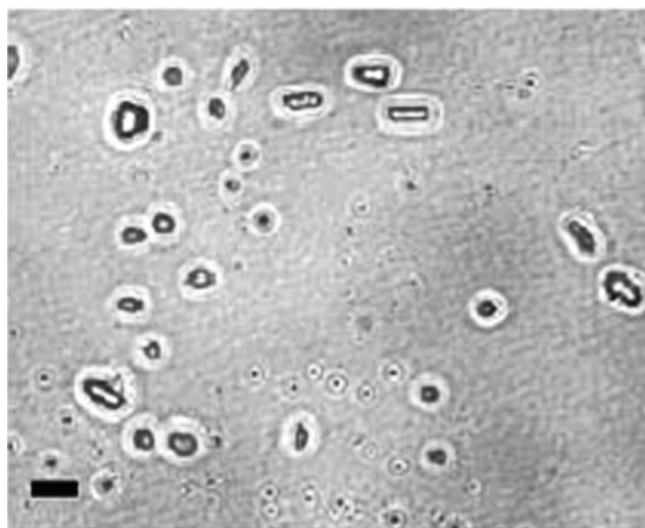
در شکل ۲ ذره‌های آب‌دانه‌ای مربوط تشکیل شده از POSS DCA در مخلوط حلال در غلظت‌های مختلف (نمونه‌های PO23، PO34، PO23s و PO34s) در دو حالت فراصوت‌دهی شده و نشده دیده می‌شوند. بخش عمده ذرات قابل مشاهده در نمونه‌های PO23، PO34 و PO23s دارای اندازه ذره تقریباً برابر و حدود ۴/۵ μm



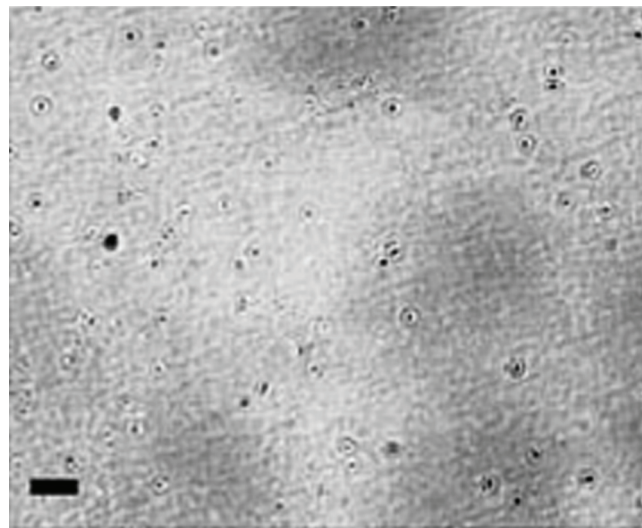
(ب)



(الف)



(د)



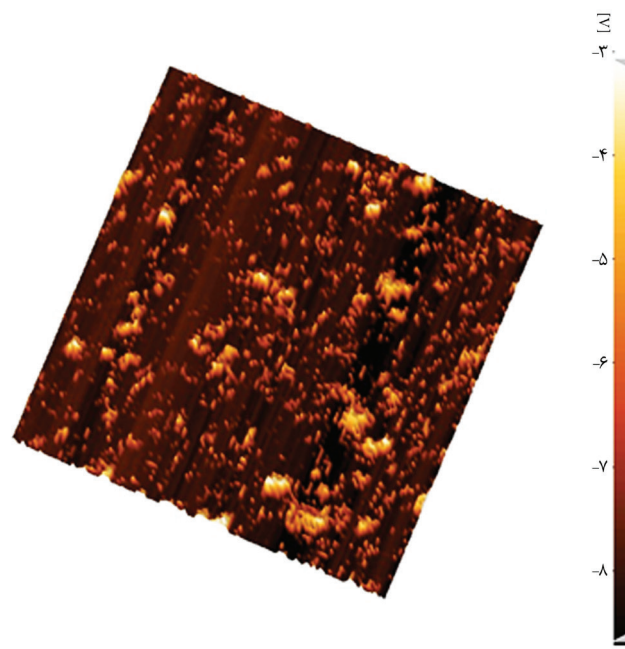
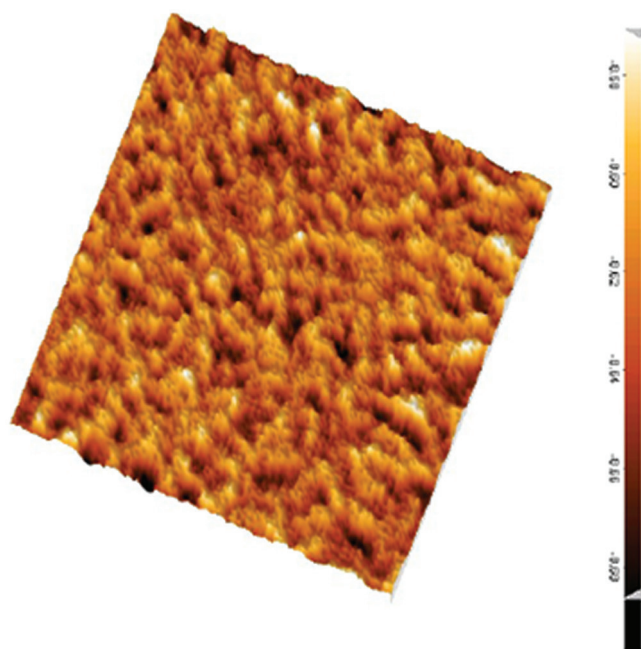
(ج)

شکل ۲- تصویرهای میکروسکوپی نوری محلول‌های POSS DCA در حالت‌های: فراصوت‌دهی نشده شامل نمونه‌های (الف) PO23 و (ب) PO34 و فراصوت‌دهی شده شامل نمونه‌های (ج) PO23s و (د) PO34s. خط مقیاس در نمونه‌های مختلف معادل $10\ \mu\text{m}$ است.

بروز این پدیده در نمونه PO34 می‌تواند به غلظت زیاد ($34\ \text{mM}$) و در نمونه PO34s به اثر مضاعف غلظت زیاد و افزایش انرژی سطحی کل ذرات شکسته شده (در اثر امواج فراصوت) با اندازه کوچک‌تر نسبت داده شود. طبیعی است، با هدف کاهش سطح انرژی سامانه تمایل ذاتی ترمودینامیکی به هم‌جوشی این ذرات کوچک‌تر وجود دارد.

در ریزنگاشت AFM مربوط به نمونه TP0 (شکل ۴) ساختارهای لایه‌ای نانومتری در میان نواحی لایه‌ای پهن‌تر دیده می‌شوند. این ساختارها حاصل خودگردهمایی زنجیرهای ترپلیمر و شبیه به ساختارهای خودگردهم‌آمده مشاهده شده در محلول‌های رقیق ترپلیمر در حلال‌های مختلف (هریک به تنهایی یا مخلوط آنها)

هستند. البته در نمونه PO34 ذرات درشت‌تر و بیضی‌شکلی نیز دیده می‌شوند. در ضمن در ریزنگاشت AFM از نمونه PO23s ذره‌هایی با طول تقریبی بین $10\ \text{nm}$ تا $90\ \text{nm}$ نیز دیده شدند (شکل ۳). این ذرات باید حاصل شکست آب‌دانه‌های درشت‌تر در اثر پرتودهی امواج فراصوت باشند. مشاهده‌نشدن چنین ذراتی در نمونه PO34s می‌تواند در اثر غلظت زیادتر POSS DCA و تجمع مجدد آنها پس از قطع تابش امواج فراصوت باشد. آب‌دانه‌ها به شکل ذرات کروی درشت‌تر یا ذرات بیضی‌شکلی (با طول متوسط تقریبی $8\ \mu\text{m}$) در این نمونه ظاهر شدند. تشکیل ساختارهای آب‌دانه‌ای بیضی‌شکل در نمونه‌های مختلف می‌تواند به هم‌جوشی آب‌دانه‌ها نسبت داده شود [۲۰].



شکل ۳- ریزنگاشت AFM مربوط به نمونه PO23s با ابعاد $2 \times 2 \mu\text{m}$.

هستند [۱۶]. در مطالعات پیشین، وجود چنین ساختارهایی در محلول غلیظ ترپلیمر خالص (نمونه TP0) براساس نتایج رئولوژی و AFM ثابت شده است [۱۷]. با توجه به غلظت زیاد محلول، نواحی لایه‌ای پهن در ریزنگاشت شکل ۴ باید در اثر تجمع ساختارهای لایه‌ای نازک ایجاد شده باشند. در ریزنگاشت‌های AFM مربوط به محلول‌های غلیظ حاوی POSS DCA (شکل‌های ۵ و ۶) نکات زیر شایان توجه هستند:

۱- ساختارهای لایه‌ای، کم و بیش در همه ریزنگاشت‌ها قابل مشاهده هستند. باید توجه کرد، اختلاف زبری سطح میان نواحی حاوی ذرات آب‌دانه‌ای و سایر نواحی می‌تواند از دیده‌شدن این ساختارهای لایه‌ای در بسیاری از نواحی نمونه جلوگیری کند.

۲- در این نمونه‌ها برخلاف نمونه TP0 (شکل ۴)، نواحی پهن (حاصل از به هم پیوستن ساختارهای لایه‌ای) دیده نمی‌شوند.

۳- ذرات کروی شکل قابل مشاهده در ریزنگاشت نمونه TP23 (شکل ۵) به ساختارهای آب‌دانه‌ای مربوط هستند که از این پس به‌عنوان آب‌دانه‌ها یا ذرات آب‌دانه‌ای نام برده می‌شوند. این ذرات نسبت به ذرات موجود در محلول اولیه (نمونه PO23، شکل ۲) بسیار کوچک‌تر هستند.

۴- در نمونه TP34 ذرات آب‌دانه‌ای دیده نمی‌شوند.

۵- در نمونه TP34s ساختارهای لایه‌ای با شکل‌های نامنظم و تجمع‌یافته وجود دارند.

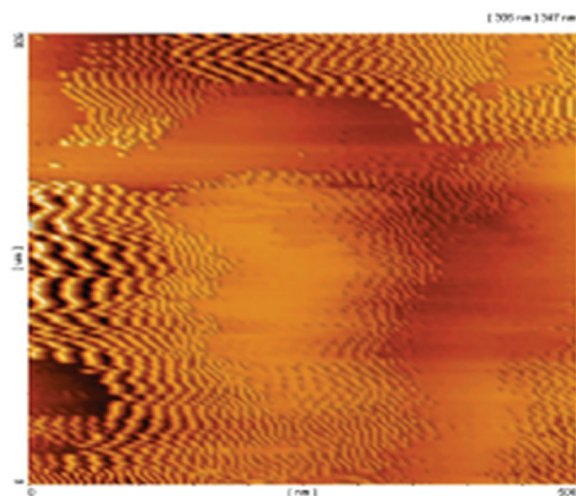
کوچک یا ناپدید شدن آب‌دانه‌ها و نیز تشکیل ذرات نامنظم در

شکل ۴- ریزنگاشت‌های AFM مربوط به محلول‌های غلیظ (۵۶٪ وزنی) ترپلیمر در: (الف) مخلوط حلال و (ب) استون. ابعاد ریزنگاشت‌ها $2 \times 2 \mu\text{m}$ است.

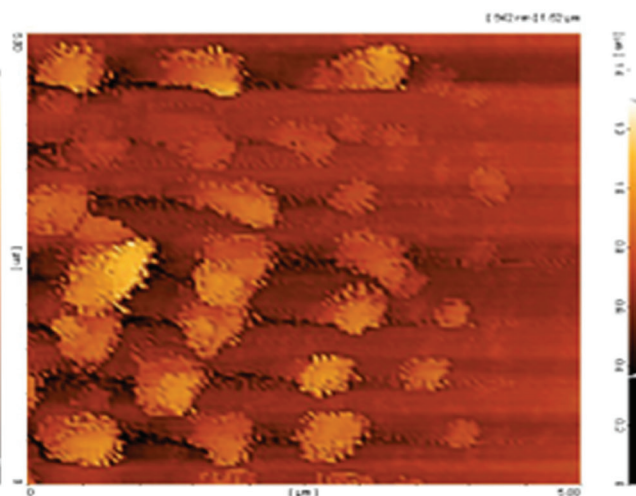
محلول‌ها (بندهای ۳، ۴ و ۵) نشان می‌دهد، سازوکار ارائه شده برای برهم‌کنش پلیمر آنیونی با آب‌دانه‌های کاتیونی [۹] برای این سامانه نیز صادق است.

در تحلیل تغییرات مشاهده شده در اندازه ذره و شکل‌شناسی ذرات آب‌دانه‌ای باید به پدیده خودگردهمایی زنجیرهای ترپلیمر [۱۶، ۱۷] نیز توجه شود. با شروع انحلال ترپلیمر در مخلوط حلال (فاقد ذرات آب‌دانه‌ای) امکان خودگردهمایی زنجیرها هم در محلول‌های رقیق [۱۶] و هم در محلول‌های غلیظ [۱۷] وجود دارد. اما، در زمان وجود ذرات آب‌دانه‌ای در محیط مخلوط حلال باید نقش پیوندهای الکتروستاتیک جذبی و نیز پیوندهای هیدروژنی میان زنجیرهای ترپلیمر و سطح آب‌دانه‌ها هم در نظر گرفته شود. با توجه به قوی‌تر بودن این پیوندها نسبت به پیوندهای هیدروژنی بین‌زنجیری به نظر می‌رسد تا زمانی که ذره‌های آب‌دانه‌ای در محلول وجود داشته باشند، امکان خودگردهمایی زنجیرها وجود نداشته باشد (شکل ۷).

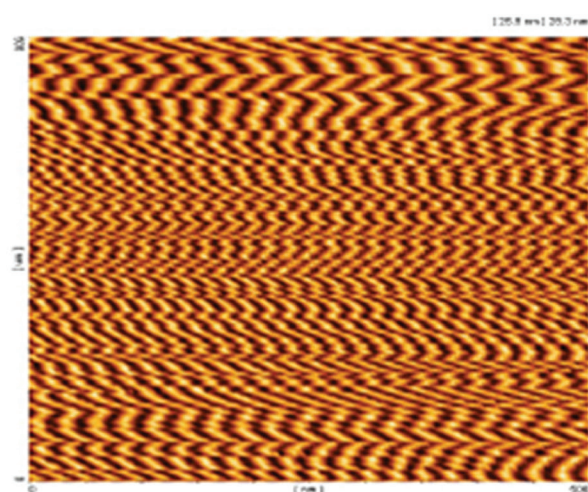
طبق سازوکار پوسته‌برداری پیشنهاد شده توسط لوان و راموس [۹]، برهم‌کنش ذرات آب‌دانه‌ای باردار با پلی‌الکترولیت حاوی بار مخالف باعث جدا شدن تدریجی دولایه‌های آب‌دانه از آن می‌شود. این دولایه‌ها می‌توانند از راه برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک و هیدروژنی با زنجیرهای ترپلیمر تشکیل کمپکس دهند. پایدارترین ساختار محتمل برای این کمپلکس‌ها می‌تواند ساختاری لایه‌ای و



(ب)



(الف)



(د)



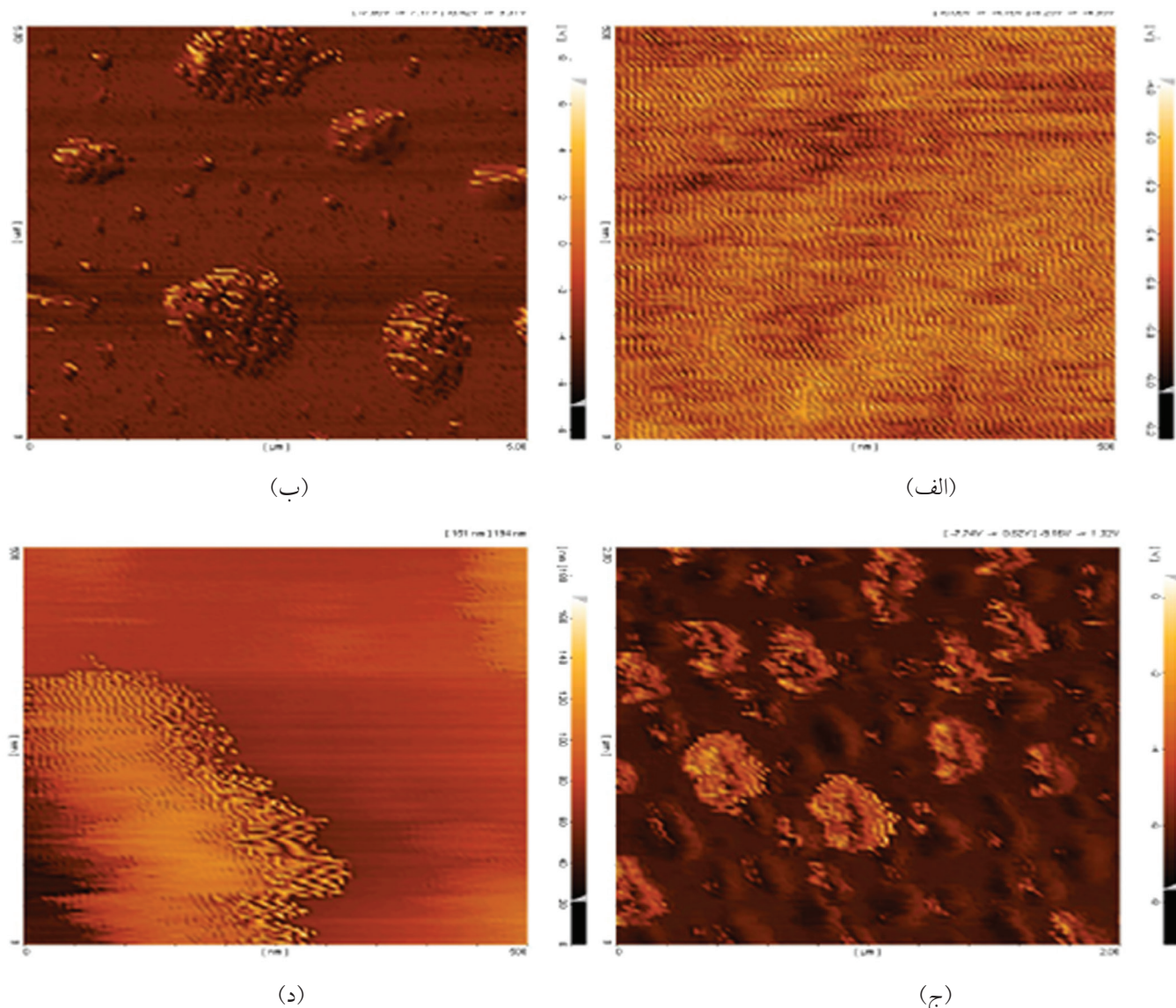
(ج)

شکل ۵- ریزنگاشت‌های AFM مربوط به نمونه‌های: (الف) و (ب) TP23 و (ج) و (د) TP34. ریزنگاشت‌های الف و ج با ابعاد $5 \times 5 \mu\text{m}$ و ریزنگاشت‌های ب و د دارای ابعاد $500 \times 500 \text{ nm}$ هستند.

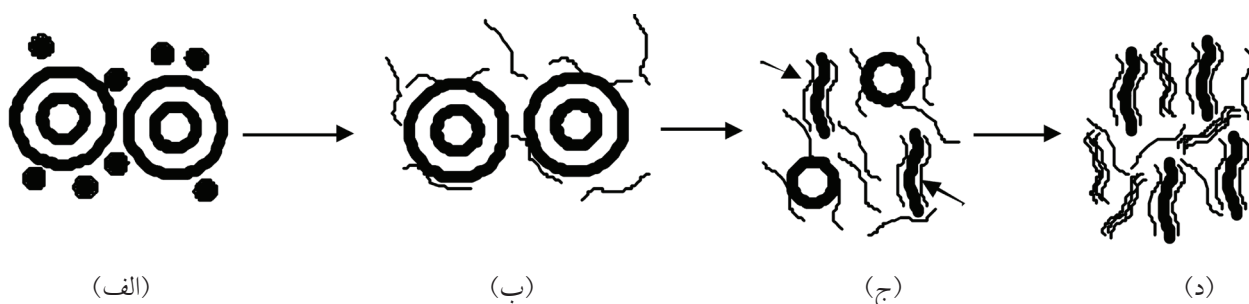
باشند (شکل ۸). تشکیل این ساختارها با توجه به کم‌تر بودن کشش سطحی آب‌دانه‌های بیضی‌شکل با شعاع خمش کمتر قابل توجه است [۲۱].

در شکل ۹ نمودارهای میرایی در برابر بسامد برای نمونه‌های TP0، TP23 و TP34 دیده می‌شوند. وجود یک قله در نمودار TP34 (مانند نمودار TP0) و سه قله در نمودار TP23 به ترتیب تأییدکننده بود و نبود ذرات آب‌دانه‌ای کروی در این نمونه‌هاست. در شکل ۱۰ تغییرات گرانیوی مختلط به‌عنوان تابعی از درصد دامنه کرنش برای نمونه‌های TP0، TP23 و TP34 مشاهده می‌شوند. برای بررسی امکان بازیابی ساختار پس از ورود به ناحیه غیرخطی، آزمون پس از زمان وقفه

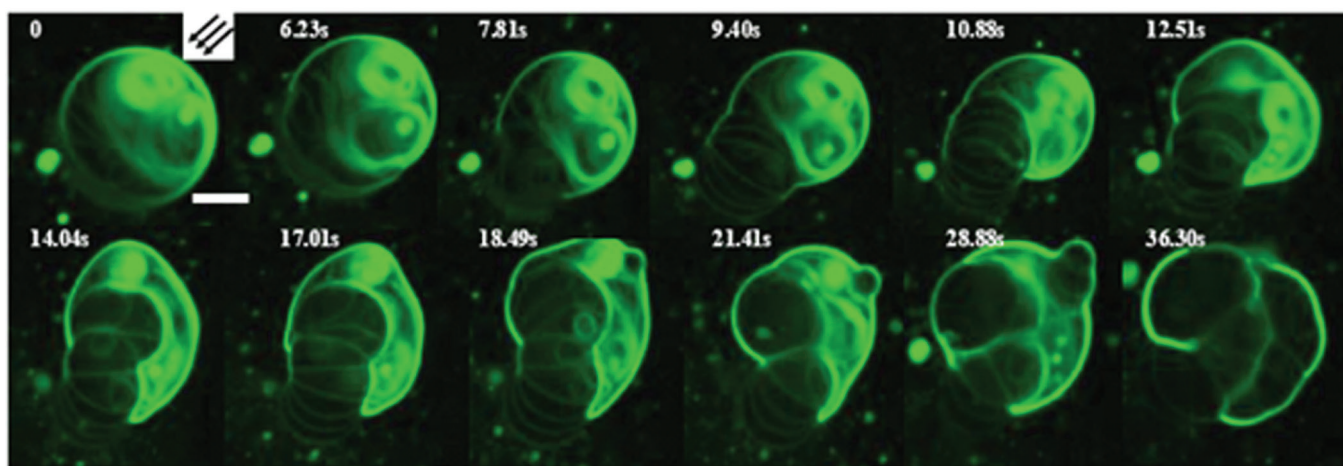
متناوب تشکیل شده از پلیمر و دولایه‌های آب‌دانه باشد. مطالعات متعدد در زمینه برهم‌کنش DNA با لیپوزوم‌ها تشکیل چنین ساختاری را تأیید می‌کند [۱۰-۱۲]. بنابراین، با توجه به غلظت بسیار کم POSS DCA، می‌توان نتیجه گرفت، بخش عمده ساختارهای لایه‌ای در نمونه‌های مختلف در اثر خودگردهمایی زنجیرهای ترپلیمر حاصل شده‌اند. در میان آن‌ها ساختارهای لایه‌ای تشکیل شده از زنجیرهای ترپلیمر و دولایه‌های آب‌دانه نیز وجود دارند. براساس سازوکار ارائه شده توسط لوان و راموس [۹]، ساختارهای لایه‌ای تجمع‌یافته با شکل‌های نامنظم در نمونه TP34s (شکل ۶) باید مربوط به نفوذ زنجیرهای ترپلیمر به درون آب‌دانه‌ها و قرارگرفتن آن‌ها در میان دولایه‌های آب‌دانه‌ها



شکل ۶- ریزنگاشت های AFM مربوط به نمونه های: (الف) و (ب) TP23s و (ج) و (د) TP34s. ریزنگاشت های الف و ب با ابعاد به ترتیب 500×500 nm و 2×2 μ m و د با ابعاد به ترتیب 500×500 nm و 2×2 μ m مربوط به بخش های مختلف نمونه TP23s و ریزنگاشت های ج و د با ابعاد به ترتیب 500×500 nm و 2×2 μ m مربوط به یک بخش از نمونه TP34s هستند.



شکل ۷- طرحواره مراحل انحلال ترپلیمر و برهم کنش های زنجیرها با یکدیگر و با ذرات آب دانه ای شامل: (الف) انحلال گرانول های ترپلیمر (دایره های توپر) در مجاورت ذرات آب دانه ای، (ب) برهم کنش زنجیرهای محلول با ذرات آب دانه ای که به پوسته برداری از ذرات منجر می شود، (ج) تشکیل ساختارهای لایه ای متناوب پلیمر- آب دانه و (د) تشکیل ساختارهای ترپلیمری خودگرد هم آمده پس از مصرف کامل ذرات آب دانه ای.

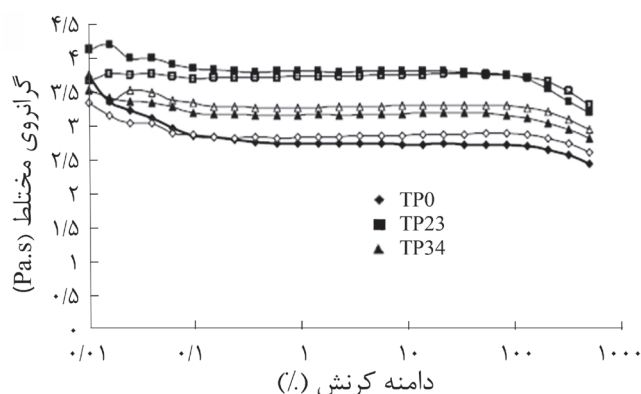


شکل ۸- تغییرات شکل آب دانه چندلایه برحسب زمان در اثر تماس با محلول پلی الکترولیت غلیظ (۳۰٪ وزنی/وزنی). جهت نفوذ مولکول های پلی الکترولیت با پیکان نشان داده شده است [۷].

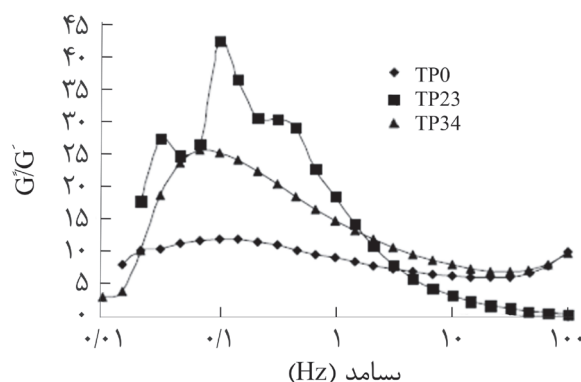
است. شایان ذکر است، مولکول های الکل در حالت خالص یا در مخلوطی از حلال ها (مانند این پژوهش) به شکل تجمع های حلقوی و زنجیری با اندازه های مختلف وجود دارند [۲۲]. وجود کمتر از چهار واحد تکراری [۲۳] و حداکثر ۱۶ واحد تکراری [۲۴] به ترتیب برای اتانول و ۱-پروپانول براساس نتایج تجربی و شبیه سازی ثابت شده است. این تجمع های الکلی می توانند به شکل عوامل شبکه کننده فیزیکی عمل کنند [۱۶]. بنابراین، کاهش نهایی بسیار کوچک گرانروی و برگشت پذیری نمودارها می تواند به دلیل تشکیل شبکه سوپرامولکولی به واسطه تجمع های الکلی با طول های مختلف باشد. در نمونه TP23 وجود آب دانه های POSS DCA می تواند باعث ایجاد آشفستگی در این شبکه شود. اما، باید به درصد وزنی کم POSS DCA در سامانه توجه داشت و اینکه ذرات آب دانه ای می توانند با ساختارهای پلیمری پیرامون خود برهم کنش های هیدروژنی و

دقیقه ای تکرار شد. با توجه به کم بودن درصد POSS DCA در نمونه ها و قرارگرفتن لایه ای این ماده در میان زنجیرهای ترپلیمر می توان دریافت، فقط درصد بسیار کمی از ساختارهای لایه ای مشاهده شده در ریزنگاشت های مربوط به نمونه های TP23 و TP34 حاوی POSS DCA هستند. پس، افزایش مقدار گرانروی مختلط برای نمونه TP34 به طور عمده مربوط به برهم کنش های بیشتر میان ساختارهای لایه ای است که می تواند تأییدکننده نتایج AFM و نشان دهنده وجود ساختارهای لایه ای با تجمع یافتگی کمتر در نمونه TP34 باشد. بیشتر بودن گرانروی مختلط نمونه TP23 نسبت به TP34 می تواند به اثر مضاعف تجمع یافتگی کمتر ساختارهای لایه ای و نقش شبکه کنندگی ذرات آب دانه ای نسبت داده شود.

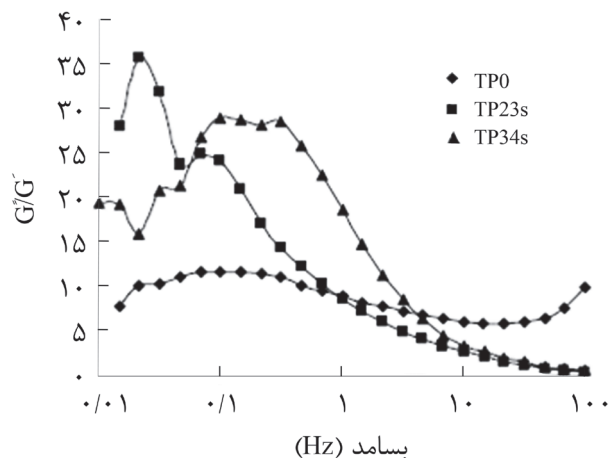
نکته شایان توجه دیگر، کاهش نهایی بسیار کم گرانروی در دامنه های کرنش زیاد (برخلاف رفتار معمول پلیمرهای غیرقطبی) و برگشت پذیری نمودارهای شکل ۱۰ در مدت زمان بین دو روبش



شکل ۱۰- گرانروی مختلط برحسب درصد دامنه کرنش برای نمونه های مختلف. علامت های توپر نشان دهنده اولین روبش و توخالی نشانگر روبش دوم هستند.



شکل ۹- تغییرات میرایی برحسب بسامد برای نمونه های مختلف.



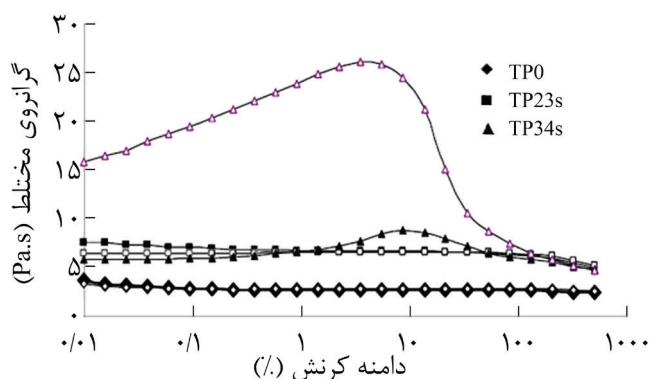
شکل ۱۱- میرایی برحسب بسامد برای نمونه‌های مختلف.

باشد. با توجه به توضیح‌های قبل، ساختارهای لایه‌ای نامنظم و تجمع یافته در نمونه TP34s در واقع بخش‌های جدا شده آب‌دانه‌ای هستند که زنجیرهای ترپلیمر در میان آن‌ها قرار گرفته‌اند. این ساختارهای مرکب ترپلیمر-آب‌دانه می‌توانند به شکل مواد پرکننده فعال عمل کرده با تشکیل پیوندهای الکتروستاتیک و هیدروژنی با ساختارهای لایه‌ای ترپلیمر باعث تشکیل شبکه‌ای فیزیکی و افزایش گرانروی شوند. وجود دو پیک به هم چسبیده در نمودار میرایی TP34s (شکل ۱۱) می‌تواند تأییدی بر وجود برهم‌کنش‌های زیاد میان این ساختارهای مرکب با ساختارهای لایه‌ای پلیمری و تشکیل شبکه‌ای تقریباً کامل باشد. افزایش شایان توجه گرانروی مختلط تا دامنه کرنش حدود ۹٪ برای نمونه TP34s می‌تواند به پراکنده‌شدن ساختارهای مرکب و در نتیجه افزایش تعداد گره‌ها در شبکه یاد شده نسبت داده شود. پس از شکست این شبکه در کرنش‌های بیشتر (که با کاهش شایان توجه گرانروی همراه است) امکان پراکنده‌شدن بیشتر ساختارهای مرکب به وجود می‌آید. از سوی دیگر، در زمان آسایش بین دو روبش نیز امکان تشکیل برهم‌کنش‌های بیشتر و پایدارتر میان ساختارهای یاد شده و ساختارهای لایه‌ای ترپلیمر حاصل می‌شود. این پدیده‌ها می‌توانند باعث تشکیل شبکه‌ای قوی‌تر و افزایش گرانروی در روبش دوم شوند. وجود شبکه‌ای قوی‌تر در روبش دوم به معنی اتلاف انرژی گرانی کمتر و در نتیجه امکان پراکنش بیشتر ساختارهای مرکب ترپلیمر-آب‌دانه است که می‌تواند به ایجاد شیئی تند در نمودار گرانروی مختلط منجر شود.

نتیجه‌گیری

تغییر اندازه ذره و شکل‌شناسی ذرات آب‌دانه‌ای POSS DCA در اثر برهم‌کنش با ترپلیمر کاتیونی اتفاقی پلی(دی‌متیل آمینواتیل متاکریلات-بوتیل متاکریلات-متیل متاکریلات) بررسی شد. بدین منظور، انحلال ترپلیمر در مخلوط حلال حاوی POSS DCA در دو غلظت ۲۳ و ۳۴ mM و در حالت‌های فراصوت‌دهی شده و نشده انجام و محلول‌های غلیظ پلیمری ۵۶٪ وزنی حاصل شدند. در این فرایند، ذرات آب‌دانه‌ای در تماس با غلظت‌های زیادی از ترپلیمر قرار گرفتند. تماس ترپلیمر با ذرات آب‌دانه‌ای کروی شکل با قطر متوسط حدود $4/5 \mu\text{m}$ در حالت فراصوت‌دهی نشده در غلظت‌های ۲۳ و ۳۴ mM به ترتیب به از بین رفتن و تشکیل ذرات بیضی‌شکل و کوچک‌تر (با قطر متوسط حدود ۷۰ nm تا ۷۰۰ nm) منجر شد. در غلظت ۳۴ mM از ذرات آب‌دانه‌ای، برهم‌کنش ترپلیمر با ذرات

الکتروستاتیک با قابلیت شکست و تشکیل مجدد سریع تشکیل دهند. بنابراین، برگشت‌پذیری نمودار TP23 توجیه‌پذیر است. نمودارهای میرایی برحسب بسامد برای نمونه‌های TP0، TP23s و TP34s در شکل ۱۱ دیده می‌شوند. ظاهرشدن دو قله در نمودارهای مربوط به نمونه‌های TP23s و TP34s تأییدی بر دوفازی بودن این نمونه‌هاست. نقطه‌های بیشینه در قله دوم نمودار TP23s، قله اول نمودار TP34s و قله نمودار TP0 در شکل ۱۱ بسیار به هم نزدیک هستند. این موضوع نشان می‌دهد، در نمونه TP34s در فاصله میان ساختارهای نامنظم مرکب ترپلیمر-آب‌دانه (شکل ۶) ساختارهای لایه‌ای (شبیه ساختارهای لایه‌ای TP0 و TP23s) وجود دارند. افزایش نسبتاً زیاد گرانروی نمونه TP23s نسبت به TP0 (شکل ۱۲) می‌تواند به اثر مضاعف وجود ساختارهای لایه‌ای با تجمع‌یافتگی کمتر (و در نتیجه امکان برهم‌کنش بیشتر) و وجود ذرات نانومتری حاصل از شکست آب‌دانه‌ها (که تجمع آن‌ها در شکل ۳ دیده می‌شود) مربوط



شکل ۱۲- گرانروی مختلط برحسب درصد دامنه کرنش برای نمونه‌های مختلف. علامت‌های توپر نشان‌دهنده اولین روبش و توخالی نشانگر روبش دوم هستند.

سازوکارهای پوسته برداری از ذرات آب دانه ای به وسیله زنجیرهای پلی الکترولیت و نیز نفوذ پلی الکترولیت در دیواره آب دانه ها توجیه شدند.

آب دانه ای فراصوت دهی شده (با قطر متوسط حدود $4/5 \mu\text{m}$ یا طول $8 \mu\text{m}$) به ایجاد ساختارهای لایه ای نامنظم و تجمع یافته منجر شد. نتایج حاصل براساس خودگردمایی زنجیرهای ترپلیمر و

مراجع

- Mai Y. and Eisenberg A., Self-assembly of Block Copolymers, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 5969-5985, 2012.
- Flaten G.E., Palac Z., Engesland A., Filipovic-Grcic J., Vanic Z., and Skalko-Basnet N., In Vitro Skin Models as a Tool in Optimization of Drug Formulation, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **75**, 10-24, 2015.
- Czogalla A., Grzybek M., Jones W., and Coskun U., Validity and Applicability of Membrane Model Systems for Studying Interactions of Peripheral Membrane Proteins with Lipids, *BBA-MOL. Cell. Biol. L.*, **1841**, 1049-1059, 2014.
- Shinde N.G., Aloorkar N.H., and Kulkarni A.S., Recent Advances in Vesicular Drug Delivery System, *Res. J. Pharma. Dosage Forms Tech.*, **6**, 110-120, 2014.
- Zhang L., Peng T., Cheng S.X., and Zhuo R.X., Destabilization of Liposomes by Uncharged Hydrophilic and Amphiphilic Polymers, *J. Phys. Chem. B.*, **108**, 7763-7770, 2004.
- Couffin-Hoarau A.C. and Leroux J.C., <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bm0400527-bm0400527AF1>, Report on the Use of Poly(organophosphazenes) for the Design of Stimuli-Responsive Vesicles, *Biomacromolecules*, **5**, 2082-2087, 2004.
- Yasuhara K., Tsukamoto M., Tsuji Y., and Kikuchi J.I., Unique Concentration Dependence on the Fusion of Anionic Liposomes Induced by Polyethyleneimine, *Colloid Surface. A: Physicochem. Eng. Aspect.*, **415**, 461-467, 2012.
- Hu Y., Litwin T., Nagaraja A.R., Kwong B., Katz J., Watson N., and Irvine D.J., Cytosolic Delivery of Membrane-Impermeable Molecules in Dendritic Cells Using pH-Responsive Core-Shell Nanoparticles, *Nano Lett.*, **7**, 3056-3064, 2007.
- Luan Y. and Ramos L., Real-Time Observation of Polyelectrolyte-Induced Binding of Charged Bilayers, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 14619-14624, 2007.
- Huebner S., Battersby B.J., Grimm R., and Cevc G., Lipid-DNA Complex Formation: Reorganization and Rupture of Lipid Vesicles in the Presence of DNA as Observed by Cryoelectron Microscopy, *Biophys. J.*, **76**, 3158-3166, 1999.
- Dias R.S., Lindman B., and Miguel M.G., DNA Interaction with Catanionic Vesicles, *J. Phys. Chem. B.*, **106**, 12600-12607, 2002.
- Radler J.O., Koltover I., Salditt T., and Safinya C.R., Structure of DNA-Cationic Liposome Complexes: DNA Intercalation in Multilamellar Membranes in Distinct Interhelical Packing Regimes, *Science*, **275**, 810-814, 1997.
- Kanikkannan N., Andega S., Burton S., Babu R.J., and Singh M., Formulation and In Vitro Evaluation of Transdermal Patches of Melatonin, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **30**, 205-212, 2004.
- Elgindy N. and Samy W., Evaluation of the Mechanical Properties and Drug Release of Cross-linked Eudragit Films Containing Metronidazole, *Int. J. Pharm.*, **376**, 1-6, 2009.
- Röhm Pharma Polymers Catalogue, Formulation Technology Based on Eudragit E100 for Manufacturing of Transdermal Therapy Systems, *Rohm Pharma Degussa*, 03, E-I 96, 2000.
- Lahooti-Fard F., Imani M., Yousefi A.A., and Babaie M., Formation of Liquid-Crystalline Morphologies in Dilute Solutions of a Charged Random Terpolymer, *Polym Int*, **63**, 1627-1633, 2014.
- Lahooti-Fard F., Imani M., and Yousefi A.A., Solvent-Dependent Rheological Behavior of Concentrated Solutions of an Acrylic Terpolymer Containing Self-assembled Chains, Submitted to *e-Polymers*, 2015.
- Li G., Wang L., Ni H., and Pittman (Jr.) C.U., Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) Polymers and Copolymers: A Review, *J. Inorg. Organomet. P.*, **11**, 123-154, 2001.
- Lahooti-Fard F., Imani M., and Yousefi A.A., Formation of Vesicular Structures by a Mono-tethered Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane Amphiphilic Diacid Derivative in a Solvent Mixture, *J. Iran. Chem. Soc.*, **10**, 229-236, 2013.
- Cevc G. and Richardsen H., Lipid Vesicles and Membrane Fusion, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **38**, 207-232, 1999.
- Malinin V.S. and Lentz B.R., Energetics of Vesicle Fusion Intermediates: Comparison of Calculations with Observed Effects of Osmotic and Curvature Stresses, *Biophys. J.*, **86**, 2951-2964, 2004.

22. Durov V.A., Iglesias T.P., Shilov I.Y., and Moscalets A.P., Modeling of Supramolecular Ordering and Dielectric Properties: Hexane or Cyclohexane-n-Alkanol Mixtures, *J. Mol. Liq.*, **138**, 40-50, 2008.
23. Wakisaka A. and Matsuura K., Microheterogeneity of Ethanol-Water Binary Mixtures Observed at the Cluster Level, *J. Mol. Liq.*, **129**, 25-39, 2006.
24. Roney A.B., Space B., Castner E.W., Napoleon R.L., and Moore P.B., A Molecular Dynamics Study of Aggregation Phenomena in Aqueous n-Propanol, *J. Phys. Chem. B.*, **108**, 7389-7401, 2004.