

## شبیه‌سازی دینامیک مولکولی کوپلیمر سه‌تایی و بررسی تشکیل شبه میسل زیست-سازگار با استفاده از مدل دانه‌درشت

محسن محمدزاده زارع، پانته‌آ عزیزی، مهدی ظریف\*

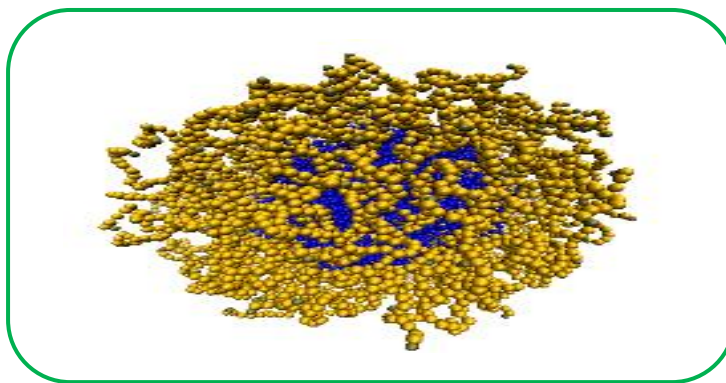
گروه شیمی فیزیک و محاسباتی، دانشکده علوم شیمی و نفت، دانشگاه شهیدبهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۵ فروردین، ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۳ مرداد، ۱۴۰۲

**چکیده:** تشکیل میسل از مولکول‌های فعال سطحی و پلیمرهای با بخش‌های مختلف آب‌دوست و آب‌گریز همواره در رده موضوعات مهم پژوهشی بوده است. در این مطالعه، فرآیند تشکیل میسل برای یک کوپلیمر سه‌تایی پلی‌اتیلن گلیکول-پلی‌کاپرولاکتون-پلی‌اتیلن ایمین توسط شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در مقیاس دانه‌درشت توسط میدان نیروی مارتینی مورد بررسی قرار گرفته است. کارایی مدل دانه درشت در مطالعات قبلی برای بررسی فرآیندهای این چینی به اثبات رسیده است. برای این منظور، غلظت‌های متعددی از کوپلیمر در دمای بدن تهیه شد و در فرآیند شبیه‌سازی روند تشکیل میسل از قبیل برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی و واندروالسی مورد بررسی قرار گرفت. پس از حصول اطمینان از پایداری میسل تشکیل شده، غلظت بحرانی برای کوپلیمر مورد مطالعه از طریق شبیه‌سازی به‌دست آمد. هم‌چنین مکانیسم و نیروهای پیش‌برنده تشکیل میسل مورد ارزیابی قرار گرفت.

**کلید واژه:** حامل دارو، دانه‌درشت، شبیه‌سازی، کوپلیمر، میسل، میدان نیرو



### ۱- مقدمه

از گذشته تا به امروز پیشرفت در زمینه‌ی سلامت یکی از دغدغه‌های اصلی بوده است. جهت کسب پاسخ درمانی مناسب، مقدار ضروری دارو باید برای مدت زمان مشخصی در محل مورد نظر حفظ شود، اما تخریب دارو و عدم انتخاب‌پذیری بافت هدف در بدن باعث بروز عوارض جانبی می‌شود [۱]. با توجه به این‌که داروها از طریق جریان خون منتقل می‌شوند، بنابراین حلالیت بر جذب و توزیع فیزیولوژیکی تأثیر می‌گذارد [۲]. امروزه از

نانوذرات به‌دلیل دارا بودن امکان کپسوله کردن دارو به‌عنوان حامل دارو استفاده می‌شوند. نانوذرات شامل طیف وسیعی از مواد از جمله لیپیدها، پلیمرها و مواد غیرآلی هستند که از نظر خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متفاوت هستند [۳ و ۴]. تا به امروز، سیستم‌های مختلفی از حامل‌های دارو با ذرات نانو شامل لیپوزوم‌ها، میسل‌ها، نانوکره‌ها، نانوکپسول‌ها و نانولوله‌های کربنی مورد بررسی قرار گرفته است [۵-۱۰]. در محلول‌های آبی، مولکول‌های آمفی‌فیلیک مانند لیپیدها و سورفکتانت‌ها به‌طور خودبه‌خود به ساختارهای مختلفی مانند میسل‌ها،

پایداری میسل‌ها را می‌توان به‌طور کلی براساس پایداری ترمودینامیکی و سینتیکی در نظر گرفت [۱۷ و ۱۸].

میسل‌های پلیمری خودتجمیع زیست‌سازگار براساس یک سری معیارهای دقیق طراحی می‌شوند [۱۹ و ۲۰]. این حامل‌ها با اندازه‌ی ۱۰ الی ۲۰۰ نانومتر حاوی هسته‌ای آب‌گریز هستند که مناسب برای بارگذاری داروهای با حلالیت پایین در محیط آبی هستند [۲۱]. تشکیل میسل می‌تواند براساس یک نیروی محرکه مانند برهم‌کنش آب‌گریز [۲۲]، کمپلکس فلزی [۲۳]، پیوند هیدروژنی [۲۴] و برهم‌کنش الکترواستاتیک [۲۵] انجام شود.

رایج‌ترین میسل‌های پلیمری مورد استفاده در حامل‌های دارویی، پلیمرهای دوتایی دوگانه‌دوست دسته‌ای آب‌دوست-آب‌گریز یا سه‌تایی دوگانه‌دوست دسته‌ای آب‌دوست-آب‌گریز-آب‌دوست هستند. کوپلیمرهای دسته‌ای مورد استفاده در میسل‌ها باید به‌گونه‌ای باشند که قابلیت تجزیه زیستی را داشته باشند تا پلیمرها به مونومرهای تشکیل دهنده خود تجزیه شوند و بدون تجمع در بدن دفع شوند. در بیشتر سیستم‌ها، با هدف افزایش نیمه عمر پروتئین‌ها در خون و محافظت از آن‌ها در برابر تخریب، در بخش آب‌دوست از پلی‌اتیلن گلیکول استفاده می‌شود. از جمله پلیمرهای آب‌دوست دیگر می‌توان به پلی-اتیلن‌ایمین [۲۶، ۲۷]، پلی‌اسپارتیک اسید [۲۸]، پلی‌اکریلیک اسید [۲۹] و دکستران [۳۰] اشاره کرد. از جمله هسته‌های پلیمری آب‌گریز پلی‌اترها، پلی‌استرها و پلی‌آمینواسیدها هستند. با توجه به زیست‌تخریب‌پذیر بودن پلی‌استرها، استفاده از آن‌ها برای انسان بی‌خطر است [۳۱]. از پلی‌استرهای معمول می‌توان به پلی‌کاپرولاکتون و پلی‌گلیکولیک اسید اشاره کرد.

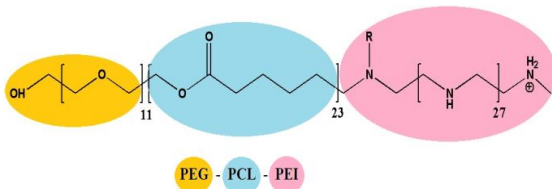
کوپلیمرهای دسته‌ای ماکرومولکول‌هایی با آرایش خطی به صورت دو یا چند دسته‌ی مختلف با ترکیب مونومرهای متفاوت هستند. کوپلیمرهای سه‌تایی از سه نوع مونومر متفاوت تشکیل شده است. تنظیم تعادل وزن مولکولی بین بخش‌های آب‌دوست و آب‌گریز نوع ساختار و اندازه‌ی آن‌ها را تعیین می‌کند. هم‌چنین تحقیقات مختلفی در ارتباط با این پلیمرها به صورت آزمایشگاهی و محاسباتی انجام شده است [۳۲-۳۴]. Abhinav و همکاران نحوه ورود کوپلیمر دوتایی پلی‌اتیلن گلیکول و پلی-کاپرولاکتون به غشای دولایه با میدان نیروی مارتنی در غلظت‌های مختلف را بررسی کردند [۳۵]. در تحقیقی دیگر دو کوپلیمر با بخش آب‌دوست پلی‌اتیلن گلیکول یکسان و بخش

دولایه‌ها و ساختارهای مکعبی تبدیل می‌شوند. این ساختارها می‌توانند متناسب با پارامترهای فیزیکوشیمیایی به یکدیگر تبدیل شوند [۱۱-۱۳]. میسل‌ها به دلیل شباهت به غشاهای زیستی و پروتئین‌های کروی نقش ویژه‌ای را در بارگذاری داروها دارند و حلالیت را افزایش می‌دهند. اکثر میسل‌ها از نوع سورفکتانت‌ها هستند. سورفکتانت‌ها از یک قسمت قطبی (اغلب به‌عنوان سر قطبی یا آب‌دوست نامیده می‌شود) و یک قسمت هیدروکربنی غیرقطبی (اغلب به‌عنوان سر یا دم غیرقطبی و یا آب‌گریز نامیده می‌شود) تشکیل شده‌اند. ویژگی خودتجمعی میسل یک فرآیند برگشت‌پذیر است و به شکل و غلظت سورفکتانت، نوع حلال، دما و pH بستگی دارد. اثر غلظت بر روی تشکیل میسل‌ها بسیار مهم است. در غلظت‌های پایین، سورفکتانت‌ها به‌صورت مولکول‌های جداگانه در حلال پخش می‌شوند و تعامل بین بلوک‌های هیدروفوبیک برای تشکیل میسل کافی نیست. حداقل غلظت لازم جهت تشکیل یک میسل به‌عنوان غلظت بحرانی میسل (CMC) شناخته می‌شود که یک پارامتر کلیدی در مورد سیستم‌های با قابلیت تشکیل میسل است. با افزایش غلظت سورفکتانت‌ها، احتمال تعامل بین بلوک‌های آب‌گریز افزایش می‌یابد و تشکیل میسل‌ها محتمل‌تر می‌شود. با این حال، در غلظت‌های بسیار بالا، تشکیل میسل‌ها ممکن است به دلیل ممانعت فضایی بین سورفکتانت‌ها متوقف شود. غلظت بالای سورفکتانت‌ها می‌تواند منجر به پوشش بیش از حد بین بلوک‌های آب‌دوست شود که مانع از نزدیک شدن بلوک‌های آب‌گریز و تشکیل میسل شود. بنابراین، برای تشکیل میسل، محدوده غلظت بهینه وجود دارد که به خصوصیات خاص سورفکتانت‌ها و حلال بستگی دارد [۱۴]. تعادل ترمودینامیکی توزیع بین میسل و محلول آبی اطراف آن را می‌توان با ضریب تقسیم توصیف کرد که یک پارامتر مربوط به بازده انحلال است. ضریب تقسیم آب میسل را می‌توان به‌عنوان نسبت غلظت بین میسل و فاز توده تعریف کرد [۱۵]. براساس فرمول Israelachvili، شکل میسل با پارامتر بسته‌بندی تعریف می‌شود [۱۶]. می‌توان با دانستن عدد تجمع و استفاده از آن در ارتباط با پارامتر بسته‌بندی براساس نسبت منطقه اشغال شده توسط سر آب‌دوست و گروه‌های آب‌گریز، اندازه و شکل میسل را پیش‌بینی کرد [۱۴].

میسل‌ها به‌عنوان حامل دارویی باید تا قبل از رسیدن به بافت هدف سالم باشند و در طول مسیر دارو از آن‌ها رها نشود.

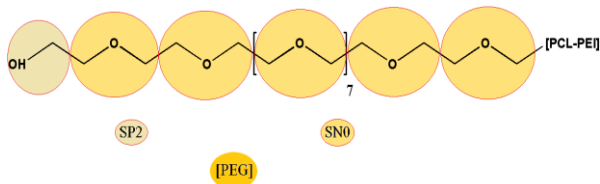
پتانسیل پیچش هستند. در مدل دانه‌درشت، از دانه به‌جای اتم استفاده می‌شود تا به‌توان شبیه‌سازی را برای سیستم‌های بزرگ‌تر و مقیاس زمانی طولانی‌تر انجام داد. در این مدل، برای پتانسیل واندروالسی از پتانسیل لnard جونز [۴۲] و برای ذرات بردار از پتانسیل کولنی [۲۵] استفاده می‌شود.

در این پژوهش از نرم‌افزار گرومکس ۲۰۱۸.۱ با میدان نیروی مارتینی ۲ که توسط S.J. Marrink و همکاران [۴۳] توسعه یافته است، استفاده شده است. در این مدل، یک تبدیل چهار اتم به یک دانه صورت گرفته است و هفت دانه مختلف  $SP_2$ ،  $SN_0$ ،  $C_1$ ،  $Na$ ،  $SQ_d$ ،  $SN_{da}$  در سیستم مورد بررسی حضور دارد. شکل ۱ ساختار تمام‌اتم کوپلیمر سه‌تایی پلی‌اتیلن گلیکول- پلی‌کاپرولاکتون- پلی‌اتیلن ایمین را نشان می‌دهد.



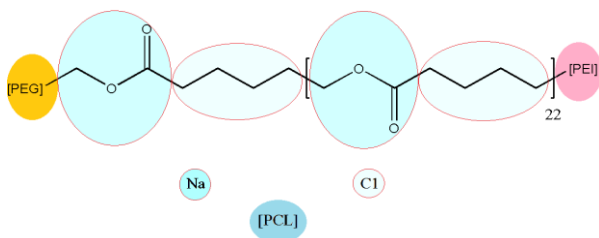
شکل ۱: نمایش ساختار تمام‌اتم کوپلیمر سه‌تایی پلی‌اتیلن گلیکول- پلی‌کاپرولاکتون- پلی‌اتیلن ایمین

در شکل ۲ ساختار مدل دسته‌ی پلی‌اتیلن گلیکول نمایش داده شده است که در آن از دو نوع دانه  $SP_2$  و  $SN_0$  برای مدل کردن استفاده شده است.



شکل ۲: ساختار مدل دسته پلی‌اتیلن گلیکول

شکل ۳ ساختار مدل دسته‌ی پلی‌کاپرولاکتون را نمایش می‌دهد که در آن از دو نوع دانه  $C_1$  و  $Na$  برای مدل کردن استفاده شده است.



شکل ۳: ساختار مدل دسته‌ی پلی‌کاپرولاکتون

آب‌گریز مختلف پلی‌کاپرولاکتون و پلی‌لاکتیک اسید با داروی داکسوروبیسین و بدون آن مقایسه شدند. Sadeghi و همکاران نیز کوپلیمر دوتایی PEG-b-PCL را با کوپلیمر سه‌تایی PEG-PBO-PCI مورد بررسی قرار دادند [۳۶]. در یک تحقیق آزمایشگاهی که توسط Endres و همکاران انجام شد اثر تغییر وزن مولکولی کوپلیمر بررسی شد [۳۷ و ۳۸].

ما در این پژوهش تشکیل شبه میسل توسط کوپلیمر سه‌تایی دوگانه‌دوست خطی (پلی‌اتیلن گلیکول- پلی‌کاپرولاکتون- پلی‌اتیلن ایمین) که شامل سه بخش آب‌دوست، آب‌گریز و بردار است را با توجه به کاربرد آن به‌عنوان حامل دارو و siRNA در پزشکی انتخاب کردیم. به‌صورت اتفاقی به تعداد ۱۰۰ و ۲۰۰ پلیمر در دو جعبه شبیه‌سازی جداگانه قرار داده و با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی رفتار آن‌ها مورد بررسی قرار می‌دهیم. سیستم‌های با تعداد کمتر پلیمر به‌دلیل عدم پایداری ساختار ایجاد شده، در اینجا مورد بررسی قرار نگرفته‌اند. این کوپلیمر سه‌تایی کاتیونی به‌صورت خطی به هم متصل است [۳۹]. در محیط آبی پلی‌اتیلن گلیکول به‌دلیل آب‌دوست بودن به‌عنوان پوسته‌ساز عمل می‌کند [۴۰]. دسته پلی‌کاپرولاکتون بخش آب‌گریز کوپلیمر مناسب جهت بارگذاری دارو است. هر دو پلیمر زیست‌سازگار هستند و قابلیت تجزیه شدن در محیط‌های آبی را دارند [۴۱].

در ادامه، این مقاله شامل روش محاسباتی شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در بخش دوم، نحوه‌ی انجام شبیه‌سازی در بخش سوم، نتایج حاصل در بخش چهارم و در نهایت جمع‌بندی کارهای انجام شده در بخش پنجم است. منابع مورد استفاده در قسمت مراجع آورده شده است.

## ۲- روش محاسباتی

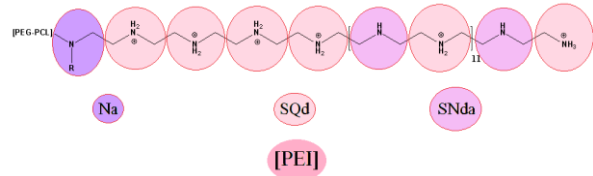
شبیه‌سازی دینامیک مولکولی یکی از روش‌های قدرتمند برای بررسی رفتار مولکول‌ها و سیستم‌های پیچیده است. این روش بر پایه حل معادلات حرکت نیوتون استوار است و با استفاده از میدان نیروی دقیق، توانایی پیش‌بینی رفتار سیستم را در طول زمان دارد. در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، توابع پتانسیلی شامل توابع پتانسیل پیوندی و غیر پیوندی در میدان نیرو ارائه می‌شوند. برهم‌کنش‌های غیر پیوندی شامل پتانسیل واندروالسی و الکترواستاتیک هستند و برهم‌کنش‌های پیوندی شامل پتانسیل کشش پیوندی، پتانسیل زاویه‌ای پیوند و



شکل ۶: نمایش سیستم پلیمری ۱۰۰ عددی در جعبه شبیه‌سازی با استفاده از مدل دانه‌درشت. رنگ نارنجی قسمت آب‌دوست و رنگ آبی قسمت آب‌گریز را نشان می‌دهد. جهت سهولت در دیده شدن، مولکول‌های یون و آب نمایش داده نشده‌اند.

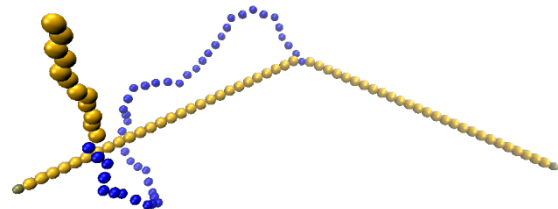
جهت از بین بردن نیروهای اضافی در ابتدا از الگوریتم تندترین کاهش، طبق استاندارد مارتینی، استفاده شد. این الگوریتم براساس گرادیان منفی انرژی نسبت به موقعیت‌های جدید اتم‌ها مطرح شده است و با به‌دست آوردن نقاط کمینه محلی آرایش حالت کمینه اصلی به‌دست می‌آید. جهت تثبیت دما در مقدار ۳۲۰ کلوین از هنگرد کانونی یا NVT با استفاده از ترموستات V-rescale و به‌مدت ۷ نانوثانیه استفاده شد. از پتانسیل مهار برای موقعیت پلیمرها در این مرحله استفاده شد تا فرآیند تشکیل میسل کلا در مرحله نهایی صورت گیرد. هنگرد هم‌دما-هم‌فشار (NPT) جهت ثابت نگه داشتن فشار با استفاده از باروستات برندنس در مقدار ۱/۰ bar به‌مدت زمان ۷ نانوثانیه استفاده شد. در نهایت جهت شبیه‌سازی تشکیل میسل از هنگرد هم‌دما-هم‌فشار با استفاده از ترموستات V-rescale در دمای ۳۲۰ کلوین و با استفاده از باروستات برندنس در فشار ۱ بار به‌مدت زمان ۸۰۰ نانوثانیه استفاده شد. هم‌چنین نیروهای بلندبرد الکتروستاتیک به‌صورت reaction-field با شعاع کولنی ۱/۱ نانومتر و نیروی واندروالس از نوع cutoff با شعاع ۱/۱ نانومتر در نظر گرفته شد. ساختار نهایی شبیه‌سازی بعد از این مرحله به‌دست می‌آید که آنالیزهای لازم بر روی آن‌ها انجام گرفت.

شکل ۴ ساختار مدل دسته‌ی پلی‌اتیلن ایمین را نمایش می‌دهد که در آن از سه نوع دانه Na، SQd و SNda برای مدل کردن استفاده شده است.



شکل ۴: ساختار مدل دسته‌ی پلی‌اتیلن ایمین

ساختار اولیه کوپلیمر سه‌تایی اولیه‌ی با نرم‌افزار آوگادرو مطابق شکل ۵ ساخته شد. در این شکل رنگ نارنجی نمایانگر دانه‌های آب‌دوست و رنگ آبی نمایانگر دانه‌های آب‌گریز است.



شکل ۵: نمایش ساختار اولیه شبیه‌سازی شده با مدل دانه‌درشت. در این شکل دانه‌های نارنجی نمایانگر دانه‌های آب‌دوست و رنگ آبی نمایانگر دانه‌های آب‌گریز است.

جهت شبیه‌سازی تشکیل میسل، از یک جعبه‌ی مکعبی به ابعاد  $30 \times 30 \times 30$  نانومتر مکعب استفاده شد. به‌دلیل وجود بار مثبت در ساختار پلیمر، یون کلر به‌عنوان منبع بار منفی جهت خنثی کردن سیستم اضافه شد و سپس از دانه‌های آب جهت حلال‌پوشی استفاده شد. در میدان نیروی مارتینی هر یک از دانه‌های آب شامل چهار مولکول آب است. انجماد دانه‌های آب در مدل دانه‌درشت یکی از مشکلات پیش آمده در طول شبیه‌سازی است، بنابراین دانه‌های ضدیخ به نسبت ۱۰ درصد دانه‌های آب به سیستم اضافه شد. شکل ۶ سیستم اولیه ۱۰۰ پلیمری را نشان می‌دهد که به‌دلیل سادگی نمایش دانه‌های آب و یون نمایش داده نشده‌اند. همان‌طور که مشخص است، رنگ نارنجی نمایانگر بخش آب‌دوست و رنگ آبی بخش آب‌گریز را نشان می‌دهد که بعد از شبیه‌سازی هسته را تشکیل می‌دهند.

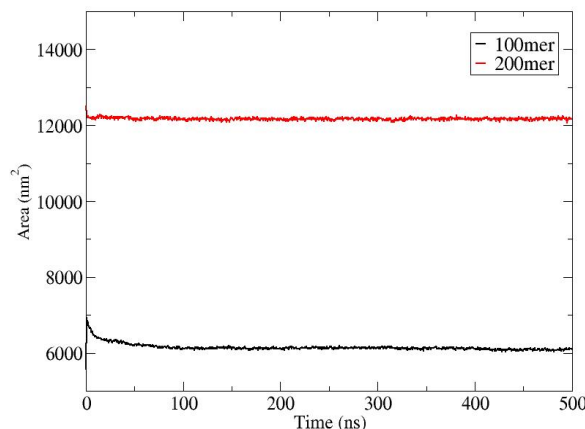
### ۳-۲ نتایج

در این بخش به بررسی نتایج به دست آمده از شبیه سازی دینامیک مولکولی کوپلیمر سه تایی و تشکیل شبه میسل با استفاده از مدل دانه درشت در محیط محلول آبی می پردازیم. در ابتدا سیستم هایی با تعداد کمتر پلیمر جهت به دست آوردن غلظت بحرانی میسل ایجاد شد که به دلیل عدم پایداری ساختار آن ها، در این بخش آورده نشده است. شبیه سازی ها به صورت جداگانه با دانه های پلیمر به تعداد ۱۰۰ و ۲۰۰ عدد و تعداد دانه های آب و آب ضدیخ به ترتیب ۲۰۰۰۰ و ۲۰۰۰۰۰ عدد انجام شد و تشکیل شبه میسل مورد بررسی قرار گرفت. در این قسمت آنالیزهای حلال پوشی، تابع توزیع شعاعی و ریشه ی متوسط مربع انحراف بررسی می شود.

#### ۳-۱-۱ حلال پوشی

در آنالیز حلال پوشی میزان سطح قابل دسترس برای حلال بررسی می شود. همان طور که در نمودار ۷ مشاهده می شود با افزایش تعداد پلیمرها از ۱۰۰ به ۲۰۰، سطح قابل دسترس برای حلال بیشتر می شود.

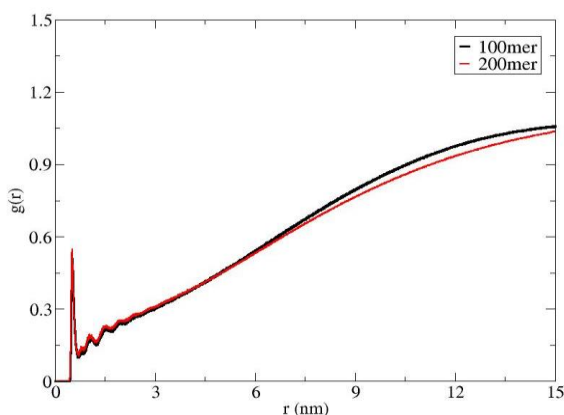
بر اساس نتایج به دست آمده از نمودار شکل ۷، در ابتدا سطح قابل دسترس برای حلال به دلیل وجود فاصله بین پلیمرها بیشتر بوده و با گذشت زمان و کمتر شدن فاصله بین پلیمرها، سطح قابل دسترس برای حلال کاهش می یابد. با تشکیل شبه میسل و رسیدن سیستم به حالت پایدار، سطح دسترسی برای حلال به یک عدد ثابت میل می کند که نشان دهنده ایجاد ساختار پایدار برای میسل در سیستم است.



شکل ۷: نمودار سطح قابل دسترس حلال برای سیستم های پلیمری

### ۳-۲ بررسی تابع توزیع شعاعی

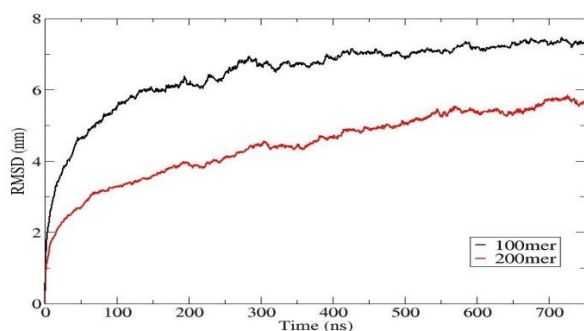
آنالیز تابع توزیع شعاعی نحوه ی تغییر چگالی را به عنوان تابعی از فاصله از یک ذره مرجع بررسی می کند و یک روش اساسی برای اندازه گیری ساختار یک ماده متراکم است. نتایج به دست آمده نشان می دهد که هر دو سیستم ساختاری متراکم دارند. با توجه به نمودار شکل ۸ برای سیستم های پلیمری در یک ناحیه پیک مشاهده می شود که میزان فشردگی پلیمرها را نمایش می دهد. برای هر دو سیستم پلیمری یک پیک تیز مشاهده می شود که فشردگی پلیمرها را نشان می دهد که در کنار یکدیگر تشکیل میسل داده اند.



شکل ۸: نمودار تابع توزیع شعاعی سیستم های پلیمری

#### ۳-۲-۱ ریشه ی متوسط مربع انحراف

آنالیز ریشه ی متوسط مربع انحراف نحوه ی حرکت پلیمرها را بررسی می کند. با توجه به نمودار شکل ۹ تحرک پلیمرها در سیستم های پلیمری در لحظات اولیه بالا بوده زیرا شیب نمودار در لحظات اولیه بیشترین مقدار را دارد. بعد از تشکیل میسل شیب تحرک پلیمرها کم شده و میسل تشکیل شده شروع به حرکت جزئی می کند که نشان دهنده ی پایداری میسل تشکیل شده است.



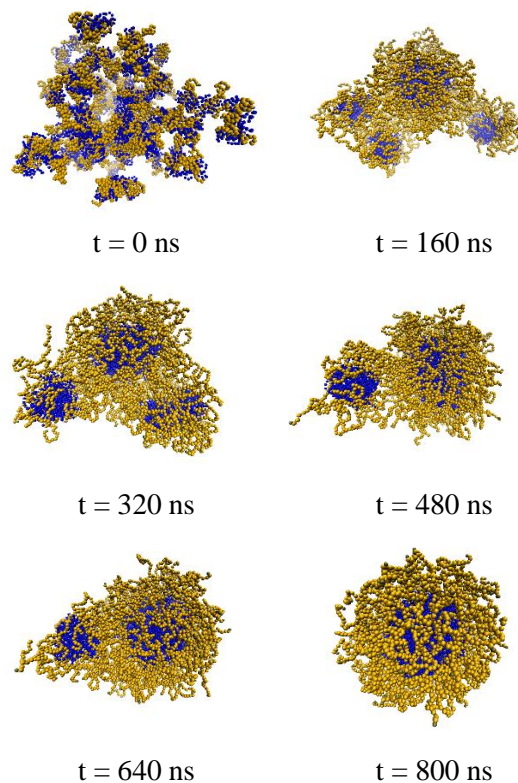
شکل ۹: نمودار ریشه ی متوسط مربع انحراف سیستم های پلیمری

به آب‌گریز بودن بخش هسته می‌توانند دارو را با خود حمل کنند و به بافت هدف برسانند. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی با مدل دانه‌درشت برای دو سیستم با کوپلیمرهای سه‌تایی دسته-ای انجام شد. با توجه به این که عدد تجمع به دو صورت آزمایشگاهی و اتفاقی به دست می‌آید در اینجا هر سیستم با دو غلظت مختلف ۱۰۰ و ۲۰۰ پلیمر به صورت تصادفی در دو جعبه مکعبی با استفاده از میدان نیروی مارتینی شبیه‌سازی شد و تشکیل شبه میسل مورد بررسی قرار گرفت. نتایج شبیه‌سازی نشان داد که هر دو سیستم رفتار خودتجمعی یکسانی در طول شبیه‌سازی داشتند. در هر دو سیستم، در گام‌های زمانی اولیه تشکیل تجمعاتی به دست آمد و با گذشت زمان این تجمعات به یکدیگر پیوستند و در سیستم با ۱۰۰ پلیمر در نهایت یک میسل بزرگ به دست آمد. در سیستم با ۲۰۰ پلیمر در انتهای شبیه‌سازی دو میسل پایدار ایجاد شد. غلظت بحرانی تشکیل میسل در مورد این کوپلیمر سه‌تایی در حدود ۲۹ mg/ml به دست می‌آید. با توجه به کارهای تجربی صورت گرفته در این زمینه [۳۵-۳۸، ۴۴ و ۴۵] و در نبود مقدار واقعی CMC مربوط به این کوپلیمر، نمی‌توان در خصوص صحت آن نظر قطعی داد اما عدد به دست آمده در مقایسه با اعداد موجود در مقالات برای کوپلیمرهای مشابه، دور از انتظار به نظر نمی‌رسد. با توجه به این که در محلول آبی میسل‌ها می‌توانند به صورت‌های مختلف مانند میله‌ای، استوانه‌ای و کروی باشند. بنابراین شکل میسل می‌تواند براساس عوامل مختلفی مانند ساختار پلیمر، نسبت بخش آب‌دوست به آب‌گریز، دما و pH بستگی داشته باشد که در این تحقیق چون هر دو سیستم دارای وزن مولکولی و شرایط یکسانی هستند. بنابراین در هر دو حالت با قرارگیری بخش آب‌گریز در بخش داخلی و بخش آب‌دوست در قسمت پوسته، میسل به صورت شبه کروی تشکیل شد و پایداری قابل توجهی را در طول شبیه‌سازی از خود نشان داد.

## مراجع

- [1] C.A. Lipinski, Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability, *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 44 (2000) 235-49.
- [2] L.B. Kier, *Molecular Modeling: Principles and applications by Andrew Leach*, Longman, Edinburgh, (1996).
- [3] R. Liggins, H. Burt, Polyether-polyester diblock copolymers for the preparation of paclitaxel loaded

و در نهایت شکل ۱۰ فرآیند تشکیل میسل در سیستم ۱۰۰ پلیمری را از زمان شروع تا رسیدن به زمان ۸۰۰ نانوثانیه نشان می‌دهد که به دلیل ساده شدن تصویر از نشان دادن مولکول‌های حلال و یون پرهیز شده است.



**شکل ۱۰:** نمایش دانه‌درشت میسل تشکیل شده در سیستم ۱۰۰ پلیمری. رنگ نارنجی قسمت آب‌دوست و رنگ آبی قسمت آب‌گریز را نمایش می‌دهد. زمان مربوطه در زیر هر تصویر نوشته شده است. جهت سهولت در دیده شدن، مولکول‌های آب نمایش داده نشده‌اند.

در این تصویر بخش نارنجی قسمت آب‌دوست را نمایش می‌دهد که تمایل دارد تا در معرض محیط آبی اطراف خود قرار گیرد و بخش آبی هسته آب‌گریز را نمایش می‌دهد که دارو می‌تواند در این قسمت بارگذاری شود و به اندام هدف برسد.

## ۴- جمع‌بندی

با توجه به این که بیشتر داروهایی که در صنعت پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند آب‌گریز و نامحلول در آب هستند، بنابراین این یک مشکل اساسی در رسیدن دارو به بافت هدف می‌باشد و مهم است که راهی برای حل شدن یک داروی نامحلول پیدا شود. میسل‌ها از جمله موادی هستند که با توجه

- [17] T.A. Diezi, Y. Bae, G.S. Kwon, Enhanced stability of PEG-block-poly (N-hexyl stearate 1-aspartamide) micelles in the presence of serum proteins, *Molecular pharmaceutics*, 7 (2010) 1355-60.
- [18] T. Haliloğlu, I. Bahar, B. Erman, W.L. Mattice, Mechanisms of the exchange of diblock copolymers between micelles at dynamic equilibrium, *Macromolecules*, 29 (1996) 4764-71.
- [19] A.V. Kabanov, E.V. Batrakova, Melik-Nubarov NS, Fedoseev NA, Dorodnich TY, Alakhov VY, et al. A new class of drug carriers: micelles of poly (oxyethylene)-poly (oxypropylene) block copolymers as microcontainers for drug targeting from blood in brain, *Journal of controlled release*, 22 (1992) 141-57.
- [20] K. Kazunori, Y. Masayuki, O. Teruo, S. Yasuhisa, Block copolymer micelles as vehicles for drug delivery, *Journal of controlled release*, 24 (1993) 119-32.
- [21] Y. Bae, K. Kataoka, Intelligent polymeric micelles from functional poly (ethylene glycol)-poly (amino acid) block copolymers, *Advanced drug delivery reviews*, 61 (2009) 768-84.
- [22] A.V. Kabanov, V. Chekhonin, V.Y. Alakhov, E. Batrakova, A. Lebedev, N. Melik-Nubarov, et al, The neuroleptic activity of haloperidol increases after its solubilization in surfactant micelles: micelles as microcontainers for drug targeting, *FEBS letters*, 258 (1989) 343-5.
- [23] N. Nishiyama, Y. Kato, Y. Sugiyama, K. Kataoka, Cis-platin-loaded polymer-metal complex micelle with time-modulated decaying property as a novel drug delivery system, *Pharmaceutical research*, 18 (2001) 1035-41.
- [24] K. Kataoka, A. Ishihara, A. Harada, H. Miyazaki, Effect of the secondary structure of poly (l-lysine) segments on the micellization in aqueous milieu of poly (ethylene glycol)- poly (l-lysine) block copolymer partially substituted with a hydrocinnamoyl group at the N $\epsilon$ -position, *Macromolecules*, 31 (1998) 6071-6.
- [25] A. Harada, K. Kataoka, Chain length recognition: core-shell supramolecular assembly from oppositely charged block copolymers, *Science*, 283 (1999) 5-7.
- [26] L.Y. Qiu, Y.H. Bae, Self-assembled polyethylenimine-graft-poly ( $\epsilon$ -caprolactone) micelles as potential dual carriers of genes and anticancer drugs, *Biomaterials*, 28 (2007) 4132-42.
- [27] Y.S. Nam, H.S. Kang, J.Y. Park, T.G. Park, S-H. Han, I-S. Chang, New micelle-like polymer aggregates made from PEI-PLGA diblock copolymers: micellar characteristics and cellular uptake, *Biomaterials*, 24 (2003) 2053-9.
- [28] H. Arimura, Y. Ohya, T. Ouchi, Formation of core-shell type biodegradable polymeric micelles from amphiphilic poly (aspartic acid)-b lock-poly lactide diblock copolymer, *Biomacromolecules*, 6 (2005) 720-5.
- [29] R.K. O'Reilly, M.J. Joralemon, K.L. Wooley, C.J. Hawker, Functionalization of micelles and shell cross-polymeric micelle formulations, *Advanced drug delivery reviews*, 54 (2002) 191-202.
- [4] C. Klumpp, K. Kostarelos, M. Prato, A. Bianco, Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1758 (2006) 404-12.
- [5] A. Kordzadeh, S. Amjad-Iranagh, M. Zarif, H. Modarress, Adsorption and encapsulation of the drug doxorubicin on covalent functionalized carbon nanotubes: A scrutinized study by using molecular dynamics simulation and quantum mechanics calculation, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 88 (2019) 11-22.
- [6] A. Kordzadeh, M. Zarif, S. Amjad-Iranagh, Molecular dynamics insight of interaction between the functionalized-carbon nanotube and cancerous cell membrane in doxorubicin delivery, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 230 (2023) 107332.
- [7] A. Torrik, S. Zaerin, M. Zarif, Doxorubicin and Imatinib co-drug delivery using non-covalently functionalized carbon nanotube: Molecular dynamics study, *Journal of Molecular Liquids*, 362 (2022) 119789.
- [8] S. Kavyani, M. Dadvar, H. Modarress, S. Amjad-Iranagh, Molecular perspective mechanism for drug loading on carbon nanotube-dendrimer: A coarse-grained molecular dynamics study, *The Journal of Physical Chemistry B*, 122 (2018) 7956-69.
- [9] S.Z. Mousavi, S. Amjad-Iranagh, Y. Nademi, H. Modarress, Carbon nanotube-encapsulated drug penetration through the cell membrane: An investigation based on steered molecular dynamics simulation, *The Journal of Membrane Biology*, 246 (2013) 697-704.
- [10] F. Razmimanesh, S. Amjad-Iranagh, H. Modarress, Molecular dynamics simulation study of chitosan and gemcitabine as a drug delivery system, *Journal of Molecular Modeling*, 21 (2015) 165.
- [11] W.M. Gelbart, A. Ben-Shaul, D. Roux, *Micelles, membranes, microemulsions, and monolayers*, Springer Science & Business Media, (2012).
- [12] N.I. Jacob, N. Israelachvili, *Intermolecular and surface forces*, San Diego: Academic, (1992).
- [13] I. Hamley, *Nanoshells and nanotubes from block copolymers*. *Soft matter.*, 1 (2005) 36-43.
- [14] J.N. Israelachvili, D.J. Mitchell, B.W. Ninham, Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers, *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics*, 72 (1976) 1525-68.
- [15] E. Ritter, D. Yordanova, T. Gerlach, I. Smirnova, S. Jakobtorweihen, Molecular dynamics simulations of various micelles to predict micelle water partition equilibria with COSMOmic: Influence of micelle size and structure. *Fluid Phase Equilibria*, 422 (2016) 43-55.
- [16] C. Tanford, Micelle shape and size, *The Journal of Physical Chemistry*, 76 (1972) 3020-4.

- (caprolactone)-block-monomethoxyl-poly (ethylene glycol) as a potential gene delivery vector, *Macromolecular rapid communications*, 31 (2010) 1509-15.
- [42] C. Sikorska, N. Gaston, Modified Lennard-Jones potentials for nanoscale atoms, *Journal of Computational Chemistry*, 41 (2020) 1985-2000.
- [43] S.J. Marrink, H.J. Risselada, S. Yefimov, D.P. Tieleman, A.H. De Vries. The MARTINI force field: coarse grained model for biomolecular simulations, *The journal of physical chemistry B*, 111 (2007) 7812-24.
- [44] S.M.E. Kamrani, F. Hadizadeh, A coarse-grain MD (molecular dynamic) simulation of PCL-PEG and PLA-PEG aggregation as a computational model for prediction of the drug-loading efficacy of doxorubicin, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 37 (2019) 4215-4221.
- [45] L. Liu L, M. Zheng, D. Librizzi, T. Renette, O.M. Merkel, T. Kissel, Efficient and tumor targeted siRNA delivery by polyethylenimine-graft-polycaprolactone-block-poly (ethylene glycol)-folate (PEI-PCL-PEG-Fol), *Molecular pharmaceutics*, 13 (2016) 134-43.
- linked nanoparticles using click chemistry, *Chemistry of materials*, 17 (2005) 5976-88.
- [30] M.S. Verma, S. Liu, Y.Y. Chen, A. Meerasa, F.X. Gu, Size-tunable nanoparticles composed of dextran-b-poly (D, L-lactide) for drug delivery applications, *Nano Research*, 5 (2012) 49-61.
- [31] Y. Ikada, H. Tsuji, Biodegradable polyesters for medical and ecological applications, *Macromolecular rapid communications*, 21 (2000) 117-32.
- [32] M. Bhendale, J.K. Singh, Molecular insights on morphology, composition, and stability of mixed micelles formed by ionic surfactant and nonionic block copolymer in water using coarse-grained molecular dynamics simulations, *Langmuir*, 39 (2023) 5031-40.
- [33] T. Duran, A. Costa, A. Gupta, X. Xu, H. Zhang, D. Burgess, et al, Coarse-grained molecular dynamics simulations of paclitaxel-loaded polymeric micelles, *Molecular Pharmaceutics*, 19 (2022) 1117-34.
- [34] L. Kumar, A. Horechyy, J. Paturej, B. Nandan, J. S. Klos, J-U. Sommer, et al, Encapsulation of nanoparticles into preformed block copolymer micelles driven by competitive solvation: Experimental studies and molecular dynamic simulations, *Macromolecules*, 55 (2022) 9612-26.
- [35] A.S. Raman, J. Pajak, Y. Chiew, Interaction of PCL based self-assembled nano-polymeric micelles with model lipid bilayers using coarse-grained molecular dynamics simulations, *Chemical physics letters*, 712 (2018) 712:1-6.
- [36] M.S. Sadeghi, M.R. Moghbeli, W.A. Goddard, Self-assembly mechanism of PEG-b-PCL and PEG-b-PBO-b-PCL amphiphilic copolymer micelles in aqueous solution from coarse grain modeling, *Journal of Polymer Science*, 59 (2021) 614-26.
- [37] T. Endres, M. Zheng, Ae. Kılıç, A. Turowska, M. Beck-Broichsitter, H. Renz, et al, Amphiphilic biodegradable PEG-PCL-PEI triblock copolymers for FRET-capable in vitro and in vivo delivery of siRNA and quantum dots, *Molecular pharmaceutics*, 11 (2014) 1273-81.
- [38] T.K. Endres, M. Beck-Broichsitter, O. Samsonova, T. Renette, T.H. Kissel, Self-assembled biodegradable amphiphilic PEG-PCL-IPEI triblock copolymers at the borderline between micelles and nanoparticles designed for drug and gene delivery, *Biomaterials*, 32 (2011) 7721-31.
- [39] C-Q. Mao, J-Z. Du, T-M. Sun, Y-D. Yao, P-Z. Zhang, E-W. Song, et al, A biodegradable amphiphilic and cationic triblock copolymer for the delivery of siRNA targeting the acid ceramidase gene for cancer therapy, *Biomaterials*, 32 (2011) 3124-33.
- [40] V.C.F. Mosqueira, P. Legrand, R. Gref, B. Heurtault, M. Appel, G. Barratt, Interactions between a macrophage cell line (J774A1) and surface-modified poly (D, L-lactide) nanocapsules bearing poly (ethylene glycol), *Journal of drug targeting*, 7 (1999) 65-78.
- [41] Y. Liu, T. Steele, T. Kissel, Degradation of hyper-branched poly (ethylenimine)-graft-poly