

Polyelectrolyte Complexes: Introduction and Application-Part I

Soheil Amani¹, Zahra Mohamadnia^{1*}, and Atieh Mahdavi²

1. Department of Chemistry, 2. Department of Biological Sciences;
Institute for Advanced Studies in Basic Sciences (IASBS),
P.O. Box: 45195-1159, Zanzan, Iran

Received: 23 August 2017, Accepted: 10 February 2018

Abstract

Polymeric materials carrying positive and/or negative charges at neutral pH are referred as "polyelectrolytes". Many kinds of materials are considered as polyelectrolytes because they bear ionic groups of positive or negative charges on their surfaces. The interaction between two or more opposite charged polyelectrolytes in solution forms a polyelectrolyte complex (PEC). Polymers used for PEC formation are classified on the basis of origin as natural and synthetic. The worldwide agreement among investigators is that the PEC formation is an entropy-driven phenomenon. The contributing force for the formation of PECs in aqueous solutions is the release of low molecular weight counter ions (which were previously associated with the charged groups on polymer chains) that result in an increase in entropy of the system. PECs have many advantages such as high biodegradability, excellent biocompatibility, non-toxicity, low cost, low energy requirement for their production. There are numerous parameters affecting PEC formation including charge density, molecular weight, and salt concentration, pH of the reaction medium, ionic strength and mixing ratio. This article presents the properties of PEC, mechanism of PEC formation, factors affecting the formation of PEC, different methods for PEC synthesis and application of PECs. PEC is an emerging system for drug delivery to target sites, sustained and thereby prolonging the therapeutic action. They are also used in gene, protein and vaccine delivery, tissue engineering and fabrication of membranes.

Key Words

polyelectrolyte,
polyelectrolyte complex,
application,
synthesis,
drug delivery

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: z.mohamadnia@iasbs.ac.ir

کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی: ۱- معرفی و کاربرد

بسیار ش

فصلنامه علمی- ترویجی

سال هشتم، شماره ۲،

صفحه ۵۱-۴۰، ۱۳۹۷

ISSN: 2252-0449

سهیل امانی^۱، زهرا محمدنیا^{۲*}، عطیه مهدوی^۲

زنجان، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه، صندوق پستی: ۴۵۱۹۵-۱۱۵۹؛

۱- دانشکده شیمی، ۲- دانشکده علوم زیستی

دریافت: ۱۳۹۶/۶/۱، پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۲۱

چکیده



سهیل امانی



زهرا محمدنیا



عطیه مهدوی

به ترکیبات پلیمری که در pH خنثی دارای مجموعه‌ای از بارهای مثبت و/یا منفی هستند، پلی‌الکترولیت گفته می‌شود. بسیاری از مواد به دلیل داشتن گروه‌های یونی مثبت یا منفی روی سطح به عنوان پلی‌الکترولیت مورد توجه هستند. کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی (PEC) در اثر برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک میان دو یا چند پلیمر با بارهای مخالف تشکیل می‌شوند. پلیمرهای استفاده‌شده برای تهیه کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی می‌توانند دارای منشأ طبیعی یا سنتزی باشند. اکثر پژوهشگران بر این عقیده هستند که تشکیل PEC پدیده‌ای آنتروپی محور است. رهایش یون‌های همراه با جرم مولکولی کم (یون‌های همراه با یون‌های باردار روی زنجیر پلیمری) همان نیروهای مؤثر برای تشکیل PECها در محلول‌های آبی هستند و موجب افزایش آنتروپی سامانه می‌شوند. از جمله مزایای کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی زیست‌سازگاری زیاد، زیست‌تخریب‌پذیری عالی، عدم سمیت و هزینه و انرژی‌بری کم تولید آن‌هاست. عوامل مختلف مانند چگالی بار، جرم مولکولی، غلظت نمک، pH محیط واکنش، قدرت یونی و نسبت اختلاط در تشکیل کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی مؤثرند. در این مقاله به خواص، سازوکار، برهم‌کنش‌های مؤثر بر تشکیل، مدل‌های مختلف تشکیل کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی، کاربردها و روش‌های مختلف سنتز آن‌ها پرداخته شده است. کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی به دلیل رهایش کنترل‌شده دارو در بافت هدف، ماندگاری و تنظیم سرعت رهایش دارو، به عنوان حامل پلیمری در سامانه‌های دارورسانی بسیار مورد توجه هستند. همچنین از آن‌ها می‌توان در رهایش ژن، واکسن و پروتئین، مهندسی بافت و ساخت غشا استفاده کرد.

واژگان کلیدی

پلی‌الکترولیت،
کمپلکس پلی‌الکترولیتی،
کاربرد،
سنتز،
دارورسانی

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

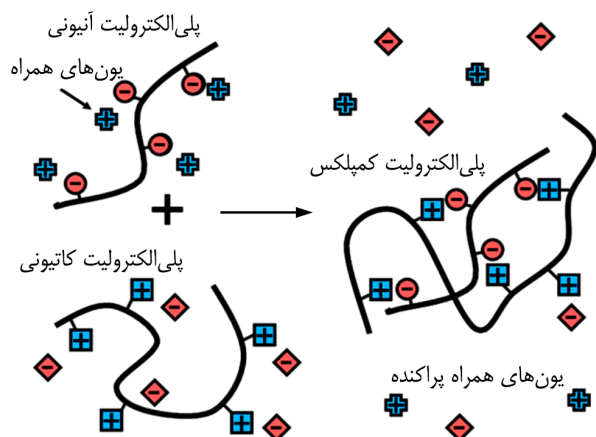
z.mohamadnia@iasbs.ac.ir

مقدمه

به ترکیبات پلیمری دارای مجموعه‌ای از بارهای مثبت و/یا منفی در pH خنثی پلی‌الکترولیت گفته می‌شود. بسیاری از پلیمرها یا کوپلیمرها به دلیل داشتن گروه‌های یونی مثبت یا منفی در سطح، به عنوان پلی‌الکترولیت مورد توجه هستند. پلی‌الکترولیت‌ها دارای منشأ طبیعی، سنتزی و نیمه‌سنتزی هستند. از جمله پلی‌ساکاریدهای طبیعی با منشأ گیاهی می‌توان آقاقیا، کتیرا، آلژینیک اسید و پکتین را نام برد که دارای گروه‌های کربوکسیلیک هستند و در محیط خنثی و به نسبت بازی یونیده می‌شوند. ساختار مولکولی پلی‌الکترولیت‌ها به شکل خطی، شاخه‌دار و شبکه‌ای است. ویژگی اصلی پلی‌الکترولیت‌ها انحلال‌پذیری و دارابودن برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک است. انحلال پلی‌الکترولیت‌ها در آب معمولاً به زمان طولانی نیاز دارد. نظریه فلوری رفتار زنجیرهای پلی‌الکترولیتی در محلول‌های رقیق را توضیح می‌دهد. طبق این نظریه، برهم‌کنش‌های درون‌زنجیری، از جمله برهم‌کنش‌های غالب در پلی‌الکترولیت‌ها هستند. قدرت برهم‌کنش الکتروستاتیک با پارامترهای مختلف از جمله ثابت دی‌الکتریک محلول پلی‌الکترولیتی، تحت تاثیر قرار می‌گیرد [۱].

کمپلکس پلی‌الکترولیتی

از برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک میان دو یا چند پلی‌الکترولیت با بارهای مخالف در محلول، کمپلکسی با نام کمپلکس پلی‌الکترولیتی (PEC) تشکیل می‌شود (شکل ۱). برهم‌کنش‌های مؤثر برای تشکیل کمپلکس بین پلی‌الکترولیت‌های دارای بارهای



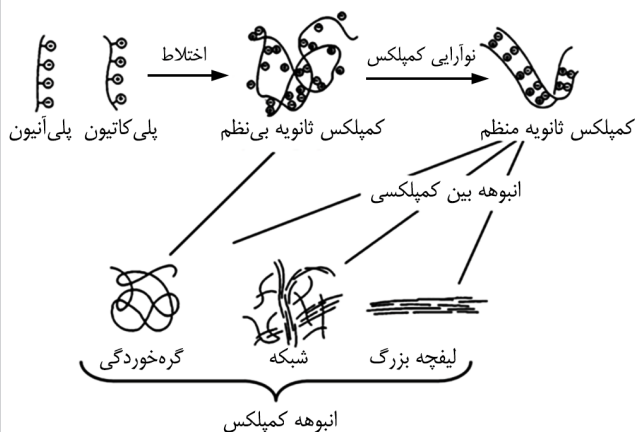
شکل ۱- برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک میان دو پلی‌الکترولیت با بارهای مخالف در محلول و تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی [۴].

ناهمنام شامل برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک، پیوند هیدروژنی و برهم‌کنش‌های آب‌گریز، واندروالسی و دوقطبی هستند [۵-۲]. قوی‌ترین برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی برای تشکیل کمپلکس مؤثر میان پلی‌کاتیون و پلی‌آنیون برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک هستند. طبقه‌بندی پلی‌الکترولیت‌های دارای قابلیت تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی در جدول ۱ نشان داده شده است [۶].

از جمله مزایای کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی تهیه سریع و انرژی‌بری کم آن، بی‌نیازی به حلال‌های گران، عدم تولید محصول سمی، بازده زیاد، امکان قراردادن انواع مختلف ترکیبات دارویی در آن‌ها، آسیب احتمالی حداقل به دارو در طول تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی، ارزانی، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری است [۲]. کمپلکس پلی‌الکترولیتی که از اختلاط پلی‌الکترولیت‌های

جدول ۱- طبقه‌بندی پلی‌الکترولیت‌های دارای قابلیت تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی [۶].

دسته‌بندی پلیمرها	کاتیونی	آنیونی
طبیعی	کیتوسان، پلی (L-لیزین)، دکستران، نشاسته، سلولوز	آلژینات، کاراژینان، کربوکسی متیل سلولوز، ژلاتین، صمغ گلان، صمغ کنداگگو، هیالورونیک اسید، پکتین، صمغ زانتان، نشاسته مالئیک، پلی‌بتائین، هپارین، کندروتین سولفات، پلی (L-گلوتامیک اسید)، ۷-پلی (گلوتامیک اسید)
سنتزی	پلی (وینیل بنزیل تری آلکیل آمونیوم)، پلی (۴-وینیل-N-آلکیل پیریدیمین)، پلی (آکریلویل اکسی آلکیل تری آلکیل آمونیوم)، پلی (آکریل-آمیدوآلکیل تری آلکیل آمونیوم)، پلی (دی آلایل دی متیل آمونیوم)، N,N,N-تری متیل کیتوسان	دکستران سولفات، پلی (آکریلیک اسید) شبکه‌ای شده، پلی آلکیلن اکسید-مالئیک اسید، پلی (L-آسپارتیک اسید، سدیم سلولوز سولفات، پلی (استیرن سولفونیک اسید)، پلی (وینیل سولفونیک اسید)



شکل ۲- سازوکار تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی [۶].

در گام سوم، برهم‌کنش‌های آب‌گریز بین کمپلکس‌های ثانویه منظم، موجب حالت توده‌ای و ایجاد انبوهه کمپلکس پلی‌الکترولیتی می‌شود. کمپلکس پلی‌الکترولیتی تشکیل شده در حلال‌های معمولی نامحلول و نسبت مولی پلیمرها در توده تقریباً برابر واحد است [۳، ۱۰].

Pergushov و همکاران در سال ۲۰۱۲ دو مدل نردبانی (دسته‌بندی زنجیرها به‌طور منظم) و مدل املت‌مانند (دسته‌بندی زنجیرها به‌طور نامنظم) را برای تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی پیشنهاد دادند (شکل ۳) [۷]. ویژگی‌ها و تفاوت‌های این دو مدل در جدول ۲ خلاصه شده است [۷].

مدل‌های ساختاری کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی

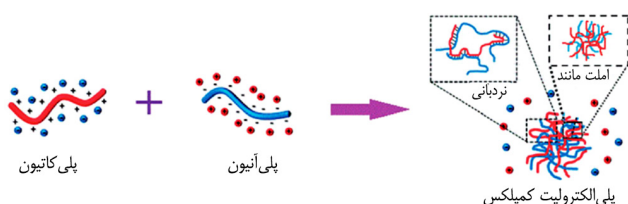
از برهم‌کنش پلی‌آنیون و پلی‌کاتیون در محلول سه نوع ساختار مختلف ایجاد می‌شود:

الف- محلول در آب،

ب- کلوئیدهای پایدار و

ج- سامانه‌های دوفازی.

انبوهه محلول در آب در مقیاس مولکولی زمانی ایجاد می‌شود که پلی‌الکترولیت‌ها با گروه‌های یونی ضعیف و اختلاف زیاد جرم‌های مولکولی در نسبت‌های غیراستوکیومتری با هم مخلوط شوند. برای



شکل ۳- دو مدل پیشنهادی برای تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی [۷].

با جرم‌های مولکولی متفاوت و نسبت‌های غیراستوکیومتری تهیه می‌شود، در مقیاس مولکولی در آب انحلال‌پذیر است [۵].

اکثر پژوهشگران بر این عقیده هستند که تشکیل PEC پدیده آنتروپی محور است. رهائش یون‌های همراه با جرم مولکولی کم (یون‌های همراه با یون‌های باردار روی زنجیر پلیمری) همان نیروی مؤثر برای PECها در محلول‌های آبی است که موجب افزایش آنتروپی سامانه می‌شود. پس از اختلاط محلول‌های پلی‌کاتیون و پلی‌آنیون، طی فرایند بسیار سریعی بدون افزایش هرگونه عامل شبکه‌ای‌کننده کمپلکس پلی‌الکترولیتی تشکیل می‌شود. تشکیل و پایداری کمپلکس پلی‌الکترولیتی به عوامل جنبشی و ترمودینامیکی مانند pH، قدرت یونی، جرم مولکولی، چگالی بار، دما و نسبت اختلاط پلی‌الکترولیت‌ها مربوط است [۳، ۷-۸].

سازوکار تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی

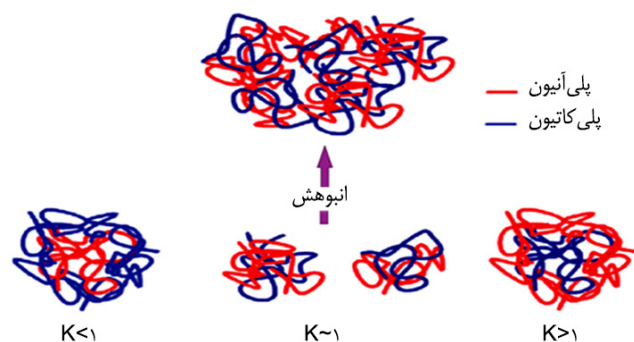
کمپلکس پلی‌الکترولیتی در نتیجه برهم‌کنش‌های الکتروستاتیکی قوی بین حداقل دو پلی‌الکترولیت با بارهای ناهمنام تشکیل می‌شود. از نظر کمی، کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی به دو دسته استوکیومتری و غیراستوکیومتری تقسیم می‌شوند. در حالت استوکیومتری، نسبت اک‌مولار پلیمرها با هم برابر است. اما در حالت غیراستوکیومتری، اک‌مولارهای یک پلیمر نسبت به دیگری بیشتر است. در حالت غیراستوکیومتری، آب‌دوستی کمپلکس و انحلال‌پذیری آن بیشتر است [۵]. در سال ۱۹۸۴ اولین پژوهشگران، Zezin و Kabanov تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی را از نظر جنبشی مطالعه کردند. آن‌ها گزارش کردند، تشکیل PEC در کمتر از ۵ ms اتفاق می‌افتد. این پژوهشگران سه مرحله اصلی زیر را در سازوکار تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی در نظر گرفتند [۹]:

الف- تشکیل کمپلکس اولیه بی‌نظم،

ب- تشکیل پیوندهای جدید درون کمپلکس و ایجاد کمپلکس ثانویه منظم و

ج- ایجاد انبوهه بین‌کمپلکسی.

در گام اول، بلافاصله پس از اختلاط محلول‌های پلیمری با بارهای ناهمنام، نیروهای پیوندی ثانویه مانند برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک بین بارهای ناهمنام ایجاد شده و کمپلکس بی‌نظمی تشکیل می‌شود. این مرحله بسیار سریع رخ می‌دهد (شکل ۲). در گام دوم که تقریباً یک ساعت به‌طول می‌انجامد، تشکیل پیوندهای جدید درون کمپلکس ادامه می‌یابد یا انحراف‌های موجود در زنجیرهای پلیمری تصحیح شده و کمپلکس ثانویه با آرایش منظم از زنجیرهای پلیمری ایجاد می‌شود.



شکل ۴- اثر چگالی بار بر اندازه ذرات پلی‌الکترولیت کمپلکس (K نسبت چگالی بار پلی‌آنیون به پلی‌کاتیون است) [۶].

تری‌متیل آمونیوم و پلیمر آنیونی پلی‌استیرن سولفونات را بررسی کردند. در این مطالعه با کاهش چگالی بار، شعاع هیدرودینامیکی کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی تا حدود ۲۰ nm کاهش و پایداری (حتی برای نسبت استوکیومتری ۱:۱) افزایش یافت [۱۳].

جرم مولکولی

Hu و همکاران در سال ۲۰۱۲ اثر جرم مولکولی کیتوسان روی اندازه نانوذرات پلی‌الکترولیت کمپلکس کربوکسی‌متیل پاچیمان-کیتوسان را بررسی کردند. افزایش جرم مولکولی کیتوسان از ۱۲۰۰۰ به ۴۶۰۰۰ g/mol موجب افزایش اندازه ذرات PEC از ۱۳۵ به ۲۷۹ nm شد. درواقع، زنجیرهای بلندتر از مولکول‌های کیتوسان با بار مثبت با تعداد زیادی از مولکول‌های کربوکسی‌متیل پاچیمان با بار منفی کمپلکس می‌شوند و همین موضوع موجب افزایش اندازه ذرات می‌شود. به‌طور کلی، پلیمرها با جرم مولکولی کمتر کمپلکس

مثال، زمانی که نسبت گروه‌های عاملی کاتیونی به آنیونی بزرگ‌تر یا کوچک‌تر از ۱ باشد. غلظت نمک‌های محلول و نسبت بار پلی‌الکترولیت‌ها دو عامل اثرگذار بر پایداری کمپلکس‌های محلول در آب هستند. در قدرت‌های یونی متوسط یا کم در محلول‌های بسیار رقیق و شرایط غیراستوکیومتری انبوهش در سطح کلونیدی متوقف شده و کلونیدهای پایدار PEC تشکیل می‌شوند. در این سامانه، ذرات PEC معلق هستند و پراکنش نور نشان می‌دهند.

اختلاط محلول‌های بسیار غلیظ از پلی‌الکترولیت‌های با جرم مولکولی مشابه یا زیاد در نسبت استوکیومتری نزدیک به هم، موجب تشکیل سامانه دوفازی شامل یک فاز مایع و یک فاز غنی از کمپلکس پلی‌الکترولیتی می‌شود. این سامانه دوفازی پس از شست‌وشو و خشک‌کردن به‌آسانی به‌شکل جامد جدا می‌شود. خواص رئولوژیکی فاز غنی از پلی‌الکترولیت به خواص پلی‌الکترولیت‌ها و غلظت نمک وابسته است [۱۱].

عوامل موثر بر تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی

چگالی بار

Dautzenberg و همکاران در سال ۱۹۸۲ اثر چگالی بار بر خواص کمپلکس پلی‌الکترولیتی را با استفاده از کوپلیمر کاتیونی و آنیونی آکریل‌آمید گزارش دادند. آن‌ها مشاهده کردند، اگر چگالی بارهای اجزای سازنده پلی‌الکترولیت برابر باشد، ذرات کمپلکس ساختار فشرده‌ای دارند. در غیر این‌صورت، طبق شکل ۴ ساختار از حالت فشرده خارج می‌شود [۱۲]. Shovsky و همکاران در سال ۲۰۰۹ تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی از پلیمر کاتیونی متاکریل‌لوکسی اتیل

جدول ۲- تفاوت‌های دو مدل نردبانی‌شکل و املت‌مانند [۷].

مدل املت‌مانند	مدل نردبانی‌شکل
تهیه‌شده در غلظت‌های بیشتر PECها	تهیه‌شده در غلظت‌های بسیار کم PECها
دارای تعداد زیادی زنجیرهای پلی‌الکترولیتی	دارای تعداد محدودی زنجیرهای پلی‌الکترولیتی
به‌دست آمده از ترکیب پلی‌آنیون با جرم مولکولی متوسط با گروه‌های یونی قوی	به‌دست آمده از ترکیب پلی‌آنیون با جرم مولکولی کم یا زیاد با گروه‌های یونی ضعیف
تشکیل کمپلکس بسیار انبوهش‌یافته	انبوهش مولکولی در شرایط استوکیومتری خاص
جفت‌شدن یونی کافی	جفت‌شدن یونی ناکافی
کمپلکس پلی‌الکترولیتی نامحلول تشکیل می‌شود.	ابتدا کمپلکس پلی‌الکترولیتی محلول تشکیل می‌شود که پس از افزودن پلی‌آنیون با جرم مولکولی زیاد نامحلول می‌شود.
تهیه محصول در اندازه میکرو و نانو	تهیه محصول در اندازه میکرو

pH محیط واکنش

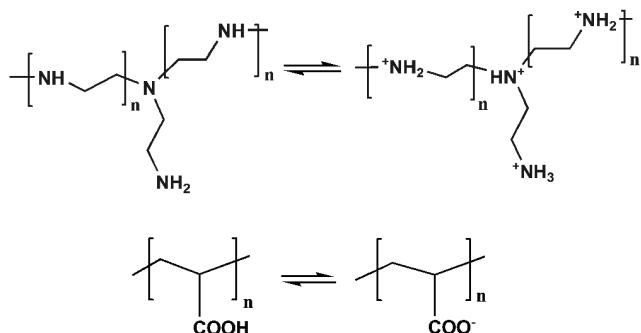
Kikuchi و Fukuda در سال ۱۹۷۷ اثر pH را بر کمپلکس شدن بین دو پلی‌الکترولیت دکستران سدیم سولفات و کیتوسان بررسی کردند. آن‌ها نشان دادند، کمپلکس‌هایی که در pHهای مختلف تهیه می‌شوند، دارای ساختار مولکولی متفاوتی هستند [۱۷].

Müller و همکاران در سال ۲۰۱۱ اثر pH را روی اندازه ذرات PECهای تهیه شده از پلی‌الکترولیت‌های ضعیف پلی (اتیلن ایمین) (PEI) و پلی‌آکرلیک اسید (PAC) در نسبت اختلاط مولی ($n/n^+ = 1/5$) بررسی کردند (شکل ۵) و کاهش اندازه ذرات را از ۴۰۰ به ۱۶۰ nm با کاهش مقدار pH (۱۰، ۸/۵، ۷ و ۴) محلول PEI و در pH ثابت محلول PAC مشاهده کردند. با کاهش pH محلول PEI، بار مثبت پلیمر بیشتر شده و جاذبه بین پلی‌الکترولیت‌ها افزایش می‌یابد و همین عامل موجب کاهش اندازه می‌شود. اما در pHهای کم، ذرات بسیار باردار پلی (اتیلن ایمین)-پلی‌آکرلیک اسید (PEI/PAC) به دلیل دافعه الکتروستاتیک تمایل کمتری برای انعقاد دارند. اما در pHهای بیشتر، بار ذرات کمتر و جاذبه الکتروستاتیک بین آن‌ها بیشتر است [۱۸].

در کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی حساس به pH، به دلیل تغییر چگالی بار با pH، بازده کمپلکس تا حد زیادی وابسته به pH است. در pHهای کم و غلظت‌های زیاد پلی متاکریلیک اسید به دلیل عدم تفکیک گروه‌های اسیدی پلیمر، کمپلکس تشکیل نمی‌شود. در این شرایط، مقدار آنیون‌های کربوکسیلات تفکیک شده برای پایداری کلی کمپلکس کافی نیست. با افزایش pH، پلی متاکریلیک اسید می‌تواند با یک پلی کاتیون، کمپلکس پایدار تشکیل دهد، زیرا تعداد مواضع کربوکسیلات آنیونی از مقدار معین بحرانی زیاده‌تر شده و به سرعت کمپلکس دلمه‌ای مانند (توده‌ای) به دست می‌آید [۱۰].

قدرت یونی محیط واکنش

قدرت یونی پلی‌الکترولیت‌ها اثر بسیاری در اندازه نهایی ذرات



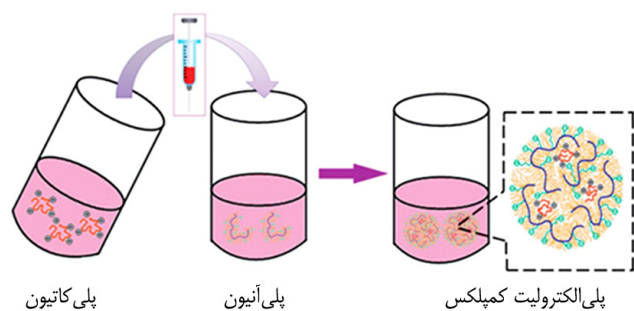
شکل ۵- ساختار پلی اتیلن ایمین (PEI) و پلی آکرلیک اسید استفاده شده در پژوهش Müller و همکاران [۱۸].

پلی‌الکترولیتی پایدارتر و کارآمدتر با اندازه کوچک‌تر تشکیل می‌دهند. پلی‌الکترولیت‌های با جرم مولکولی بیشتر کمپلکس‌هایی با اندازه بزرگ‌تر تشکیل می‌دهند که به‌طور ناگهانی ته‌نشین می‌شوند [۱۴].

غلظت نمک

اثر غلظت نمک روی خواص کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی هم در طول کمپلکس شدن و هم بعد از آن مطالعه شده است. Dautzenberg در سال ۱۹۹۷ ذرات PEC پلی‌دی‌آلیل‌دی‌متیل‌آمونیم کلرید (PDADMAC)-پلی‌استیرن سولفونات (PSS) را با غلظت‌های PSS ۰/۰۰۰۲۵ M و PDADMAC ۰/۰۰۰۵ M در سه حالت بدون وجود نمک و غلظت‌های ۰/۰۱ و ۰/۱ M سدیم کلرید تهیه کرد. بدون وجود نمک اندازه ذرات از ۳۰۰ nm در نسبت اختلاط $x=0/1$ به حدود ۱۳۰ nm در $x=0/95$ کاهش پیدا کرد. اندازه ذرات حدود ۴۰ nm در غلظت ۰/۰۱ M سدیم کلرید و نسبت اختلاط $x=0/1-0/9$ ثابت بود. برای ۰/۱ M NaCl، اندازه ذرات کمپلکس پلی‌الکترولیتی ۵۰ nm ($x=0/1$) و کمی بیشتر از ۰/۰۱ M بود. این مقدار تا حدود ۱۲۰ nm در نسبت اختلاط ۰/۹۵ افزایش یافت. در این پژوهش، افزایش غلظت نمک موجب انعقاد PECهای اولیه به PECهای ثانویه بزرگ‌تر شده است، اما از طرف دیگر پوسته‌های پلی‌الکترولیتی انبوهه‌های PEC تشکیل شده را منقبض و کوچک‌تر کردند [۱۵].

در پژوهش دیگری Dautzenberg و Kriz اثر افزایش نمک‌های مختلف (NaCl، LiCl و KCl) روی اندازه ذرات PEC میان PDADMAC و آکریل‌آمید کمپلکس شده با پلی متاکریلات را بررسی کردند (نسبت اختلاط ثابت $x=0/6$). با افزایش غلظت نمک پس از کمپلکس شدن اندازه ذرات از ۷۰ nm ($C_{NaCl}=0$) به ۳۷۰ nm ($C_{NaCl}=0/5 M$) افزایش و پس از آن با افزایش غلظت ($C_{NaCl}=0/5 M$) به حدود ۸۰ nm کاهش یافت. سایر نمک‌ها نیز چنین رفتاری را نشان دادند. افزایش اولیه مربوط به انبوهش کمپلکس‌های محلول کوچک به انبوهه‌های بزرگ‌تر است و کاهش شدید پس از ۰/۵ M سدیم کلرید مربوط به حل شدن انبوهه‌های PEC و تبدیل آن‌ها به کمپلکس‌های محلول کوچک یا بخشی از آن به پلی‌الکترولیت‌های اولیه است. در واقع، افزایش غلظت نمک باعث کاهش چگالی و پایداری کمپلکس پلی‌الکترولیتی می‌شود. برهم‌کنش یون‌های همراه با گروه‌های عاملی پلی‌الکترولیت موجب ضعیف شدن کمپلکس میان پلی‌آنیون و پلی‌کاتیون می‌شود [۱۶].



شکل ۶- تهیه کمپلکس پلی‌الکترولیتی با روش محلول [۱].

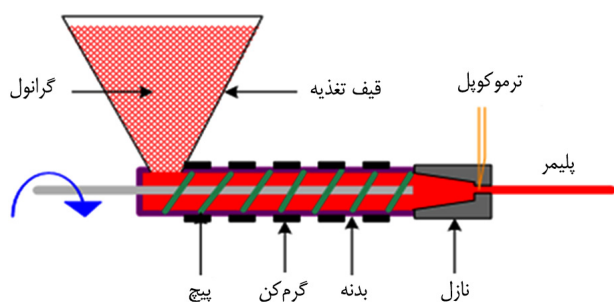
ب- اضافه کردن دارو به پلیمرهایی با بار مشابه قبل از تشکیل PEC.

اکستروژن مذاب

شکل ۷ نمایی از اکسترودر دارای پیچ برای اختلاط مذاب پلیمرها با استفاده از گرما، فشار و هم‌زدن را نشان می‌دهد. در این روش، مخلوط همگنی از پلیمرها و دارو از راه قیف تغذیه وارد می‌شود. پس از اختلاط، مخلوط با فشار از روزنه انتهایی به شکل میله‌های نرم خارج می‌شود. در این روش، برای تهیه کمپلکس‌های حاوی دارو، به حلال نیازی نیست و دارو به شکل مولکولی درون پلیمر پراکنده می‌شود. همین مسئله موجب افزایش انحلال‌پذیری دارو می‌شود. مقدار برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی به امتزاج‌پذیری دارو و پلیمر ارتباط دارد. استفاده از این روش، رهایش کنترل‌شده و انحلال‌پذیری بهتر دارو را فراهم می‌کند [۲۰].

روش لایه‌به‌لایه

با این روش، لایه‌های متوالی پلیمرهای آنیونی و کاتیونی روی سطح بستر جامدی مانند ذرات سیلیکا ته‌نشین می‌شوند. لایه‌های متوالی با نیروهای الکتروستاتیک در کمپلکس پلی‌الکترولیتی روی یکدیگر قرار می‌گیرند و پایدار می‌شوند. شکل ۸ نحوه قرارگرفتن لایه‌های پلی‌کاتیونی و پلی‌آنیونی را نشان می‌دهد. ترکیبات باردار مانند داروها و پروتئین‌ها می‌توانند در این چندلایه‌ها قرار گیرند. Shi و همکاران در سال ۲۰۱۶ کپسول‌های زیستی با افزایش حساسیت



شکل ۷- نمایی از دستگاه اکسترودر [۲۰].

کمپلکس پلی‌الکترولیتی دارد. افزایش قدرت یونی با تأثیر روی بارها و جداکردن زنجیرهای پلی‌الکترولیتی موجب انعطاف‌پذیری بیشتر پلی‌الکترولیت و کاهش قطر متوسط ذرات می‌شود [۲]. اگر جاذبه‌های الکتروستاتیک با افزایش نمک (مانند NaCl) کم شود، رسوب‌کردن اتفاق نمی‌افتد. وجود نمک، جاذبه بین بارهای ناهمنام پلی‌الکترولیت‌ها را کاهش می‌دهد. از این رو، جدایی فاز رخ نمی‌دهد و آمیخته همگن و گرانرو به‌دست می‌آید که ممکن است با کاهش دما ژل شود [۱۹].

نسبت اختلاط

Dautzenberg در سال ۱۹۹۷، اثر نسبت اختلاط (x) روی اندازه ذرات کمپلکس پلی‌الکترولیتی بین PDADMAC و PSS را بررسی کرد. با افزایش نسبت اختلاط، کاهش درخورد توجه در اندازه ذرات از 400 nm ($x=0/1$) به 200 nm ($x=1/0$) بدون وجود نمک در سامانه دیده شد. در واقع، وقتی مقدار x به نسبت استوکیومتری ۱:۱ رسید، به دلیل فشرده‌تر شدن زنجیرها چگالی ساختاری افزایش یافت. اما با وجود نمک در سامانه (غلظت $0/01 \text{ M}$)، اندازه ذرات از 50 nm ($x=0/1$) به 120 nm ($x=1/0$) افزایش یافت که به امکان انبوهش کمتر مربوط می‌شود [۱۵].

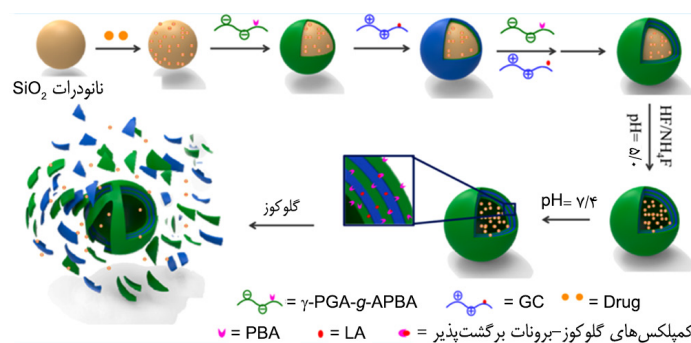
روش‌های تهیه پلی‌الکترولیت‌ها

از روش‌های متنوعی مانند روش محلول، تیتراژ پلی‌الکترولیت‌ها، اختلاط جتی (jet mixing)، نفوذ حلال امولسیون‌ی کردن، ژل شدن یونی، نانورسوب‌دهی (nanoprecipitation)، خودگردایش لایه‌به‌لایه، اکستروژن مذاب داغ، پلیمرشدن تراکمی بین‌سطحی و غیره می‌توان برای تهیه کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی استفاده کرد. بعضی از مهم‌ترین این روش‌ها در ادامه توضیح داده شده‌اند.

روش محلول

این روش به‌طور گسترده زمانی استفاده می‌شود که پلیمرهای دارای بارهای ناهمنام پیش از اختلاط به‌طور کامل در حلال‌ها یا آب حل شوند. در اکثر موارد آب به‌عنوان حلال انتخاب می‌شود و همین موضوع امکان استفاده از این روش را در کاربردهای زیستی فراهم می‌کند (شکل ۶). پلیمرهای باردار از راه برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک بین بارهای ناهمنام در داخل محلول، پلی‌الکترولیت کمپلکس تشکیل می‌دهند. بارگذاری دارو در این سامانه‌ها در حین تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی یا پس از تشکیل آن انجام‌پذیر است:

الف- افزودن دارو به رسوب‌های PEC خارج از محلول و



شکل ۸- تهیه کمیپکس پلی الکترولیتی با روش لایه به لایه. ذرات سیلیکا بستر ته نشینی پلیمرهای باردار و قراردادن هورمون انسولین و بررسی نحوه پاسخ به گلوکوز خون هستند [۲۱].

تعیین شکل شناسی ذرات کمیپکس پلی الکترولیتی

تعیین شکل شناسی ذرات PEC کلوئیدی با استفاده از روش های میکروسکوپی انتقال الکترون مانند میکروسکوپی های الکترونی پوششی (SEM) و عبوری (TEM) قابل انجام است. گزارش های مختلف نشان داده اند، ذرات PEC معمولاً شبه کروی و چندتوزیعی هستند که این مسئله تا حدودی به خشک کردن تحت خلأ در طول آزمون SEM مربوط می شود [۲].

شناسایی حالت جامد

در روش زیرقرمز تبدیل فوریه (FTIR) تشکیل پیوندهای جدید، تغییر شدت پیک های موجود یا جابه جایی پیک ها نسبت به موقعیت اولیه آن ها می توانند برای شناسایی کمیپکس تشکیل شده استفاده شوند [۲]. تغییر خواص گرمایی نیز با روش های تجزیه گرمایی گرمایزن سنجی (TGA) و گرماسنجی پوششی تفاضلی (DSC) امکان پذیر است. پایداری گرمایی و تاثیر پارامترهای فرایند، مانند pH بر ویژگی های ذرات PEC با این دو روش تجزیه گرمایی قابل ارزیابی است [۲۳]. در حالت جامد، روش پراش پرتو ایکس برای تخمین ماهیت و درجه بلورینگی ذرات PEC استفاده می شود. تغییر pH یا برهم کنش های الکتروستاتیک میان گروه های عاملی پلیمرهای شرکت کننده در تشکیل کمیپکس می تواند موجب تغییر درجه بلورینگی ذرات شود [۲۳]. همچنین، ساختار کیفی ذرات کمیپکس پلی الکترولیتی از راه طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) قابل تعیین است.

کاربردهای کمیپکس های پلی الکترولیتی

در چند سال اخیر، کمیپکس های پلی الکترولیتی به دلیل دارا بودن پتانسیل کاربردهای مختلف مورد توجه قرار گرفته اند. همچنین،

به گلوکوز برپایه پلی (گاما گلو تامیک اسید) و کیتوسان تهیه کردند. پلی (گاما گلو تامیک اسید) با ۳-آمینوفنیل برونیک اسید پیوند داده شد. کپسول ها با روش لایه به لایه میان پلی (گاما گلو تامیک اسید) پیوند شده با ۳-آمینوفنیل برونیک اسید و کیتوسان از راه ایجاد برهم کنش های الکتروستاتیک تهیه شدند. با قرار گرفتن لایه ها روی هم، انسولین در داخل ساختار تثبیت شد [۲۱].

شناسایی کمیپکس های پلی الکترولیتی

پارامترهای کلیدی بررسی شده و فنون به کار رفته برای شناسایی کمیپکس های پلی الکترولیتی در ادامه به طور خلاصه آمده است. این روش ها شامل روش های فیزیکی شیمیایی، تحلیل شکل شناسی ذرات کمیپکس پلی الکترولیتی در حالت پراکنده و شناسایی حالت جامد کمیپکس های خشک شده انجام داده است.

شناسایی فیزیکی شیمیایی

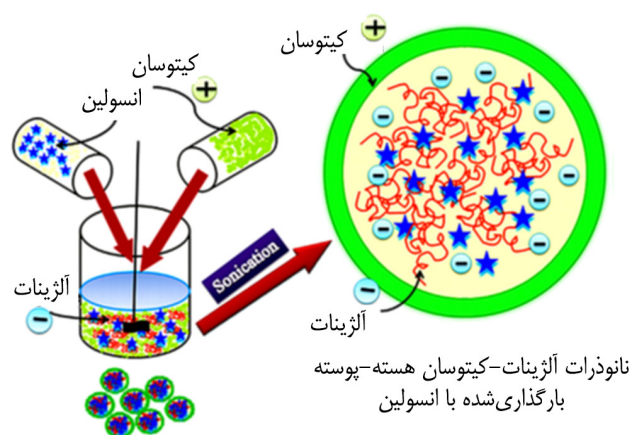
برای تعیین اندازه و توزیع اندازه ذرات (PDI) کمیپکس پلی الکترولیتی از روش های پراکنش نور پویا-ایستا استفاده می شود (SLS/DLS). در این روش ها، معادله استوکس-انیشترین برای تعیین متوسط قطر هیدرودینامیکی ذرات PEC به کار گرفته می شود [۲]. به طور کلی، SLS برای تعیین متوسط جرم مولکولی و قطر هیدرودینامیکی ذرات در محدوده کمتر و بیشتر از میکرون استفاده می شود. پراکنش نور ایستا (SLS) و پراکنش نور پویا (DLS) می توانند محدوده ای از اندازه ذرات را از چند نانومتر تا ۳ μm پوشش دهند و قابلیت شناسایی میکروذرات بزرگ تر را ندارند [۲۲]. همچنین، می توان پایداری کلوئیدهای تشکیل شده را از آزمون های پتانسیل زتا با استفاده از پراکنش نور ایستا SLS یا پراکنش نور پویا DLS به دست آورد [۲۲].

کورکومین بارگذاری شده در داخل نانوذرات می‌تواند در مواضع سرطانی (دارای pH اسیدی) آزاد شود [۲۴].

در کار دیگری، Shen و همکاران در سال ۲۰۱۷ تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی میان پلی‌آمینواسیدهای آنیونی و کاتیونی و کاربرد آن‌ها را در سامانه‌های دارورسانی حساس به pH مطالعه کردند. نانوذرات PEC نسبت به نانوذرات پیشین چند مزیت شامل اندازه کنترل شده، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و نداشتن سمیت به‌عنوان حامل در سامانه دارورسانی را نشان دادند. قابلیت تشکیل PEC میان پلی (L-گلوتامیک اسید)، پلی (L-لیزین) و کوپلیمر هیستادین-گلوتامیک اسید، بررسی شد. آن‌ها ضمن تشکیل موفقیت‌آمیز PEC، با بارگذاری داینومایسین و روی درون نانوذرات هیستادین-پلی (L-لیزین) (حساسیت به pH و تخریب‌پذیری ذرات در pHهای ۵ تا ۶) اثربخشی هیستادین را در حساسیت به pH نیز ثابت کردند [۲۵].

پروتئین‌رسانی

Piyasi و همکاران در سال ۲۰۱۴ نانوذرات هسته-پوسته کیتوسان/آلژینات حساس به pH را برای رهایش خوراکی انسولین به‌عنوان یک سامانه کارآمد، سالم و موفق تولید کردند. در این روش طبق شکل ۱۰ ابتدا نانوذرات آلژینات به‌عنوان هسته ژلی اولیه تشکیل شدند. در مرحله بعد، کیتوسان با ایجاد پوشش روی ژل‌های اولیه آلژینات و تشکیل کمپلکس پلی‌الکترولیتی موجب تثبیت انسولین شد. استفاده از روش تهیه ملایم بدون واکنش‌های سخت و پیچیده موجب بهبود بازده انسولین در مدل شبیه‌سازی شده آزمایشگاهی شد. میانگین اندازه نانوذرات بین ۱۰۰ nm تا ۲۰۰ nm با استفاده از فن پراکندگی نور پویا (DLS) به‌دست آمد. اکثر ذرات به شکل کروی بودند و بازده

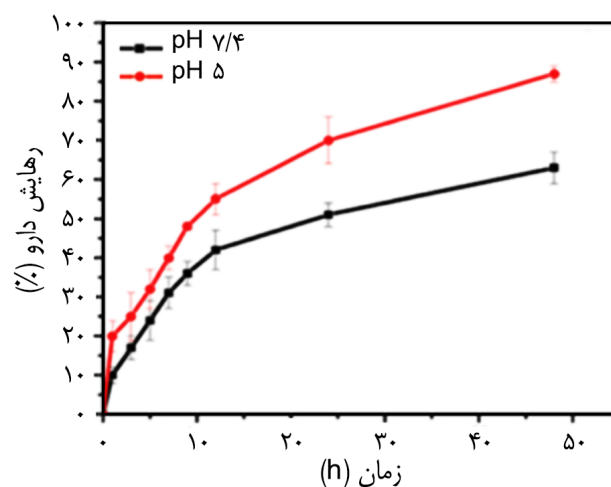


شکل ۱۰- تهیه نانوذرات کمپلکس پلی‌الکترولیتی برای رهایش خوراکی انسولین [۲۶].

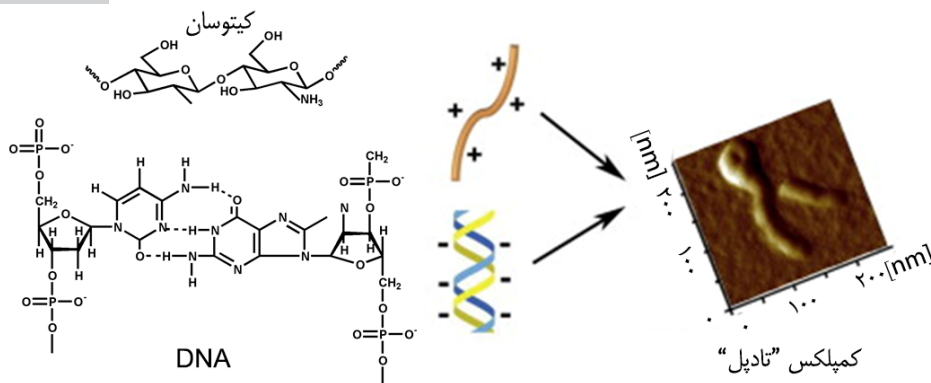
آن‌ها به دلیل بارداری بودن به‌عنوان سامانه‌های حامل دارویی برای آنزیم‌ها یا DNA استفاده می‌شوند. تهیه ذرات کمپلکس پلی‌الکترولیتی با اندازه یکنواخت، کاربرد آن‌ها را در زمینه‌های مختلف افزایش داده است. کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی به شکل نانوذره، هیدروژل، نانو-میکروکپسول، نانوتعلیق و نانوامولسیون به‌عنوان حامل پلیمری در رهایش کنترل شده داروها، جداسازی پروتئین‌ها، پایداری آنزیم‌ها و مهندسی بافت در اصلاح سطوح و جداسازی غشایی استفاده می‌شوند. برخی از مهم‌ترین کاربردهای آن‌ها در ادامه توضیح داده شده است.

دارورسانی

Sarika و همکاران در سال ۲۰۱۵ نانوذرات کمپلکس پلی‌الکترولیتی ژلاتین اصلاح شده کاتیونی-آلژینات را از راه برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک میان پلیمرها تهیه کردند. تهیه نانوذرات کمپلکس پلی‌الکترولیتی به روش اختلاط ساده انجام شد. این نانوذرات برای کپسولی کردن و رهایش کورکومین به‌عنوان داروی ضدسرطان استفاده شدند (درصد کپسولی شدن نانوذرات ۶۹٪). رهایش داروی کورکومین در دو pH مختلف ۵ (بافر استات) و فیزیولوژیکی بدن، ۷/۴ (بافر فسفات) مقایسه شد. طبق شکل ۹ رهایش انفجاری در ۵ h اول، به دلیل جذب کورکومین روی سطح نانوذرات و به دنبال آن رهایش کنترل شده در یک دوره ۴۸ h مشاهده می‌شود. تقریباً ۸۷٪ کورکومین در طول ۴۸ h در pH اسیدی آزاد شد. آزاد شدن کورکومین در pH اسیدی بیش از pH خنثی است که به دلیل کاهش برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک میان آلژینات و ژلاتین کاتیونی است. در pH اسیدی چگالی بارهای منفی در آلژینات کاهش می‌یابد که به کم شدن برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک منجر می‌شود. بنابراین،



شکل ۹- نمودار رهایش کورکومین در pHهای مختلف [۲۵].



شکل ۱۱- تشکیل کمپلکس میان DNA و کیتوسان [۲۷].

آن‌ها نانوکمپلکس پلی‌الکترولیتی تری‌متیل‌کیتوسان-هیالورونیک اسید را تهیه و ۵-آلبومین را در نانوذرات تثبیت کردند (شکل ۱۲) [۲۸].

مهندسی بافت

داربست‌های سه‌بعدی به‌عنوان نگه‌دارنده قابلیت بسیار زیادی برای درمان‌های برپایه سلول‌های بنیادی دارند. نتایج پژوهش‌های اخیر نشان داده‌است، داربست‌های زیست‌تقلیدی (biomimetic scaffolds) می‌توانند موجب افزایش بقای سلولی در محل جراحی شوند. Ceccaldi و همکاران در سال ۲۰۱۳، داربست‌های سه‌بعدی کمپلکس پلی‌الکترولیتی برپایه آلژینات-کیتوسان طراحی و ویژگی‌های فیزیکی و زیستی و تأثیر آن‌ها بر درمان ایسکمی قلبی برپایه سلول‌های بنیادی مزانشیمی را بررسی کردند. همچنین، آثار سلول‌های بنیادی مزانشیمی روی داربست کمپلکس پلی‌الکترولیتی سه‌بعدی در مدل موشی بررسی شد. ارزیابی عملکرد قلبی به‌دلیل افزایش کسر تخلیه، بهبود نتوواسکولاریزاسیون (Neovascularization)، فیبروز و انقباض بطنی کمتر در مقایسه با گروه کنترل حیوانات قابل توجه بود. نتایج این بررسی نشان داد، داربست‌های کمپلکس

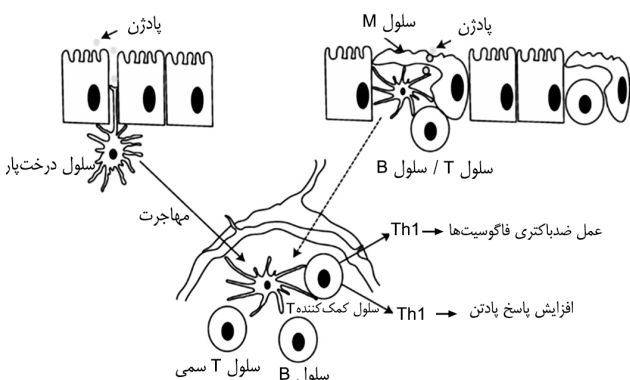
بارگذاری انسولین حدود ۸۵٪ بود. این سامانه در بافر شبیه‌سازی شده معده و به‌دنبال آن در شرایط شبیه‌سازی شده به‌شکل آزمایشگاهی بررسی شد. کاهش درخور توجه قند خون در مدل زنده اثر شگرف نانوذرات هسته-پوسته کیتوسان-آلژینات را به‌عنوان حامل خوراکی انسولین و عدم سمیت آن پس از استفاده خوراکی آشکار کرد [۲۶].

ژن‌رسانی

طراحی کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی زیست‌سازگار راهبرد امیدبخشی برای انتقال مولکول‌های زیست‌فعال درون بدن است. تراکم DNA به‌وسیله پلی‌کاتیون‌ها برای رهایش ژن توجه بسیاری را به‌خود جلب کرده است. پلی‌الکترولیت‌ها می‌توانند به‌عنوان حامل‌های غیرویروسی بی‌خطر و موثر استفاده شوند. در برهه اخیر از میان پلی‌کاتیون‌های پلیمری، کیتوسان به‌عنوان ماده بسیار جالبی برای این برنامه کاربردی استفاده شده است (شکل ۱۱) [۲۷].

رهایش واکسن

علاقه زیاد به واکسن‌های مخاطی بدین دلیل است که سطوح مخاطی از جمله مکان‌های اصلی برای ورود عوامل بیماری‌زا به‌شمار می‌روند. از میان مکان‌های مخاطی مختلف بدن، انتقال از راه بینی برای واکسینه‌کردن بسیار جذاب است. زیرا اپیتلیوم بینی، دارای نفوذپذیری به‌نسبت زیاد، فعالیت آنزیمی کم و وجود تعداد شایان توجهی از سلول‌های ایمنی است. افزون بر این ویژگی‌های سودمند، انتقال واکسن از راه بینی بسیار ساده، مقرون به‌صرفه و راحت برای بیماران است. استفاده از نانوذرات راه مناسبی برای رهایش مولکول‌های پادژن از راه بینی است. افزون بر حمل و نقل آسان پادژن در سامانه‌های رهایش برپایه نانوذرات، امکان شناسایی آن توسط سلول‌های ایمنی موثرتر است. Verheul و همکاران در سال ۲۰۱۱ از نانوذرات برای انتقال واکسن از راه مخاط بینی استفاده کردند.



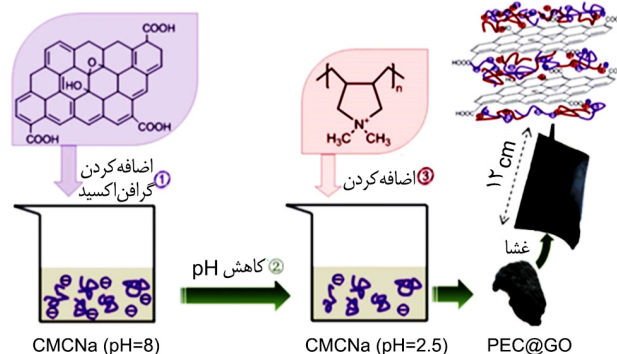
شکل ۱۲- سازوکار سلولی اصلی درگیر در واکسینه‌کردن بینی [۲۸].

نتیجه‌گیری

کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی در اثر برهم‌کنش‌های الکتروستاتیکی میان پلیمرها با بارهای مخالف تشکیل می‌شوند. تحقیقات گسترده در زمینه پلی‌الکترولیت و کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی، قابلیت به‌کارگیری آن‌ها را در زیست‌فناوری، فناوری دارویی، بوم‌شناسی و پزشکی نشان می‌دهد. در این مقاله، روش‌های تهیه کمپلکس‌های پلی‌الکترولیت، روش‌های شناسایی آن‌ها و مدل‌های مختلف کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی و اثر pH، غلظت پلیمر، قدرت یونی، نسبت اختلاط پلیمرها، جرم مولکولی و چگالی بار بر تشکیل PECها اشاره شد. کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی قابلیت زیادی در طراحی سامانه‌های جدید حامل دارو دارند. PECها، پایدار، زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار هستند و قابلیت ترکیب خواص منحصر به‌فرد پلیمرهای مختلف را بدون از دست‌دادن ویژگی‌های اصلی آن‌ها دارا هستند. تشکیل نانوذرات با استفاده از کمپلکس‌های پلی‌الکترولیتی به‌دلیل هزینه‌بری و انرژی‌بری کم بسیار مدنظر است. همچنین سادگی کار، تولید نانوذرات بیشتر و درصد بارگذاری زیاد نسبت به سایر روش‌ها باعث شد که این روش مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گیرد.

مراجع

1. Meka V.S., Sing M.K., Pichika M.R., Nali S.R., Kolapalli V.R., and Kesharwani P.A., Comprehensive Review on Polyelectrolyte Complexes, *Drug Discovery Today*, **22**, 1697-1706, 2017.
2. Delair T., Colloidal Polyelectrolyte Complexes of Chitosan and Dextran Sulfate Towards Versatile Nanocarriers of Bioactive Molecules, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **78**, 10-18, 2011.
3. Philipp B., Dautzenberg H., Linow K.J., Kotz J., and Dawydoff W., Polyelectrolyte Complexes Recent Developments and Open Problems, *Prog. Polym. Sci.*, **14**, 91-172, 1989.
4. Koetz J. and Kosmella S., *Polyelectrolytes and Nanoparticles*, Springer, Berlin, 2007.
5. Robertis S.D., Bonferoni M.C., Elviri L., Sandri G., Caramella C., and Bettini R., Advances in Oral Controlled Drug Delivery: The Role of Drug-Polymer and Interpolymer Non-Covalent Interactions, *Expert Opin. Drug Delivery*, **12**, 441-453, 2015.
6. Kulkarni A.D., Vanjari Y.H., Sancheti K.H., Patel H.M., Belgamwar V.S., Surana S.J., and Pardeshi C.V., Polyelectrolyte Complexes: Mechanisms, Critical Experimental Aspects, and Applications, *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, **44**, 1615-1625, 2016.
7. Pergushov D.V., Muller A.H.E., and Schacher F.H., Micellar Interpolyelectrolyte Complexes, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 6888-6901, 2012.
8. Bartkowiak A., Optimal Conditions of Transplantable Binary Polyelectrolyte Microcapsules, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **944**, 120-134, 2001.
9. Kabanov A.V. and Zezin A.B., Soluble Interpolymeric Complexes As A New Class of Synthetic Polyelectrolytes, *Pure Appl. Chem.*, **56**, 343-354, 1984.
10. Tsuchida E. and Abe K., *Interactions Between Macromolecules in Solution and Intermacromolecular Complexes*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1-119, 1982.
11. Van der Gucht J., Spruijt E., Lemmers M., and Stuart M.A.C.,



شکل ۱۳- تهیه غشای نانوکامپوزیتی متشکل از کمپلکس پلی‌الکترولیتی-گرافن اکسید [۳۰].

پلی‌الکترولیتی سه‌بعدی تهیه‌شده از آلزینات-کیتوسان محیط کارآمدی برای کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی و مهندسی بافت هستند [۲۹].

غشا

Zhao و همکاران در سال ۲۰۱۳ غشای نانوکامپوزیتی متشکل از کمپلکس پلی‌الکترولیتی-گرافن اکسید با ساختار آجر و ملات و استحکام کششی و مدول زیاد را سنتز کردند. در این سامانه، نفوذپذیری اکسیژن به فیلم کمپلکس پلی‌الکترولیتی-گرافن اکسید به‌دلیل آرایش لایه‌های گرافن اکسید در ماتریس کمپلکس پلی‌الکترولیتی کاهش یافت (شکل ۱۳) [۳۰].

- Polyelectrolyte Complexes: Bulk Phases and Colloidal Systems, *J. Colloid Interface Sci.*, **361**, 407-422, 2011.
12. Dautzenberg H., Linow K.J., and Philipp B., Anionic to Form Water-Soluble Polysalts (Symplexes) and Cationic Copolymers of Acrylamide, *Acta Polym.*, **33**, 619-623, 1982.
13. Shovsky A., Varga I., Makuska R., and Claesson P.M., Formation and Stability of Water-Soluble, Molecular Polyelectrolyte Complexes: Effects of Charge Density, Mixing Ratio, and Polyelectrolyte Concentration, *Langmuir*, **25**, 6113-6121, 2009.
14. Hu Y., Yang T., and Hu X., Novel Polysaccharides-Based Nanoparticle Carriers Prepared by Polyelectrolyte Complexation for Protein Drug Delivery, *Polym. Bull.*, **68**, 1183-1199, 2012.
15. Dautzenberg H., Polyelectrolyte Complex Formation in Highly Aggregating Systems. 1. Effect of Salt: Polyelectrolyte Complex Formation in the Presence of NaCl, *Macromolecules*, **30**, 7810-7815, 1997.
16. Dautzenberg H. and Kriz J., Response of Polyelectrolyte Complexes to Subsequent Addition of Salts with Different Cations, *Langmuir*, **19**, 5204-5211, 2003.
17. Fukuda H. and Kikuchi Y., Polyelectrolyte Complexes of Sodium Dextran Sulfate with Chitosan, *Die Makromol. Chem.*, **178**, 2895-2899, 1977.
18. Müller M., Keßler B., Fröhlich J., Poeschla S., and Torger B., Polyelectrolyte Complex Nanoparticles of Poly (Ethyleneimine) and Poly (Acrylic Acid): Preparation and Applications, *Polymers*, **3**, 762-778, 2011.
19. Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., and Gurny R., Structure and Interactions in Chitosan Hydrogels Formed by Complexation or Aggregation for Biomedical Applications, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**, 35-52, 2004.
20. Kindermann C., Matthée K., Strohmeier J., Sievert F., and Breitzkreutz J., Tailor-Made Release Triggering from Hot-Melt Extruded Complexes of Basic Polyelectrolyte and Poorly Water-Soluble Drugs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **79**, 372-381, 2011.
21. Shi D., Ran M., Zhang L., Huang H., Li X., Chen M., and Akashi M., Fabrication of Biobased Polyelectrolyte Capsules and Their Application for Glucose-Triggered Insulin Delivery, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **8**, 13688-13697, 2016.
22. Pardeshi C.V., Rajput P.V., Belgamwar V.S., Tekade A.R., Patil G.B., and Chaudhary K.S., Solid Lipid Based Nanocarriers: An Overview, *Acta Pharm.*, **62**, 433-472, 2012.
23. Wu D. and Delair T., Stabilization of Chitosan/Hyaluronan Colloidal Polyelectrolyte Complexes in Physiological Conditions, *Carbohydr. Polym.*, **119**, 149-158, 2015.
24. Martins A.F., Pereira A.G.B., Fajardo A.R., Rubira A.F., and Muniz E.C., Characterization of Polyelectrolytes Complexes Based on N,N,N-Trimethyl Chitosan/ Heparin Prepared at Different pH Conditions, *Carbohydr. Polym.*, **86**, 1266-1272, 2011.
25. Sarika P.R. and James N.R., Polyelectrolyte Complex Nanoparticles from Cationised Gelatin and Sodium Alginate for Curcumin Delivery, *Carbohydr. Polym.*, **148**, 354-361, 2016.
26. Folchman-Wagner Z., Zaro J., and Shen W.C., Characterization of Polyelectrolyte Complex Formation between Anionic and Cationic Poly(amino acids) and Their Potential Applications in pH-Dependent Drug Delivery, *Molecules*, **22**, 1089-1103, 2017.
27. Mukhopadhyay P., Chakraborty S., Bhattacharya S., Mishra R., and Kundu P.P., pH-Sensitive Chitosan/Alginate Core-Shell Nanoparticles for Efficient and Safe Oral Insulin Delivery, *Int. J. Biol. Macromol.*, **72**, 640-648, 2015.
28. Amaduzzi F., Bomboi F., Bonincontro A., Bordi F., Casciardi S., Chronopoulou L., and Sennato S., Chitosan-DNA Complexes: Charge Inversion and DNA Condensation, *Colloids Surf., B*, **114**, 1-10, 2014.
29. Csaba N., Garcia-Fuentes M., and Alonso M.J., Nanoparticles for Nasal Vaccination, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **61**, 140-157, 2009.
30. Ceccaldi C., Bushkalova R., Alfarano C., Lairez O., Calise D., Bourin P., and Sallerin B., Evaluation of Polyelectrolyte Complex-Based Scaffolds for Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cardiac Ischemia Treatment, *Acta Biomater.*, **10**, 901-911, 2014.
31. Zhao Q., An Q.F., Liu T., Chen J.T., Chen F., Lee K.R., and Gao C.J., Bio-Inspired Polyelectrolyte Complex/Graphene Oxide Nanocomposite Membranes with Enhanced Tensile Strength and Ultra-Low Gas Permeability, *Polym. Chem.*, **4**, 4298-4302, 2013.