

کاربرد میسل‌های مخلوط در سامانه‌های دارورسانی

Application of Mixed Micelles in Drug Delivery Systems

سپیده خوئی*، سلمان حسن زاده

تهران، دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده شیمی، گروه شیمی پلیمر، صندوق پستی ۶۴۵۵-۱۴۱۵۵

میسل‌های پلیمری زیست تخریب‌پذیر حاصل از خودآرایی کوپلیمرهای دسته‌ای، ابزارهایی مطمئن در دارورسانی هستند. تنوع سنتز و راحتی الحاق گروه‌های عاملی دو ویژگی به شدت جذاب این مواد است. در سامانه‌های متعارف، بیشتر از کوپلیمرهای دسته‌ای دو محیط دوست استفاده می‌شود که خود به خود در محیط آبی خودآرایی کرده و میسل‌هایی با ساختار هسته-پوسته را در غلظت‌های زیاد کوپلیمر، غلظت میسلی بحرانی (CMC) طی یک فرایند ترمودینامیکی ایجاد می‌کنند. از مشخصه‌های کلیدی میسل‌های مخلوط و ساده می‌توان به وجود یک هسته آبگریز برای حل کردن داروهای آبگریز و یک پوسته آبدوست برای پایداری و محافظت از محل بارگذاری دارو (در هسته) از محیط‌های خارجی اشاره کرد. در کنار قابلیت میسل‌های پلیمری در عمل به عنوان مخزن داروهای آبگریز، نانومتری بودن ذرات حامل دارو نیز در شرایط درون‌تنی امتیازات مشخصی در مقایسه با داروی آزاد دارد. برهم‌کنش بین کوپلیمرهای دسته‌ای مختلف از راه پیوندهای اولیه یا ثانویه می‌تواند منجر به تولید میسل‌های مخلوط با خواص فیزیکی-شیمیایی جذاب شود. همین امر باعث می‌شود تا این ترکیبات به عنوان گزینه مناسبی برای استفاده در دارورسانی مطرح شوند.

چکیده



سپیده خوئی



سلمان حسن زاده

واژگان کلیدی

میسل‌های مخلوط،
چندپاسخی،
کوپلیمرهای دسته‌ای،
دارورسانی،
خواص فیزیکی-شیمیایی

در کنار میسل‌های خالص، به بررسی عواملی پرداخته می‌شود که موجب قرار گرفتن یکنواخت این میسل‌های مخلوط در هسته نانوذرات و فراهم آوردن شرایط بهینه می‌شوند.

میسل‌های مخلوط

میسل‌های مخلوط از کopolymerهای دسته‌ای دوحیط دوست با ماهیت شیمیایی متفاوت برای استفاده در موقعیت‌های مختلف تهیه می‌شوند. برخی از امتیازات میسل‌های مخلوط در برابر میسل‌های خالص حاصل از هر یک از اعضای سازنده آنها شامل موارد زیر است:

پایداری ترمودینامیکی، با کاهش CMC و سینتیکی از راه برهم‌کنش‌های آبگریز، کمپلکس‌های فضایی، پیوند هیدروژنی، برهم‌کنش‌های یونی و پیوندهای عرضی بین دسته‌های تشکیل دهنده هسته [۷]،

- بهبود گیراندازی دارو [۸]،

- کنترل دقیق ابعاد ذرات برای جلوگیری از ته‌نشینی [۹] و

- سادگی الحاق گروه‌های عاملی و عاملیت‌های چندگانه برای رهایش دارو در پاسخ به محرک و هدفمندسازی سلولی [۱۰].

شیم (Shim) و همکاران مدلی را برای هم‌میسلی (comicellization) کopolymerهای دودسته‌ای در محلول پیشنهاد کردند. در این مدل، هم‌میسلی کopolymerهای دسته‌ای به غلظت‌های دو گونه پلیمری بستگی دارد [۱۱]. افزون بر این در حالت ایده‌آل، CMC میسل مخلوط به کمک ریاضی از CMC هر یک از کopolymerهای دسته‌ای و کسر مولی (α) آن در دودسته مخلوط قابل دست‌یابی است (معادله ۱) [۱۲]:

$$\frac{1}{\text{CMC}_{\text{mix}}} = \frac{\alpha_1}{\text{CMC}_1} + \frac{\alpha_2}{\text{CMC}_2} \quad (1)$$

تشکیل میسل‌های مخلوط و کاربرد آنها در دارورسانی

انتظار می‌رود، وجود برهم‌کنش‌های آبگریز ضعیف بین کopolymerهای دسته‌ای متفاوت یا برهم‌کنش‌های مشخص مولکولی نظیر پیوند هیدروژنی، یونی و پیوند عرضی شیمیایی در هسته میسل‌های مخلوط، باعث بروز رفتارهای متفاوتی در این دسته از میسل‌ها

برای به‌کارگیری موفقیت‌آمیز میسل‌های پلیمری در دارورسانی، پارامترهایی چون پایداری میسل‌ها، ظرفیت گیراندازی دارو، ابعاد، توزیع ابعاد و مشارکت گروه‌های عاملی مختلف باید به‌دقت بررسی شده و برای هر کاربرد خاص بهینه شود. پایداری میسل‌های پلیمری عامل مهمی در کاربرد آنها به‌عنوان وسایل دارورسان هستند و به‌وسیله اصول سینتیکی و ترمودینامیکی کنترل می‌شوند [۴-۱]. برای این که میسل‌ها از نظر ترمودینامیکی پایدار باشد، غلظت کopolymerها در محیط باید از غلظت میسل بحرانی (CMC) بیشتر باشد. پایداری میسل‌ها چالش بزرگی را در برابر خود دارد که همان شرایط غرق (sink condition) یا رقیق‌سازی بی‌نهایت در جریان خون است که پس از مصرف سامانه میسل‌های پلیمری حاصل می‌شود. برخلاف میسل‌های تشکیل شده از مواد فعال در سطح کوچک، از هم‌گسیختگی میسل‌های پلیمری در غلظت‌های زیر CMC به‌کندی انجام می‌گیرد. این موضوع، به حالت فیزیکی هسته (Tg بیش از 37°C یا کمتر از آن)، برهم‌کنش‌های بین دسته آبگریز، طول دسته آبگریز و نسبت بخش آبدوست به آبگریز کopolymer بستگی دارد [۴، ۱].

ظرفیت بارگذاری و حمل داروها به‌وسیله پلیمر می‌تواند با گزینش دقیق کopolymer دسته‌ای مناسب آبگریز با حداکثر سازگاری و برهم‌کنش‌های مطلوب با دارو، گسترش یابد. اندازه و توزیع اندازه ذرات میسل، مشخصه مهم دیگر میسل‌های پلیمری است. اندازه یک میسل بستگی به عوامل متعددی همچون وزن مولکولی، طول دسته آبدوست و آبگریز، مقدار داروی گیرافتاده و تعداد انبوهش میسلی (micelle aggregation number, N_{agg}) دارد. توزیع اندازه ذرات گسترده که معمولاً نتیجه خودتراکمی هر یک از میسل‌ها به شکل مجزا در محلول است، مشکل عمومی بسیاری از سامانه‌های میسلی کopolymerی است. ذرات با اندازه‌های متفاوت برای کاربردهای دارورسانی غیرمطلوب‌اند، زیرا ویژگی‌های سینتیک دارویی میسل‌ها با ابعاد متفاوت متغیر است [۱].

واقعیت امر این است که دست‌یابی به یک سامانه واحد پلیمری با قابلیت‌های چندگانه به لحاظ فنی با چالش‌های بسیاری همراه است. میسل‌های پلیمری تشکیل شده از یک کopolymer در بعضی از مشخصه‌ها دارای کمبودند. ترکیب دو یا چند کopolymer دسته‌ای متفاوت همچون [۵] AB+CD، [۶] AB+AC یا [۷] AB+CB برای تشکیل میسل‌های مخلوط، راه عملی و موثری برای جبران کمبودهای یاد شده بدون درافتادن با مسیرهای سنتزی پیچیده است. در این مقاله، ضمن تاکید بر ضرورت استفاده از میسل‌های مخلوط

شود. در این بخش، میسل‌های مخلوط حاصل از برهم‌کنش‌های پیش‌گفته بحث و کاربردهای آنها در دارورسانی ارائه می‌شود.

برهم‌کنش‌های آبگریز

بیشترین نوع مطالعات انجام شده روی سامانه‌های میسلی مخلوط،

سامانه‌های بر پایه برهم‌کنش‌های آبگریز بین کوپلیمرهای دسته‌ای مختلف است. در **جدول ۱** فهرستی از سامانه‌های میسلی مخلوط آمده است که در آنها برای میسلی شدن از برهم‌کنش‌های آبگریز استفاده می‌شود و به‌عنوان وسایل دارورسان به کار می‌روند [۱۳]. در این حوزه، بحث به سامانه‌های کوپلیمرهای دسته‌ای سنتزی

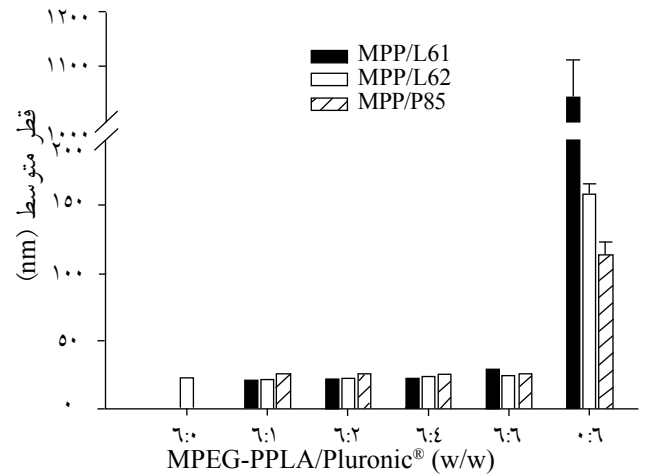
جدول ۱- فهرست خلاصه‌ای از میسل‌های مخلوط حاصل از کوپلیمرهای دسته‌ای دوحیط دوست سنتزی در کاربردهای دارورسانی [۱۳].

سامانه پلیمری	کوپلیمر دسته‌ای ۱	کوپلیمر دسته‌ای ۲	داروی به کار رفته	اهمیت سامانه اختلاط
پلارونیک‌ها	L61 L62 L85 L61	mPEG- <i>b</i> -poly(lactide) F127	Docetaxel DOX	افزایش زیست‌فراهمی و جذب درون سلولی - docetaxel el در مقایسه با میسل‌های mPEG- <i>b</i> -poly(lactide) پایدارسازی میسل‌های L61 از راه جلوگیری از انبوهش و جدایی فاز مایع پایدارسازی میسل‌های F127 از راه کاهش CMC
	F127 اصلاح شده با گروه‌های سولفات P105	Poly(propylene-sulfide)- <i>b</i> -PEO L101	Sirolimus PTX	اصلاح انحلال‌پذیری و ماندگاری PTX در جریان خون غلبه بر MDR در سلول‌های MCF-7/ADR
	P105 اصلاح شده با فولات	L101 اصلاح شده با فولات		
پلی استرها	mPEG- <i>b</i> -poly(D,L-lactide) PEG- <i>b</i> -PLA PLA- <i>b</i> -PEG- <i>b</i> -PLA AP- <i>b</i> -PEG- <i>b</i> -PLA DOX- <i>b</i> -PLGA- <i>b</i> -mPEG	mPEG- <i>b</i> -P(NnPAAm-co-VIm) Poly(lactide)- <i>b</i> -PNIPAm Folate-PEG- <i>b</i> -PLA mPEG- <i>b</i> -poly(β -amino ester) PLGA- <i>b</i> -PEG- <i>b</i> -Folate	DOX Ibuprofen B8SKE DOX DOX	اصلاح پایداری mPEG- <i>b</i> -P(NnPAAm-co-VIm) و جلوگیری از پراکنش آن در محلول‌های رقیق mPEG- <i>b</i> -poly(D,L-lactide) تشکیل کانال‌های PEG به واسطه فروپاشی لایه PNIPAm در دماهای زیاد هدف‌گیری سلول‌های MCF-7 سرطان پستان با بخش فولات تشکیل میسل‌های مخلوط حساس به pH حاوی پپتید AP-تومور-ویژه بارگذاری داروی DOX در درون میسل و هدف‌گیری سلول‌های سرطانی با بخش فولات
پلی پپتیدها	Poly(L-glutamic acid)- <i>b</i> -PPO- <i>b</i> -poly(L-glutamic acid) Poly(L-histidine)- <i>b</i> -PEG Poly(L-histidine-co-phenylalanine)- <i>b</i> -PEG Poly(L-histidine)- <i>b</i> -PEG	PEG- <i>b</i> -PPO PLLA- <i>b</i> -PEG- <i>b</i> -poly(L-histidine)-TAT PLLA- <i>b</i> -PEG-Folate PLLA- <i>b</i> -PEG PLLA- <i>b</i> -PEG-Folate	DOX DOX DOX DOX	تشکیل کانال‌های PEG، به واسطه فروپاشی لایه PLGA در pH اسیدی تشکیل میسل‌های مخلوط حساس به pH حاوی بخش‌های پپتیدی با قابلیت جذب سلول‌های غیرویژه تشکیل میسل‌های مخلوط حساس به pH برای هدف‌گیری سلول‌های سرطانی

بودند، تمام میسل‌های مخلوط دارای ابعاد نانومتری از ۱۹/۶ تا ۲۸/۵ nm بودند (شکل ۱). بارگذاری داروی ضدسرطان دوستاکسل (Docetaxel, DTXL) در این میسل‌های مخلوط و بررسی اثر آنها بر سامانه‌های درون‌تنی و برون‌تنی، حاکی از قابلیت رقابت این محصول با نمونه تجاری آن یعنی تاکسوتر (Taxotere) در آزمون‌های درون‌تنی بود.

همچنین، میسل‌های مخلوط از دو نوع پلارونیک با نسبت‌های آبدوستی-آبگریزی متفاوت تشکیل می‌شوند تا خواص میسل‌ها برای کاربردهای دارورسانی بهبود یابند. برای مثال، F127 با بخش آبگریز بلندتر و جرم مولکولی بیشتر، خودآرایی L61 با بخش آبگریز بلندتر را بهبود می‌بخشد، که می‌تواند باعث ته‌نشینی L61 در آب شود (طرح ۱) [۹]. این فرمول‌بندی مخلوط شده با داروی DOX (SPC 1049C) برای آزمایشات کلینیکی تایید و به بیماران از راه وریدی تزریق شد.

برای افزایش بارگذاری پاکلیتاکسل (Paclitaxel, PTXL)، مقادیر کمی از L101 با P105 مخلوط شد تا هسته میسل‌های P105 را منبسط کند. از آنجا که هسته نقش انبار را ایفا می‌کند، فضای بیشتری برای گیراندازی PTXL در P105 مهیا می‌شود [۸]. این مشاهده اینگونه توجیه می‌شود، L101 به‌خاطر زنجیر طولانی PPO تراکم لایه‌ای در آب تشکیل می‌دهد. از این رو، تراکم L105 کاهش می‌یابد و فضای بیشتری برای گیراندازی مولکول‌های دارویی فراهم می‌شود (شکل ۲). افزون بر استفاده از میسل‌های مخلوط برای بهبود CMC، اندازه، زیست‌سازگاری درون‌تنی و ظرفیت گیراندازی دارویی از آنها برای تنظیم دمای محلول بحرانی کمتر (lower critical solution temperature, LCST) میسل‌ها نیز استفاده شده است. کوپلیمر دودسته‌ای حاصل از متوکسی پلی‌اتیلن گلیکول - پلی (N-n - پروپیل آکریل آمید - کو - وینیل ایمیدازول) (mPEG-b-P(NnPAAm-co-VIm)) که به روش معرفی شده در طرح ۲ تهیه می‌شود، کوپلیمری حساس به دماست که دارای LCST حدود ۳۱°C است [۷]. این پلیمرها در دماهای بیش از

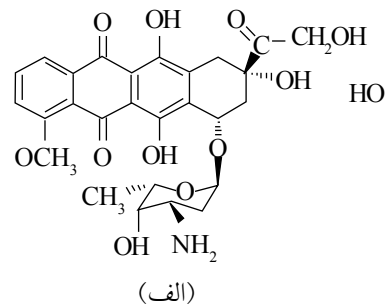
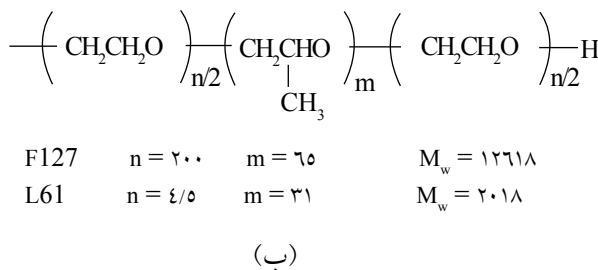


شکل ۱- اثر نسبت وزنی کوپلیمرهای مختلف پلارونیک بر میانگین اندازه میسل‌های مخلوط MPEG-PPPLA/Pluronic® [۱۹].

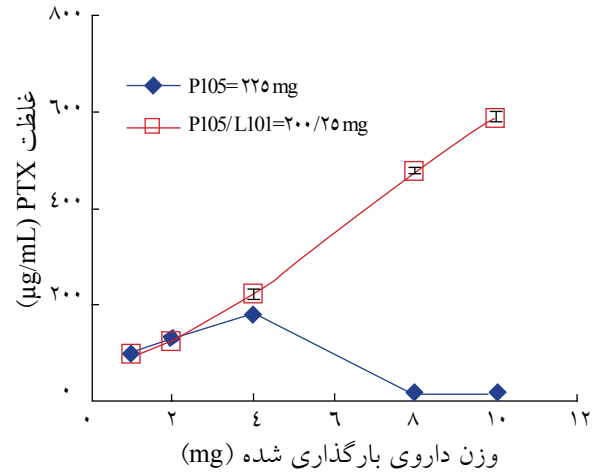
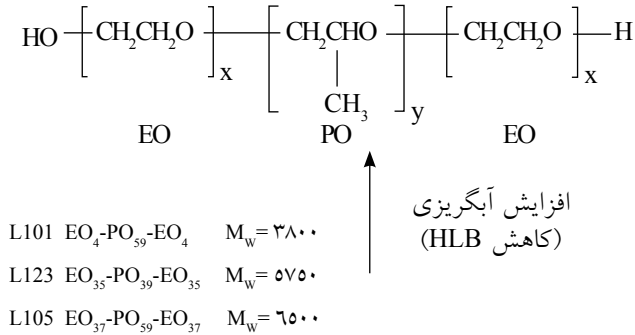
محدود می‌شود که از برهم‌کنش‌های آبگریز بین دسته‌های آبگریز کوپلیمرها استفاده و در محیط‌های آبی خودآرایی می‌کنند.

در بسیاری از مقالات، به الحاق مواد متعدد دیگر همچون ویتامین E [۱۴]، فسفولیپیدهای اصلاح شده [۱۵] و کوپلیمرهای پیوند زده شده نیز اشاره شده است که در اینجا بحث نمی‌شوند. کوپلیمرهای دسته‌ای حاصل از PEG و PPO با عنوان پلیمرهای پلارونیک (Pluronics) تجاری‌سازی شده‌اند. بیشترین مطالعات انجام گرفته روی سامانه‌های مخلوط براساس این مواد پایه‌گذاری شده‌اند [۱۶-۱۸].

مخلوط کردن پلیمرهای پلارونیک با پلیمرهای آبگریزتر تا اندازه زیادی می‌تواند ناپایداری میسل‌های نهایی را بهبود بخشد. این مسئله در نتیجه باعث افزایش زیست‌فراهمی داروهای گیرافتاده در آنها شود. برای مثال، مو (Mu) و همکاران کوپلیمرهای پلارونیک L61, L62 و P85 را با کوپلیمرهای دسته‌ای متوکسی پلی‌اتیلن گلیکول-پلی‌لاکتیک اسید (PEG-PLA) در کسره‌های مولی متفاوت مخلوط کردند و به CMCهای کمتری رسیدند [۱۹]. در حالی که پلیمرهای پلارونیک خالص ذراتی حدود ۱۰۰۰ nm را تشکیل داده



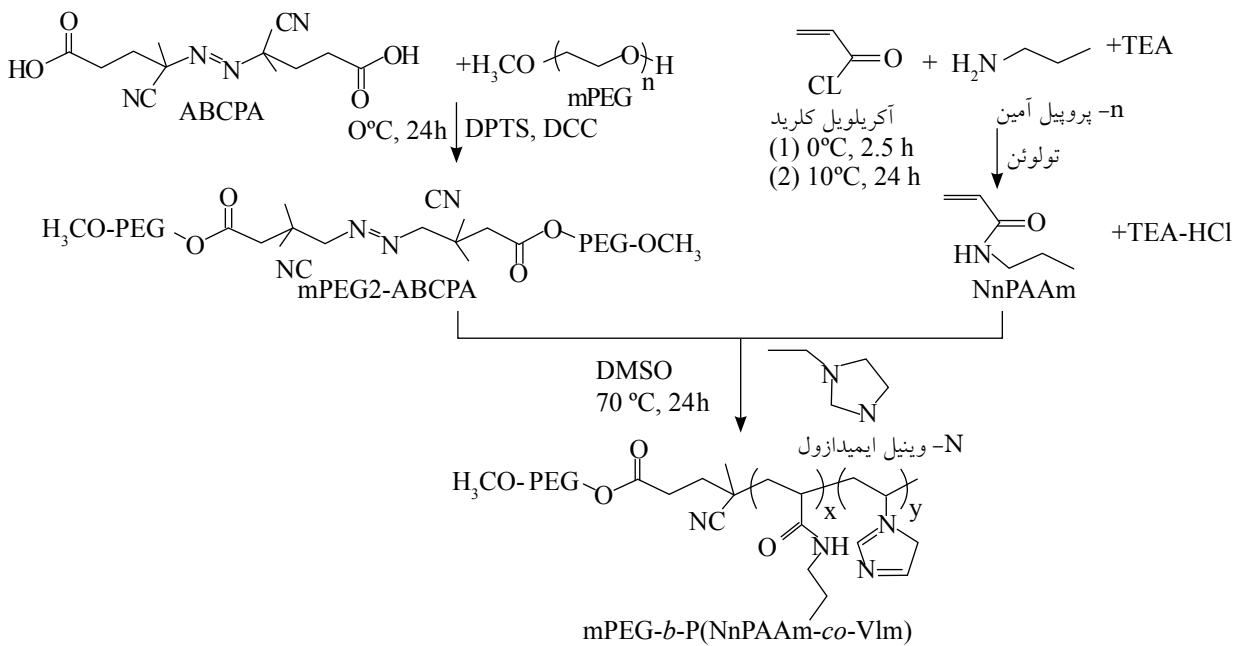
طرح ۱- ساختار: (الف) دوکسوروبیسین و (ب) کوپلیمرهای پلارونیک L61 و F127 [۹].



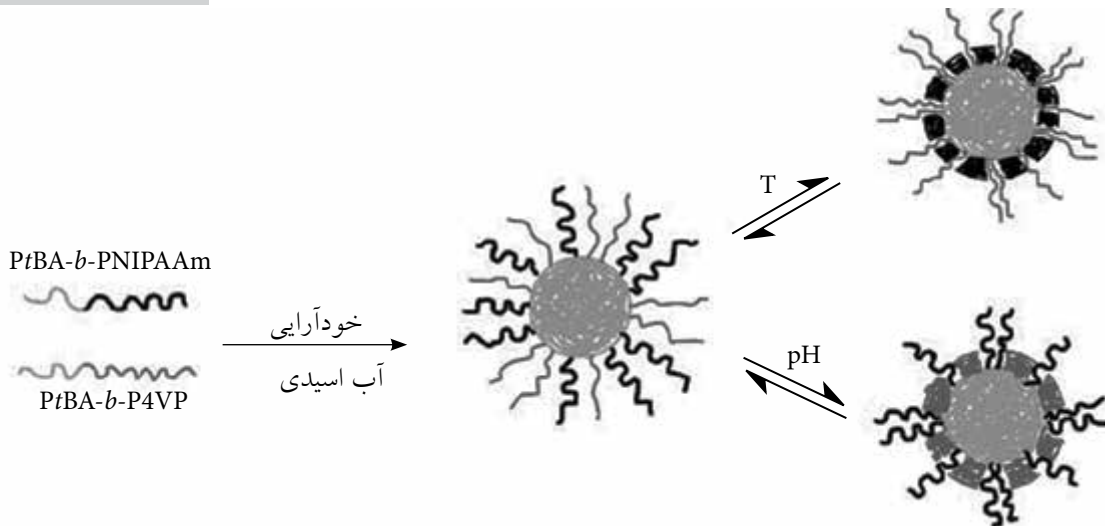
شکل ۲- اثر وزن دارو در خوراک روی بارگذاری داروی پاکلیتاکسل در میسل‌های L101 و میسل‌های مخلوط P105/L101 [۸].

پایداری بهبود یافته ایجاد می‌کنند، کوپلیمرهای دودسته‌ای با بخش آبگریز یکسان و آبدوست متفاوت (AB+CB)، میسل‌های مخلوط با کاربرد دوگانه در پوسته تشکیل می‌دهند (طرح ۳) [۲۰، ۲۱]. شی و همکاران (Shi) میسل‌های مخلوط از PEG-PLA و PLA-PNIPAAm را برای گیراندازی داروی ایبوپروفن (Ibuprofen) گزارش کردند. در دمای معمولی، دو کوپلیمر دودسته‌ای خودآرایی انجام داده و میسل مخلوط ساده از نوع هسته-پوسته به وجود می‌آورند. در این میسل هسته PLA و پوسته PNIPAAm و PEG است. با افزایش دما، این میسل‌های مخلوط به ساختار هسته-پوسته-کرونا تغییر شکل می‌دهند (طرح ۴). یعنی PLA، در مرکز PNIPAAm فشرده شده در پوسته و پلی‌اتیلن

LCST، تشکیل میسل می‌دهند. در دمای زیر LCST از آنجا که بخش (P(NnPAAm-co-VIm) آبدوست می‌شود، ساختار میسلی فرومی‌پاشد. بنابراین، زمانی که دارو به وسیله کوپلیمر گیر می‌افتد، با نگهداری آنها در دماهای زیر LCST، می‌توان باعث رهایش زودهنگام آن شد. با مخلوط کردن کوپلیمر یادشده با mPEG-PLA دودسته‌ای با CMC کم، تحرک کوپلیمر حساس به دما به خاطر برهم‌کنش با بخش PLA محدود شده و در نتیجه باعث کاهش LCST می‌شود. بدین وسیله میسل‌های مخلوط پایدار می‌توانند در دمای معمولی و در محلول‌های رقیق تشکیل شوند. همان‌گونه که دو کوپلیمر دسته‌ای مختلف با بخش‌های آبدوست یکسان و آبگریز متفاوت (AB+AC) میسل‌های مخلوط با



طرح ۲- نمایی از تهیه کوپلیمر دودسته‌ای (mPEG-b-P(NnPAAm-co-VIm) برای استفاده در میسل‌های مخلوط [۷].



طرح ۳- تشکیل میسل‌های مخلوط با کارکرد دوگانه از خودآرایی دو کوپلیمر دودسته‌ای پلی (t-بوتیل آکریلات)-b-پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) و پلی (t-بوتیل آکریلات)-b-پلی (۴-وینیل پیریدین) [۲۱].

آبگریز دماست. ثابت شده است، با افزایش دما برهم‌کنش‌های آبگریز افزایش می‌یابند [۲۳]. بنابراین، با تغییر دما ممکن است، ایجاد میسل به‌وسیله دو جزء پلیمر که با برهم‌کنش‌های آبگریز تحریک می‌شوند، تغییر کنند.

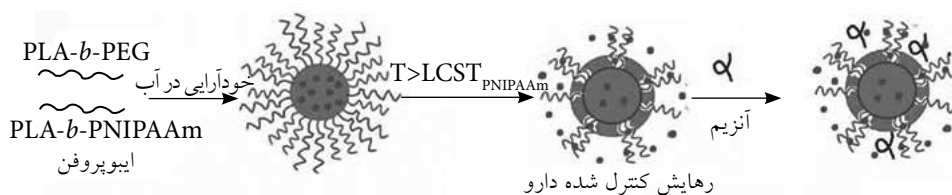
کمپلکس شدن فضایی

در مقایسه با برهم‌کنش‌های شناخته‌شده آبگریز، مطالعه کمپلکس‌های فضایی بین گونه‌های ایزومرهای آینه‌ای با شیمی فضایی متفاوت، کمتر انجام شده است. مثال‌های متنوعی از کمپلکس‌های فضایی تک‌آرایش و هم‌آرایش شامل پلی متیل متاکریلات‌ها، پلی تتراآتراها، پلی اکسیران‌ها، پلی لاکتون‌ها و پلی لاکتیدهاست [۲۴]. در میان این مثال‌ها، PLA توجه زیادی را به خود جلب کرده است.

توجه به PLA به این خاطر است که کوپلیمرهای دسته‌ای و هوموپلیمرهای PLA زیست‌تخریب پذیراند و از منابع تجدیدپذیر تولید می‌شوند. این پلیمرها نسبت به بدن و محیط زیست غیرسمی هستند، از این رو کاربردهای گسترده‌ای از وسایل درمانی تا گرمانرم‌های مهندسی پیدا کرده‌اند. به دلیل تأیید هر دو پلیمر PEG و PLA توسط FDA و قابلیت پراکنش کوپلیمر دسته‌ای تهیه

گلیکولی که از داخل به سمت خارج رانده شده، تولید کانال می‌کند. رهایش دارو از کانال‌های زنجیر PEG در 37°C مطالعه شد. دیده شد، جمع‌شدگی زنجیرهای PNIPAAm در 37°C ، رهایش انفجاری ایوبروفن در زمان‌های اولیه را محدود می‌کند. از طرفی این جمع‌شدگی، تخریب PLA را به‌وسیله لیپاز نیز به تعویق می‌اندازد [۶].

با توجه به مثال‌های مزبور مشخص می‌شود، میسل‌های مخلوط راه جالبی برای ایجاد فرصت‌های جدید در پایداری میسل‌ها و سامانه‌های میسلی با عملکرد چندگانه مهیا می‌کند. تشکیل میسل‌های مخلوط می‌تواند به طور نظری با نظریه محلول عادی با استفاده از پارامتر برهم‌کنش β بررسی شود [۲۲]. پارامتر β پیمانانه‌ایست که درجه برهم‌کنش بین دو جزء و انشعابات آن را در یک محلول ایده‌آل مشخص می‌کند. β منفی نشان از برهم‌کنش جذبی بین اجزای تشکیل دهنده میسل‌های مخلوط است. هر قدر β منفی‌تر شود، برهم‌کنش‌های مطلوب بین اجزا افزایش می‌یابد (شکل ۳). از این روست که تشکیل میسل‌های مخلوط در مقایسه با میسل‌های هر یک از اجزا راحت‌تر انجام می‌پذیرد. این پارامتر بستگی به نسبت هر جزء دارد. اصلی‌ترین عامل اثرگذار روی برهم‌کنش‌های



طرح ۴- کانال‌های فراهم شده به‌وسیله PEG برای رهایش کنترل شده داروی ایوبروفن [۶].

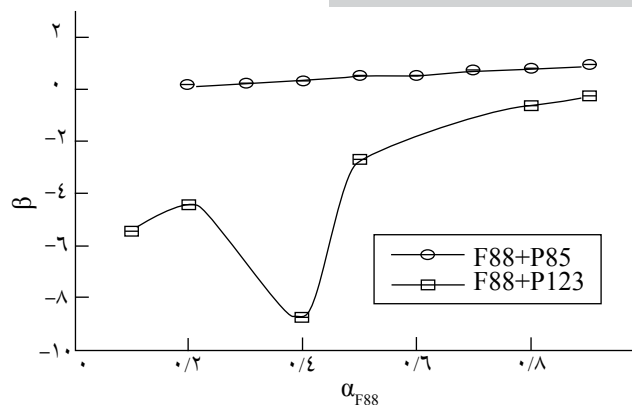
کمتری در دامنه ۰/۴ تا ۰/۸ mg/L و اندازه ذرات کوچک‌تری در دامنه ۴۰ تا ۱۲۰ nm تولید می‌کنند [۲۸]. نتایج نشان داد، میسل‌های حاصل از کمپلکس فضایی PEG-PLLA/PEG-PDLA ظرفیت گیراندازی داروی بیشتر، بارگذاری کارآمدتر و سرعت‌های رهایش کنترل شده‌تری را نسبت به کوپلیمرهای مجزای آن دارند. مطالعات پایداری سینتیکی این ترکیبات نیز انجام و مشاهده شد، میسل‌های کمپلکس فضایی حاوی دارو پایداری به مراتب بهتری نسبت به کوپلیمرهای تنها دارند [۲۹].

استفاده از میسل‌های مخلوط تشکیل شده از دو نوع کوپلیمر دسته‌ای AB و AC با خواص کاملاً متفاوت، می‌تواند منجر به خودآرایی آنها به ذراتی با مکان‌های گسسته می‌شود که وصله (patch) نام دارند. با این راهبرد، می‌توان ذراتی ناهمسان‌گرد با مشخصات متنوع و غیر قابل انتظار تهیه کرد [۳۰]. پیترا (Pitera) از شبیه‌سازی دینامیکی مولکولی مخلوط دو نوع کوپلیمر دودسته‌ای با بخش‌های آبگریز یکسان و آبدوست متفاوت به این نتیجه رسید، جدایی فاز بخش‌های آبدوست در پوسته میسل‌ها باعث تشکیل میسل‌های وصله‌دار در آب می‌شوند [۳۱]. با توجه به این که اکثر مخلوط‌های پلیمری امتزاج‌ناپذیر و ناسازگارند، بنابراین برای به‌دست آوردن میسل‌های مخلوط با کارکرد خوب و پایداری قابل قبول، وجود برهم‌کنش‌های قوی دو جزء، در هسته یا پوسته الزامی است.

کیم (Kim) و همکاران ثابت کردند، میسل‌های مخلوط بر پایه PEG-PDLA و PNIPAAm-PLLA از راه به‌هم پیوستگی فضاگزين در آب تشکیل می‌شوند [۳۲]. آزمایش‌های DSC و TEM نشان داد، تشکیل کمپلکس فضایی بین دسته‌های ایزومرهای آینه‌ای PLA در هسته، دافعه قسمت‌های تشکیل دهنده پوسته (PEG و PNIPAAm) را جبران می‌کند و گوی‌های نانومتری با توزیع اندازه ذرات باریک از ۳۰ تا ۴۰ nm را ایجاد کرده‌اند (شکل ۴). هر دو فن DSC و TEM در باره محلول‌های کوپلیمرهای دسته‌ای در آب نشان دادند، این میسل‌های مخلوط به دما حساس‌اند و قابلیت استفاده در دارورسانی را دارند.

پیوند هیدروژنی

مانند کمپلکس‌های فضایی، پیوندهای هیدروژنی نیز برهم‌کنش‌هایی در فواصل کوتاه‌اند. این پیوندها تنها زمانی ایجاد می‌شوند که دو گروه دهنده و گیرنده پیوند هیدروژنی در نزدیکی و مجاورت یکدیگر قرار داشته باشند. طبق یک نظریه ارائه شده، خودآرایی کوپلیمرهای دوحیط دوست برای تشکیل میسل‌ها طی یک فرایند

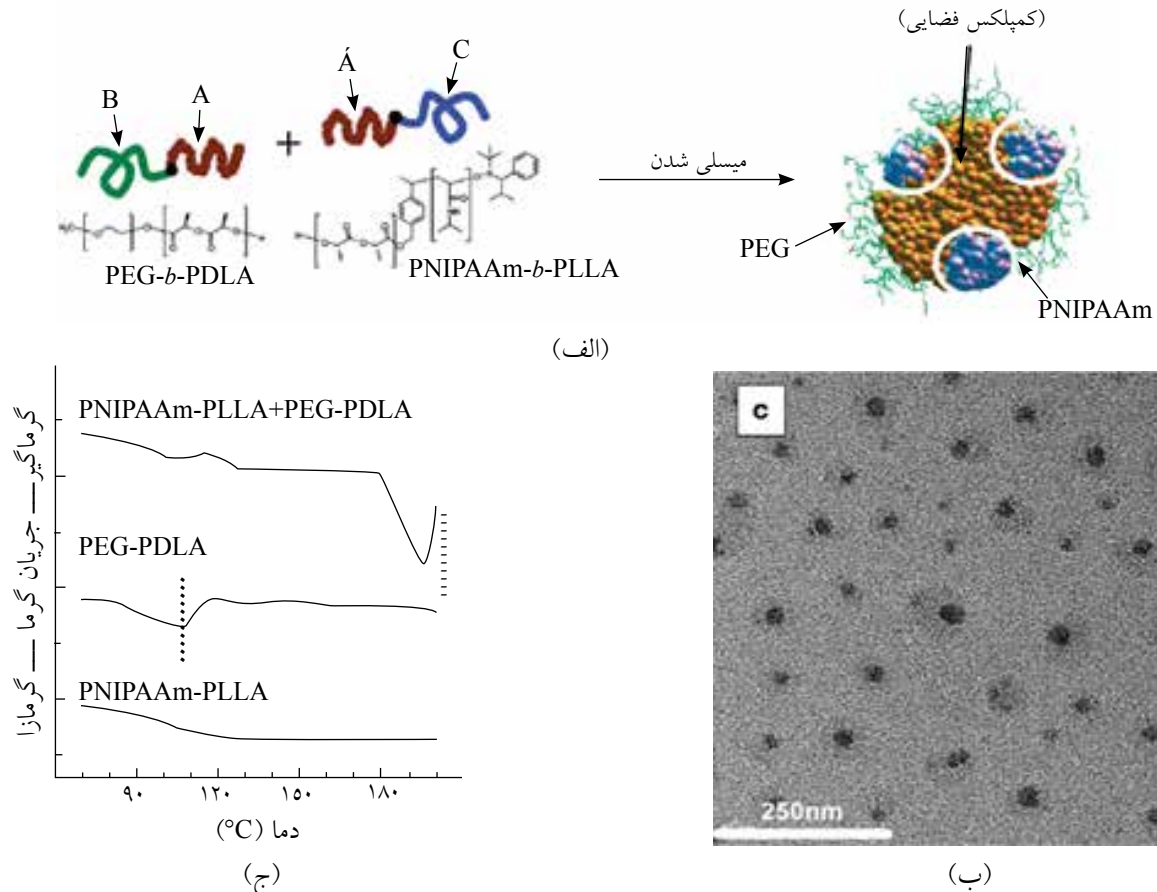


شکل ۳- پارامتر β در برابر کسر مخلوط F88+P85/P123 [۲۲].

شده از این دو در آب، تلاش‌های بسیار زیادی برای طراحی و تولید سامانه‌های دارورسان خودآرا بر پایه PEG-PLA انجام گرفته است. مونومرهای لاکتید دارای دو مرکز فضایی هستند که منجر به تولید ایزومرهای آینه‌ای L و D می‌شود. این مونومرها تعدادی پلی‌لاکتید را تولید می‌کنند که شامل L-PLA، D-PLA، rac-PLA (راسمیک) و mes-PLA (مزو) است. پیشرفت‌های انجام گرفته در زمینه کاتالیزورها، تهیه پلی‌لاکتیک اسیدهایی با آرایش‌های تک‌آرایش، هم‌آرایش، ناجورآرایش و کوپلیمرهای دسته‌ای فضایی با خواص متغیر را امکان‌پذیر ساخته است. برای اولین بار ایکادا (Ikada) و همکاران تشکیل کمپلکس فضایی از مخلوط D-PLA و L-PLA را هم به حالت مذاب و هم محلول گزارش کرده است. پس از آن مطالعات زیادی روی تشکیل کمپلکس فضایی، ساختار بلوری، شکل‌شناسی و ساختار فیزیکی آنها انجام گرفته است [۲۵]. ساراسوا (Sarasa) از راه مطالعات FTIR و مدل‌سازی مولکولی ثابت کرد که تشکیل کمپلکس بین هر دو ایزومر فضایی پلی‌لاکتید از راه پیوند هیدروژنی انجام می‌شود [۲۶].

لروکس (Leroux) و همکاران نشان دادند، میسل‌های مخلوط حاصل از کوپلیمرهای دسته‌ای کمپلکس فضایی PLLA-PEG و PDLA-PEG، در برابر میسل‌های به‌دست آمده از پلیمرهای راسمیک و هم‌آرایش دارای پایداری سینتیکی و توزیع‌پذیری بهبودیافته‌ای هستند [۲۷]. آنها نشان دادند، نمونه میسل‌های مخلوط که با انجماد خشک شده‌اند، تمایل کمتری به تراکم و تشکیل ساختارهای ابرمولکولی نامطلوب دارند. ساختارهایی که می‌توانند به سادگی به وسیله سامانه فاگوسیت تک‌هسته‌ای بدن حذف شوند. نتایج مشابهی توسط چن (Chen) و همکاران گزارش شده است.

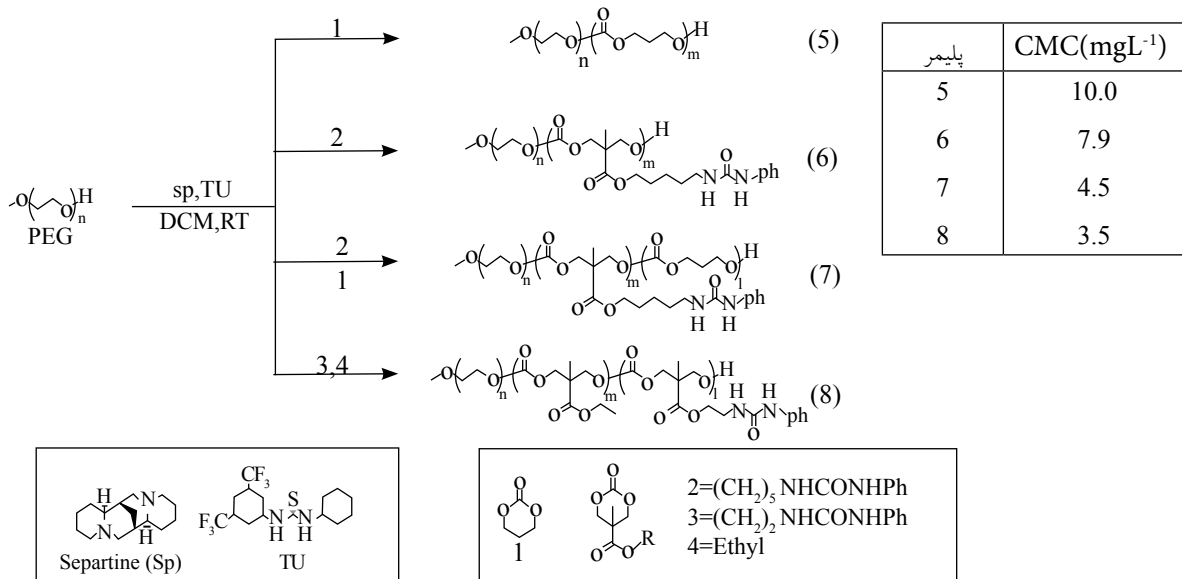
آنها متوجه شدند، میسل‌های کمپلکس فضایی PEG-PLLA و PEG-PDLA در مقایسه با میسل‌های خالص آنها، CMC‌های



شکل ۴- نحوه تهیه: (الف) DSC، (ب) TEM و (ج) میسل‌های مخلوط بر پایه PEG-PDLA و PNIPAAm-PLLA [۳۲].

دومرحله‌ای تفسیر می‌شود. در مرحله اول، برهم‌کنش‌های نامطلوب بخش‌های آبگریز و در مرحله بعدی پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های برهم‌کنش‌کننده بخش آبگریز (که اکنون در کنار هم قرار گرفته‌اند) باعث پایداری

هسته آبگریز می‌شود. اخیراً گزارش شده است، کوپلیمر دسته‌ای PEG و پلی‌کربنات عامل‌دار شده با اوره، میسل‌هایی با CMC کمتر نسبت به کوپلیمر دسته‌ای PEG و پلی‌کربنات بدون اوره تشکیل می‌دهد. این امر به‌خاطر پیوندهای هیدروژنی قوی بین گروه‌های



طرح ۵- نمایی از میسل پایدار شده با پیوند هیدروژنی [۳۳].

اوره در بخش آبریز کربناتی است (طرح ۵) [۳۳].

میسل‌های تشکیل شده از کopolymerهای دسته‌ای حاوی اوره، به شکل سینتیکی پایدارتراند، ظرفیت بارگذاری بیشتری برای DOX داشته و ساختار فشرده‌تری با ابعاد نانو پس از گیراندازی DOX دارند. وجود به اینک پیوند هیدروژنی راهبردی برای تشکیل میسل‌های مخلوط است، اما تحقیقات روی میسل‌های مخلوط دارای پیوند هیدروژنی کمتر از سایر سامانه‌ها به انجام رسیده است. تاکنون، تحقیقات انجام شده بیشتر شامل میسل‌های کopolymerهای دسته‌ای با یا بدون اختلاط با هوموپلیمرها در حلال‌هایی غیر از آب خالص است [۳۴، ۳۵]. کopolymerها و هوموپلیمرها در حلال‌های آلی برای تشکیل تاولچه‌های (vesicles) حاصل از پیوند هیدروژنی، مخلوط می‌شوند [۳۶]. این سامانه‌های میسلی مخلوط، هنوز برای استفاده در دارورسانی مناسب نیستند و تنها برای مطالعات روی رفتار مواد در محیط‌های مختلف تهیه شده‌اند.

برهم‌کنش‌های یونی

در کنار برهم‌کنش‌های مسافت کوتاه همچون برهم‌کنش‌های پیوند هیدروژنی، کمپلکس فضایی و آبریز، برهم‌کنش‌های یونی مسافت بلند (فواصل بلند) یا انتقال بار نیز برای شکل دادن میسل‌های مخلوط استفاده می‌شوند. در این حوزه، نیروی محرکه میسل‌شدن جاذبه الکتروستاتیک قوی بین کopolymerهای دسته‌ای با بار مخالف است. این دسته از میسل‌های مخلوط به عنوان میسل‌های کمپلکس پلی‌یونی (polyion complex, PIC) خوانده می‌شوند. وقتی که کopolymerهای دسته‌ای حاوی یون در آب حل می‌شوند، کopolymerهای دسته‌ای با بار مخالف از راه برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک فواصل بلند جمع شده و به هم نزدیک می‌شوند و میسل‌های مخلوط را تشکیل می‌دهند. در مقایسه با میسل‌های مخلوط حاصل از برهم‌کنش‌های پیوند هیدروژنی یا آبریز، میسل‌های PIC این امتیاز را دارند که می‌توانند ترکیبات و داروهای یونی همچون فولیک اسید [۳۷]، کوآنزیم A [۳۸]، اولیگونوکلوئوتیدها و DNA پلاسمید [۳۹] و SiRNA [۴۰] را در هسته خود گیر بیاندازند.

برهم‌کنش یونی در داخل میسل‌های PIC برگشت‌پذیر است و می‌تواند با pH، غلظت نمک و طول زنجیر دسته باردار تغییر کند. بر درجه یونش دسته‌های برهم‌کنش کننده اثر می‌گذارد. بدین ترتیب که با افزایش pH، دسته‌های پلیمری با بار مثبت کمتر یونی شده و احتمالاً به لحاظ بار خنثی می‌شوند. به طور مشابه، دسته‌های پلیمری باردار منفی در pH‌های پایین کمتر یونی می‌شوند. با تغییر pH در سامانه‌های میسلی PIC و با خنثی‌سازی بیشتر حتی یکی از

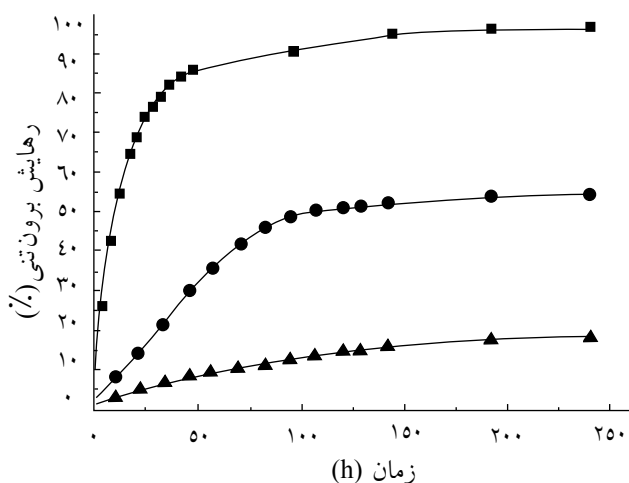
دسته‌های پلیمری برهم‌کنش کننده، جاذبه الکتروستاتیک بین آنها کاهش یافته و در عین حال برهم‌کنش‌های آبریز در فرایند میسل‌شدن حکمفرما می‌شود [۴۱].

لو (Luo) و همکاران نشان دادند، رهایش کوآنزیم A (CoA) از میسل‌های PIC شامل پلی (N-وینیل پیرولیدون-b-پلی استیرن-مالئیک انیدرید) (PVP-b-PSMA) و پلی (N-وینیل پیرولیدون-b-پلی (N,N-دی‌متیل آمینوئیل متاکریلات))، PVP-b-PDMAEMA وابسته به pH است. با تغییر ساختاری حاصل از تغییر pH و تغییر برهم‌کنش الکتروستاتیک دسته دارای بار مثبت PDMAEMA با CoA منفی، رهایش دارو تغییر می‌کند [۳۸].

در pH برابر ۷/۴ (روده کوچک)، دافعه الکتروستاتیک بین CoA و دسته PSMA همراه با انبساط دسته PDMAEMA باعث تراوش CoA از هسته میسل می‌شود. در محیط‌های با pH بیشتر (۹/۱۸) دسته PDMAEMA در هسته متراکم شده و ساختار مارپیچی متراکم را تشکیل می‌دهند که از آزادسازی سریع دارو جلوگیری می‌کند. همچنین در pH‌های کم و اسیدی (pH=۲)، پیوندهای هیدروژنی قوی بین CoA و دسته PSMA باعث گیراندازی CoA در هسته میسل می‌شود (شکل ۵).

پیوندهای عرضی شیمیایی

پیوند عرضی شیمیایی روشی قدرتمند و متنوع برای تشکیل میسل‌های مخلوط است. این راهبرد امکان انتخاب پلیمرهای نوین را می‌دهد. پلیمرهایی که به شکل سنتی قابلیت تشکیل میسل‌های پایدار را ندارند، از این راه، ضمن جلوگیری از متلاشی شدن میسل‌ها، تهیه میسل‌های مخلوط امکان‌پذیر می‌شود [۴۲].



شکل ۵- رهایش برون‌تنی CoA در pH برابر: ۲ (▲)، ۷/۴ (■) و ۹/۱۸ (●). [۳۸]

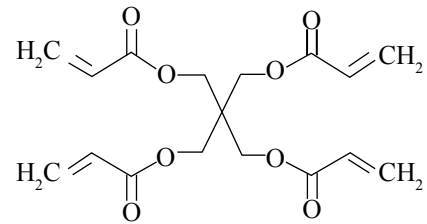
مسئله، امکان تحقق آزادسازی داروی بارگذاری شده را در داخل سلول به جای فضای خارج سلولی و مایع بین سلولی مهیا می‌کند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل به نظر می‌رسد، تشکیل میسل‌های مخلوط از راه اختلاط ساده دو یا چند کوپلیمر، به پایداری فیزیکی بهبود یافته و ظرفیت حمل داروی بیشتر نسبت به میسل‌های پلیمری عادی منجر می‌شود. از این رو، می‌تواند به عنوان یک حامل مطمئن در سامانه‌های نوین دارورسانی استفاده شوند. همچنین، انطباق‌پذیری و کارایی این روش اجازه می‌دهد تا مجموعه به هم پیوسته‌ای از کارکردها و عملیات‌های چندگانه برای یک سامانه منفرد فراهم شود. گامی که از دیدگاه سنتزی برای اجرا روی یک تک کوپلیمر، بسیار سخت و چالش برانگیز به نظر می‌رسید. برای مثال، ترکیب پاسخگو کردن میسل به pH و دما برای آزادسازی دارو، امکان رهایش دارو را در موضع هدف با حداکثر کنترل به وسیله تغییر اعمال شده خارجی یا پاتولوژیک (درون‌تنی) فراهم می‌کند. همچنین، سامانه‌های بر پایه میسل‌های مخلوط راهی مستقیم را برای بهینه کردن چگالی وجود لیگاندها در سطح ذرات ایجاد می‌کنند که خود در نهایت باعث هدفمندسازی سلولی موثرتر و نفوذ بیشتر میسل‌های حاوی دارو می‌شود. ماهیت برهم‌کنش‌های موجود بین دسته‌های آبگریز کوپلیمرها، نقشی کلیدی را در تشکیل و ایجاد رفتار میسل‌های مخلوط در محیط ایفا می‌کنند. همان‌گونه که بیان شد، برهم‌کنش‌های فواصل کوتاه آبگریز، اصلی‌ترین نیروی محرکه غیرکووالانسی برای سامانه‌های میسلی مخلوط موجود است. این برهم‌کنش‌ها با سامانه‌های بر پایه کمپلکس‌های چندیونی با فواصل بلند به طور نزدیک دنبال می‌شود. سایر برهم‌کنش‌ها همچون کمپلکس‌های فضایی و پیوندهای هیدروژنی در کنار اتصال‌های عرضی، کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند.

مراجع

1. Kim S., Shi Y., Kim J.Y., Park K., and Cheng J.X., Overcoming the Barriers in Micellar Drug Delivery: Loading Efficiency, in Vivo Stability, and Micelle-cell Interaction, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 7, 49–62, 2010.
2. Wiradharma N., Zhang Y., Venkataraman S., Hedrick J.L., and Yang Y.Y., Self-Assembled Polymer Nanostructures for Delivery of Anticancer Therapeutics, *Nano Today*, 4, 302–317, 2009.



طرح ۶- پنتااریتریول تتراآکریلات (PETA)، عامل پیوند عرضی در هسته میسل‌های مخلوط [۴۲].

همچنین، در پیوند عرضی شیمیایی برای پایدارسازی میسل‌های مخلوط با سامانه‌های استوکیومتری متغیر از گروه‌های عاملی در سطح ذرات استفاده می‌شود [۴۳]. هسته‌های میسلی در کوپلیمرهای دودسته‌ای گونه‌های AB+CB را می‌توان با ایجاد پیوند عرضی به طور شیمیایی پایدارتری کرد [۴۴]. پایدارسازی هسته برای مقابله با تهدید به هم‌چسبیدن میسل‌ها در اثر تغییرات محیطی (دما، pH، حلال و...) انجام شده است. این پایدارسازی با تشکیل شبکه‌های پلی‌پنتااریتریول تتراآکریلات (Poly(PETA)) در هسته میسل از راه پلیمرشدن رادیکال آزاد القایی UV ایجاد می‌شود. طرح ۶، ساختار PETA را نشان می‌دهد [۴۵].

از میان تمام عوامل ایجاد کننده پیوند عرضی، مولکول‌هایی که ماهیت زیست‌تخریب‌پذیر دارند، به شدت مورد علاقه هستند. کاکیزاوا (Kakizawa) و همکاران کارایی استفاده از پیوندهای دی‌سولفیدی را برای پایدارسازی چنین میسل‌هایی مطالعه کردند. میسل‌های PIC تشکیل شده از پلی‌اتیلن گلیکول پلی (L-لیزین) دودسته‌ای، PEG-P(Lys)، و پلی (α, β-آسپارتیک اسید)، P(Asp)، با تشکیل پیوندهای دی‌سولفید بین گروه‌های تیول با دسته لیزین از راه آمین‌های نوع اول موجود در لیزین مزدوج شده و پایدار می‌شوند [۴۶]. در کنار بهبود پایداری، میسل PIC پیوندهای دی‌سولفیدی بازگشت‌پذیری را برای اتصال‌های عرضی فراهم می‌کنند. این امر بدین معنی است که پل‌های دی‌سولفیدی در محیط‌های کاهش یافته، همچون محیط‌های درون سلولی، می‌توانند تخریب شوند. این

3. Rapoport N., Physical Stimuli-responsive Polymeric Micelles for Anti-cancer Drug Delivery, *Prog. Polym. Sci.*, **32**, 962–990, 2007.
4. Allen C., Maysinger D., and Eisenberg A., Nano-engineering Block Copolymer Aggregates for Drug Delivery, *Colloids Surf. B*, **16**, 3–27, 1999.
5. Xie D., Xu K., Bai R., and Zhang G., Structural Evolution of Mixed Micelles due to Interchain Complexation and Segregation Investigated by Laser Light Scattering, *J. Phys. Chem. B*, **111**, 778–781, 2007.
6. Wu C., Ma R., He H., Zhao L., Gao H., An Y., and Shi L., Fabrication of Complex Micelles with Tunable Shell for Application in Controlled Drug Release, *Macromol. Biosci.*, **9**, 12, 1185–93, 2009.
7. Lo C.L., Lin S.J., Tsai H.C., Chan W.H., Tsai C.H., Cheng C.H.D., and Hsiue G.H., Mixed Micelle Systems Formed from Critical Micelle Concentration and Temperature-sensitive Diblock Copolymers for Doxorubicin Delivery, *Biomaterials*, **30**, 3961–3970, 2009.
8. Wang Y., Yu L., Han L., Sha X., and Fang X., Difunctional Pluronic Copolymer Micelles for Paclitaxel Delivery: Synergistic Effect of Folate-mediated Targeting and Pluronic Mediated Overcoming Multidrug Resistance in Tumor Cell Lines, *Int. J. Pharm.*, **337**, 63–73, 2007.
9. Alakhov V., Klinski E., Li S., Pietrzynski G., Venne A., Batrakova E., Bronitch T., and Kabanov A., Block Copolymer-based Formulation of Doxorubicin. From Cell Screen to Clinical Trials, *Colloids Surf. B*, **16**, 113–134, 1999.
10. Yoo H.S. and Park T.G., Folate Receptor Targeted Biodegradable Polymeric Doxorubicinmicelles, *J. Control. Release*, **96**, 273–283, 2004.
11. Shim D.F.K., Marques C., and Cates M.E., Diblock Copolymers: Comicellization and Coadsorption, *Macromolecules*, **24**, 5309–5314, 1991.
12. Torchilin V.P., Structure and Design of Polymeric Surfactant-based Drug Delivery Systems, *J. Control. Release*, **73**, 137–172, 2001.
13. Attia A.B.E., Ong Z.Y., Hedrick J.L., Lee P.P., Ee P.L.R., Hammond P.T., and Yang Y.Y., Mixed Micelles Self-assembled from Block Copolymers for Drug Delivery, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **16**, 182–194, 2011.
14. Sawant R.R., Sawant R.M., and Torchilin V.P., Mixed PEG-PE/vitamin E Tumor-Targeted Immuno Micelles as Carriers for Poorly Soluble Anti-cancer Drugs: Improved Drug Solubilization and Enhanced in Vitro Cytotoxicity, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **70**, 51–57, 2008.
15. Gao Z., Fain H.D., and Rapoport N., Ultrasound-enhanced Tumor Targeting of Polymeric Micellar Drug Carriers, *Mol. Pharm.*, **1**, 317–330, 2004.
16. O'Neil C.P., Van der Vlies A.J., Velluto D., Wandrey C., Demurtas D., Dubochet J., and Hubbell J.A., Extracellular Matrix Binding Mixed Micelles for Drug Delivery Applications, *J. Control. Release*, **137**, 146–151, 2009.
17. Li L. and Tan Y.B., Preparation and Properties of Mixed Micelles Made of Pluronic Polymer and PEG-PE, *J. Colloid Interface Sci.*, **317**, 326–331, 2008.
18. Wang J., Wang R., and Li L.B., Preparation and Properties of Hydroxycamptothecin-Loaded Nanoparticles Made of Amphiphilic Copolymer and Normal Polymer, *J. Colloid Interface Sci.*, **336**, 808–813, 2009.
19. Mu C.F., Balakrishnan P., Cui F.D., Yin Y.M., Lee Y.B., Choi H.G., Yong C.S., Chung S.J., Shim C.K., and Kim D.D., The Effects of Mixed MPEG-PLA/Pluronic® Copolymer Micelles on the Bioavailability and Multidrug Resistance of Docetaxel, *Biomaterials*, **31**, 2371–2379, 2010.
20. Lin J., Zhu J., Chen T., Lin S., Cai C., Zhang L., Zhuang Y., and Wang X.S., Drug Releasing Behavior of Hybrid Micelles Containing Polypeptide Triblock Copolymer, *Biomaterials*, **30**, 108–117, 2009.
21. Li G., Shi L., Ma R., An Y., and Huang N., Formation of Complex Micelles with Double Responsive Channels from Self-assembly of two Diblock Copolymers, *Angew. Chem.*, **118**, 5081–5084, 2006.
22. Nandni D., Vohra K.K., and Mahajan R.K., Study of Micellar and Phase Separation Behavior of Mixed Systems of Triblock Polymers, *J. Colloid Interface Sci.*, **338**, 420–427, 2009.
23. Tanford C., *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, John Wiley & Sons, 2nd ed., New York, 1980.
24. Tsuji H., Poly(lactide) Stereocomplexes: Formation, Structure, Properties, Degradation, and Applications, *Macromol. Biosci.*, **5**, 569–597, 2005.
25. Ikada Y., Jamshidi K., Tsuji H., and Hyon S.H., Stereocomplex Formation Between Enantiomeric Poly(lactides), *Macromolecules*, **20**, 904–906, 1987.
26. Sarasua J., Rodriguez N., Arraiza A., and Meaurio E., Stere-

- oselective Crystallization and Specific Interactions in Poly(lactides), *Macromolecules*, **38**, 8362–8371, 2005.
27. Kang N., Perron M.E., Prud'Homme R.E., Zhang Y., Gaucher G., and Leroux J.C., Stereocomplex Block Copolymer Micelles: Core-shell Nanostructures with Enhanced Stability, *Nano Lett.*, **5**, 315–319, 2005.
 28. Chen L., Xie Z., Hu J., Chen X., and Jing X., Enantiomeric PLA-PEG Block Copolymers and their Stereocomplex Micelles Used as Rifampin Delivery, *J. Nanoparticle Res.*, **9**, 777–785, 2007.
 29. Yang L., Wu X., Liu F., Duan Y., and Li S., Novel Biodegradable Poly(lactide)/poly (ethylene glycol) Micelles Prepared by Direct Dissolution Method for Controlled Delivery of Anti-cancer Drugs, *Pharm. Res.*, **26**, 2332–2342, 2009.
 30. Glotzer S.C. and Solomon M.J., Anisotropy of Building Blocks and Their Assembly into Complex Structures, *Nat. Mater.*, **6**, 557–562, 2007.
 31. Srinivas G. and Pitera J.W., Soft Patchy Nanoparticles from Solution-phase Self-assembly of Binary Diblock Copolymers, *Nano Lett.*, **8**, 611–618, 2008.
 32. Kim S.H., Tan J.P.K., Nederberg F., Fukushima K., Yang Y.Y., Waymouth R.M., and Hedrick J.L., Mixed Micelle Formation through Stereocomplexation between Enantiomeric Poly(lactide) Block Copolymers, *Macromolecules*, **42**, 25–29, 2009.
 33. Tan J.P.K., Kim S.H., Nederberg F., Fukushima K., Coady D.J., Nelson A., Yang Y.Y., and Hedrick J.L., Delivery of Anticancer Drugs Using Polymeric Micelles Stabilized by Hydrogen-bonding urea Groups, *Macromol. Rapid Commun.*, **31**, 1187–1192, 2010.
 34. Podhájecká K., Štěpánek M., Procházka K., and Brown W., Hybrid Polymeric Micelles with Hydrophobic Cores and Mixed Polyelectrolyte/nonelectrolyte Shells in Aqueous Media. 2. Studies of the Shell Behavior, *Langmuir*, **17**, 4245–4250, 2001.
 35. Lefevre N., Fustin C.A., and Gohy J.F., Reorganization of Hydrogen-bonded Block Copolymer Complexes, *Langmuir*, **23**, 4618–4622, 2007.
 36. Hsu C.H., Kuo S.W., Chen J.K., Ko F.H., Liao C.S., and Chang F.C., Self-assembly Behavior of A-Bdiblock and C-D Random Copolymer Mixtures in the Solution State through Mediated Hydrogen Bonding, *Langmuir*, **24**, 7727–7734, 2008.
 37. Luo Y.L., Yuan J.F., Liu X.J., Xie H., and Gao Q.Y., Self-assembled Polyion Complex Micelles Based on PVP-b-PAMPS and PVP-b-PDMAEMA for Drug Delivery, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **25**, 292–304, 2010.
 38. Luo Y.L., Yao X., Yuan J.F., Ding T., and Gao Q.Y., Preparation and Drug Controlled-Release of Polyion Complex Micelles as Drug Delivery Systems, *Colloids Surf. B*, **68**, 218–224, 2009.
 39. Katayose S. and Kataoka K., Water-soluble Polyion Complex Associates of DNA and Poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) Block Copolymer, *Bioconjug. Chem.*, **8**, 702–707, 1997.
 40. Lee S.H., Kim S.H., and Park T.G., Intracellular siRNA Delivery System Using Polyelectrolyte Complex Micelles Prepared from VEGF siRNA-PEG Conjugate and Cationic Fusogenic Peptide, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **357**, 511–516, 2007.
 41. Hermans T.M., Broeren M.A.C., Gomopoulos N., Van Der Schoot P., Van Genderen M.H.P., Sommerdijk N.A.J.M., Fytas G., and Meijer E.W., Self-assembly of Soft Nanoparticles with Tunable Patchiness, *Nat. Nanotechnol.*, **4**, 721–726, 2009.
 42. Petrov P., Bozukov M., Burkhardt M., Muthukrishnan S., Müller A.H.E., and Tsvetanov C.B., Stabilization of Polymeric Micelles with a Mixed Poly(ethylene oxide)/poly (2-hydroxyethyl methacrylate) Shell by Formation of Poly(pent aerythritoltetraacrylate) Nanonetworks within the Micelles, *J. Mater. Chem.*, **16**, 2192–2199, 2006.
 43. Joralemon M.J., Murthy K.S., Remsen E.E., Becker M.L., and Wooley K.L., Synthesis, Characterization, and Bioavailability of Mannosylated Shell Cross-linked Nanoparticles, *Biomacromolecules*, **5**, 903–913, 2004.
 44. Hui T., Chen D., and Jiang M., A One-step Approach to the Highly Efficient Preparation of Core-stabilized Polymeric Micelles with a Mixed Shell Formed by Two Incompatible Polymers, *Macromolecules*, **38**, 5834–5837, 2005.
 45. Harada A. and Kataoka K., Formation of Polyion Complex Micelles in an Aqueous Milieu from a Pair of Oppositely-charged Block Copolymers with Poly(ethylene glycol) Segments, *Macromolecules*, **28**, 5294–5299, 1995.
 46. Kakizawa Y., Harada A., and Kataoka K., Environment-sensitive Stabilization of Core-Shell Structured Polyion Complex Micelle by Reversible Cross-linking of the Core through Disulfide Bond, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11247–11248, 1999.