

二氧化碳/环氧丙烷/ γ -丁内酯三元共聚物结构与载药性能的分子模拟^{*}

卢凌彬^{1,2} 黄可龙^{1**}

(¹ 中南大学化学化工学院 长沙 410083)

(² 海南大学理工学院材料系 国家教育部热带生物资源重点实验室 海口 570228)

摘 要 基于 Compass 力场,利用 Materials Studio 工作站对二氧化碳/环氧丙烷/ γ -丁内酯三元共聚物(PPCG)分子的微观结构与宏观性质间的关系进行了分子模拟研究.通过模拟可知,PPCG 分子链为柔性线形分子,易水解的碳酸酯和羧酸酯基团分布于 PPCG 单元的外部,并且 PPCG 单元中存在微相分离结构.通过对 PPCG 与药物分子咖啡因相互作用的分子模拟和计算,进一步了解咖啡因分子是选择性地分布到 CO₂ 结构单元的区域中,而在 GBL 区域无分布.因此可利用 PPCG 的微相分离结构实现药物分子的自组装,这一研究结果对此类载体中药物分子的自组装行为研究奠定了理论基础.模拟研究结果不仅与实验结论相符合,为分子微观结构与宏观性质间的关系提供了清晰的阐述,而且为进一步探讨载体与药物分子间的相互作用奠定了理论基础.

关键词 二氧化碳/环氧丙烷/ γ -丁内酯三元共聚物,分子模拟,结构与性能

药物在聚合物载体中的位置受到多方面的影响,如聚合物的微相结构、药物与单体的相容性、以及药物在聚合物中的可溶性等等,而微相结构对药物的传输与控释起着关键作用^[1].因此研究药物与载体之间的相互作用,对于深入了解载药微球的释药特征,更好地达到药物可控释放的目的是至关重要的.而分子模拟是理解和探索材料结构和功能关系的有效工具,可以揭示物质的宏观性质与其组成分子的微观结构之间的关系,为建立和改进各种描述实际现象的理论或模型提供必要且可行的依据.分子模拟计算与理论分析和实验测定已成为现代科学研究的 3 种主要方法^[2,3].

本文利用分子模拟软件 Materials Studio 3.0 工作站,以先前研究中获得的二氧化碳、环氧丙烷与 γ -丁内酯的三元无规共聚物——二氧化碳/环氧丙烷/ γ -丁内酯三元共聚物(PPCG)为研究对象,在一系列实验研究基础上,对其分子结构进行模拟,以此为基础对其进行结构、降解性能和载药特性的分析,从而从微观角度获得对 PPCG 结构与性能之间关系的深入了解.在实验成功负载咖啡因(cafeine)药物的前提下^[4],为了进一步探讨作为药物载体 PPCG 的载药特性,以及药物分子与

载体之间的相互作用,选取咖啡因作为药物分子模型,与作为载体的 PPCG 共聚物共同进行载药模拟和分析.并在此基础上对其进行载药特性分析,从而从微观角度获得对 PPCG 结构与载药性能之间关系的深入了解.

1 模拟原理与方法

采用分子模拟计算软件 Materials Studio 工作站中的 Discover 和 Amorphous Cell 模块进行聚合物结构和性能的模拟和分析计算.该工作站允许对复杂的无定型系统建立有代表性的模型,并对主要性质进行预测.通过观察体系结构和性质之间的关系,可以对分子的一些重要性质有更深入的了解.模拟过程中分子力学(MM)和分子动力学(MD)所用的研究力场为对高分子体系描述较为全面的 Compass 力场.该力场是一个支持对凝聚态材料进行原子水平模拟的力场,是由凝聚态性质以及孤立分子的各种从头算和经验数据等参数化并验证的从头算力场.它可在很大的温度、压力范围内精确地预测出孤立体系或凝聚态体系中各种分子的结构、构象、振动以及热物理性质.

利用 Theodorou 和 Suter 的方法^[5,6]通过周期性边界条件以及最小映像法^[7]建立无定型聚合物

^{*} 2006-09-26 收稿,2007-03-09 修稿;^{**} 通讯联系人,E-mail: huangkelong@yahoo.com.cn

模型,利用 X 射线衍射图谱和玻璃态转变温度进行模型的验证.为了减少达到平衡所需的模拟时间,得到计算性质有效的统计平均,首先建立低于实验密度的数个不同模拟单元,然后选择最终优化后能量最小的几个单元作为下一步研究的对象.以此为基础,在较高温度(370 K)时对所选择的无定型单元进行循环 MM 和 MD 处理,并反复进行 5~10 次,使体系在这样的反复高温处理过程中经历多次高温松弛,以及能量最小化处理,使得其空间结构逐渐达到最优状态^[8].对每次循环后的体系进行内聚能密度的计算,当内聚能密度不再增加而且稳定在一定范围内时,改变体系的密度值为与实验密度相同的值,并回复到实验温度 298 K,再次进行 MM 和 MD 的循环处理,用同样的方法计算和分析内聚能密度,直至体系达到稳定状态,此时即可获得优化的、稳定的体系模型.在获得合理的、正确的体系模型基础上,对 PPCG 进行结构和性质上的分析,以及对 PPCG 载咖啡因(PPCG-caffeine)体系进行结构和性质的分析,并对 PPCG 与咖啡因药物分子之间的相互作用进行研究.

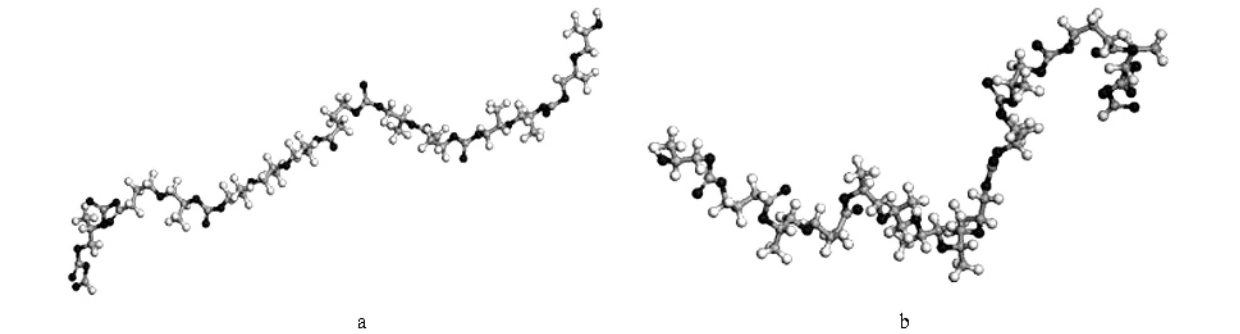


Fig. 2 3D models of primal (a) and optimized (b) PPCG molecular chain in length 20
Grey :carbon atom ; White :hydrogen atom ; Black :oxygen atom

Table 1 Energy distribution and value of optimized PPCG molecular chain

Total potential energy (kJ/mol)				Total nonbond (kJ/mol)			
- 1573.548				- 116.517			
Electrostatic - 1272.69	vdW repulsive 971.83	vdW dispersive - 864.31	Hydrogen bond 0.00	Angle 288.59	Bond 32.45	Torsion - 618.51	Out-of-plane 2.39

vdW :van der Waals

对图 2(a)所示结构进行多次 MM 和 MD 循环优化,获得图 2(b)中所示的稳定的 PPCG 结构单元空间结构.该体系的能量分布和大小见表 1.从表 1 可知,PPCG 分子不存在分子内部氢键,PPCG 分子链伸展性好,具有较好的灵活性和柔性.这一结果与实验观察到的产物相符.

2 结果与分析

2.1 PPCG 分子结构模拟

2.1.1 PPCG 结构单元的构建 对环氧丙烷(PO)、 γ -丁内酯(GBL)、二氧化碳(CO₂)3 种单体摩尔比为 48:36:16 的二氧化碳/环氧丙烷/ γ -丁内酯三元共聚物(PPCG)进行计算机模拟. PO、GBL 以及 CO₂ 分子的三维空间结构如图 1 所示.

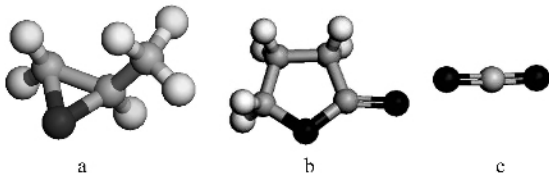


Fig. 1 3D models of propylene oxide (a), γ -butyrolactone (b) and carbon dioxide (c) molecular structures

采用 MS 工作站建立如图 2 所示的 PPCG 分子的无规共聚物链段,链段长度为 20. 分子链中除 C—C 链外,主要官能团为碳酸酯和羧酸酯,另外还存在部分的环氧丙烷和 γ -丁内酯共聚或均聚产生的醚键.这一结构模型特征与之前工作中通过实验获得的结论相一致^[9,10].

利用优化后的 PPCG 分子模型,组成 PPCG 单元,并对其进行多次 MM 和 MD 处理,最终得到优化稳定后的 PPCG 单元(图 3).此时内聚能密度已增至稳定值 12242.68 J/cm³,获得稳定且优化的 PPCG 单元模型.

2.1.2 PPCG 分子模拟结构的验证 在已建立

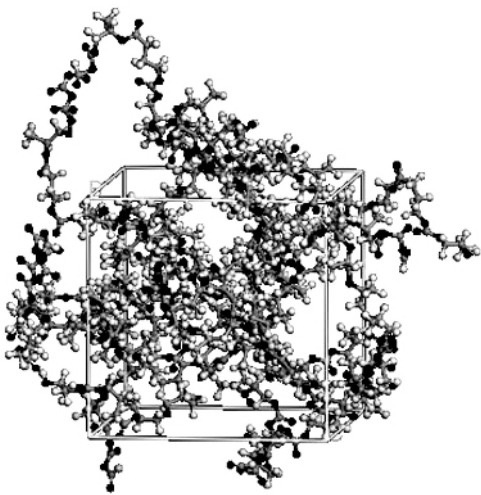


Fig. 3 3D structural model of the PPCG cell
Grey : carbon atom ; White : hydrogen atom ; Black : oxygen atom

的 PPCG 分子模型基础上进行 X 射线衍射图谱和玻璃化转变温度 T_g 的计算,并将之与实验值进行比较,以验证模型的正确性.

优化后的 PPCG 单元进行 X 射线衍射计算得到如图 4 所示的 XRD 图谱.实测的 PPCG 的 XRD 谱图的峰形和主要出峰位置与计算得到的 PPCG 的 XRD 谱图很接近, 2θ 值分别为 20.26° 和 24° .由于真实样品的复杂性(聚合物分子量的不统一、无定型聚合物分子结构的多样性等原因)造成了这一偏差,但这一偏差还是可以接受的,允许的.

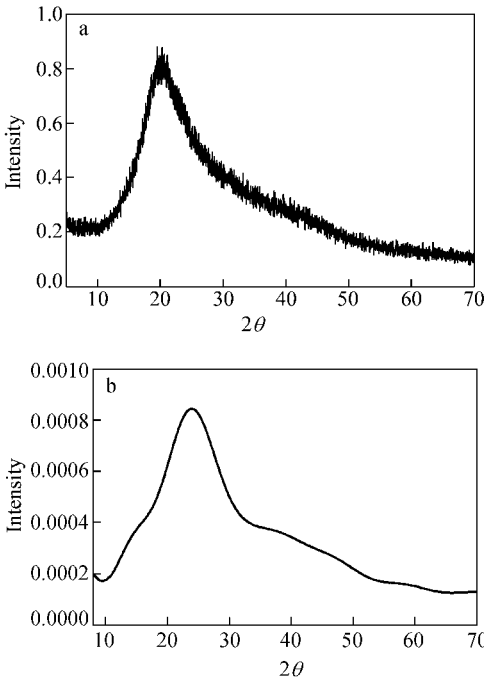


Fig. 4 Experimental (a) and calculated (b) XRD spectra

在 298 K 下得到平衡结构后,将体系升高到比玻璃态转变温度 T_g 的实验值 30.4°C 高 100°C 左右的温度(取 400 K),然后逐步冷却到 200 K,这样便可得到一系列体系比体积随温度的变化(如图 5 所示).图 5 中两条直线的交点即为体系的 $T_g = 307\text{ K}$,与实验值 303 K 很接近.

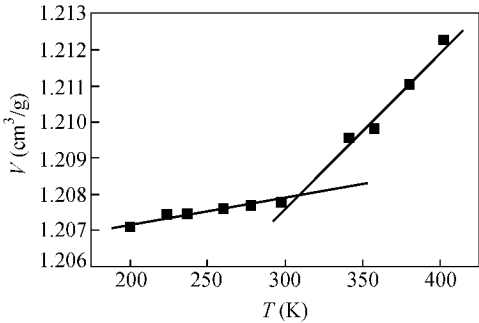


Fig. 5 Relation curve between specific volume and temperature of PPCG unit model

因此可以确定,通过计算机模拟得到的 PPCG 单元模型符合实验体系的实际情况.

2.1.3 浓度分布函数 为了进一步了解 PPCG 的结构特征,对 PPCG 单元模型中 3 种结构单元的分布浓度进行分析,研究 3 种结构单元在聚合物中的分布状态.分别选取 PO 上的甲基、包含 CO_2 的碳酸基团,以及 GBL 中的 C4 链为考查点,得到如图 6 所示的 PO、 CO_2 和 GBL 的浓度分布图.从图中可观察到分布在 PPCG 单元最外部的主要为 CO_2 单元,其次为 GBL 单元,而 PO 单元分布在最内部.GBL 和 CO_2 是提供聚合物 PPCG 降解基团的两种结构单元,它们分布在无定型 PPCG 单元的最外部,可以与外部介质充分接触,从而使聚合物 PPCG 获得良好的降解性能.先前的实验研究也已证实含 GBL 单元的 PPCG 比仅为 PO 与 CO_2 聚合而得的聚碳酸亚丙酯(PPC)拥有更强的水解性能^[9,10].

2.1.4 对相互关联函数 利用对相互关联函数(pair correlation function, PCF)^[11,12]对 PPCG 的共聚体系 PO- CO_2 -GBL 进行考察. PCF 的物理意义是,离某个粒子中心一定距离的位置上出现另一个粒子中心的概率. PCF 是对体系微观结构的直接反映.通过 PCF 可以了解体系中各种原子、结构单元或链段间的位置关系,从而进一步判断体系的结构特征.在共聚体系中,各结构单元考察点的选择与浓度分布函数的选择一致,分别计算

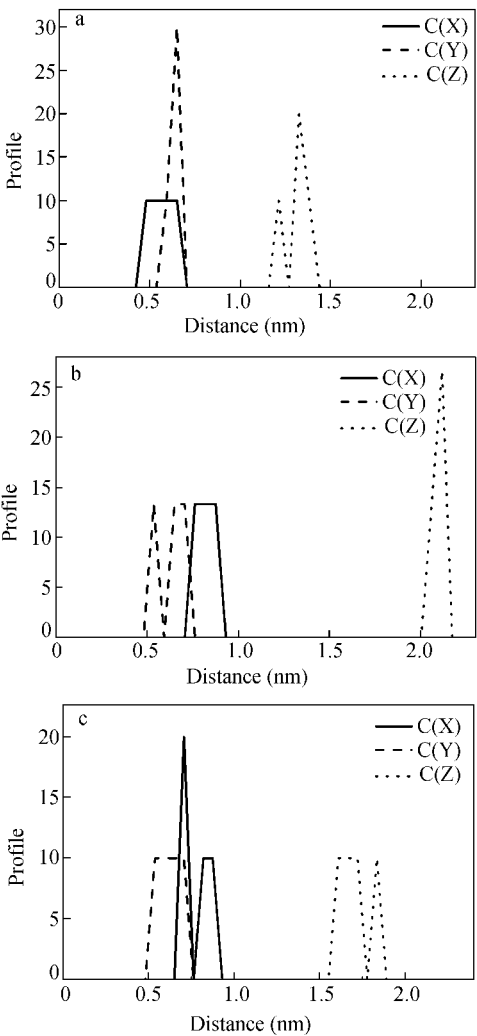


Fig. 6 Concentration distribution function of PO (a), CO₂ (b) and GBL (c) in PPCG unit

PO-PO、PO-CO₂、PO-GBL、CO₂-CO₂、CO₂-GBL 和 GBL-GBL 的 PCF,结果分别如图 7、8 和 9 所示,其中(b)图为(a)图的局部放大图.

从图 7(a)中可以看到在 0.2 nm 以前 PO 周围主要出现 PO,0.25 nm 之前 CO₂ 周围主要出现 CO₂.但是从图 7(b)中观察到 0.7~1.0 nm 的范围内 PO 周围出现 CO₂ 的几率超过出现 PO 的几率,且在 0.77 nm 处几率最大.从图 8(a)中同样可以看出在 0.2 nm 以前 PO 周围主要出现 PO,另外在 0.3 nm 之前 GBL 周围主要出现 GBL 而从图 8(b)中可以观察到从 0.28 nm 开始 PO 周围出现 GBL 的几率增大,在 0.3~0.65 nm 的范围内出现 GBL 的几率超过出现 PO 的几率.

图 9(a)与图 7(a)和 8(a)类似,在 0.3 nm 之前 GBL 周围主要出现 GBL,0.25 nm 之前 CO₂ 周

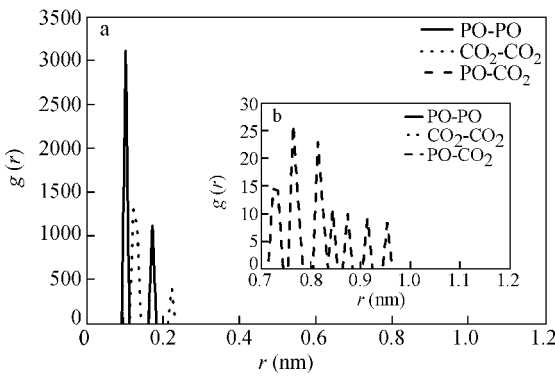


Fig. 7 PCF of PO and CO₂

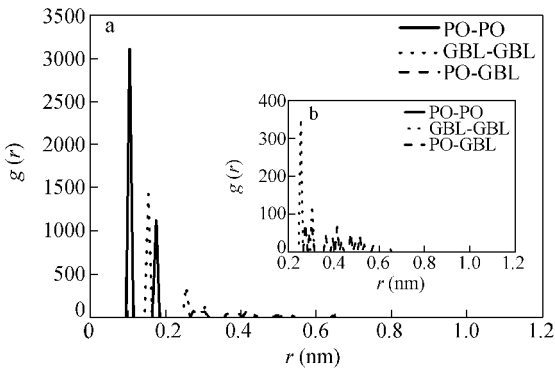


Fig. 8 PCF of PO and GBL

围主要出现 CO₂.从图 9(b)中可观察到 0.2~0.6 nm 范围内 GBL 周围出现 CO₂ 的几率增大,在 0.24 nm 处几率最大,在 0.32 nm 之后为主要几率.

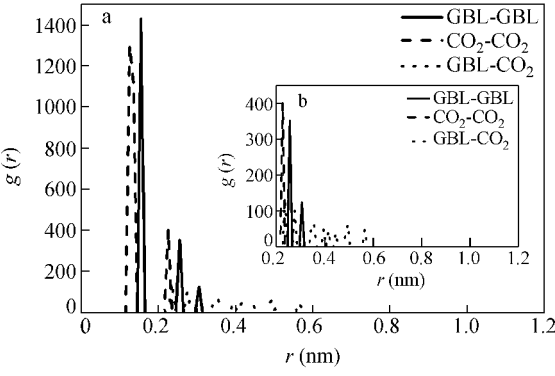


Fig. 9 PCF of GBL and CO₂

根据上述分析可知,在近距离处即小于 0.3 nm 时,三元共聚体系中主要的结构为 PO 的均聚单元,其次是 GBL 的均聚单元、再次为 CO₂ 的均聚单元,而最次的结构为 3 种单体的共聚单元.但是当 r 大于 0.3 nm 之后,在 0.3~0.6 nm 的宽范

围内出现三元共聚的可能大大提高,三元共聚结构成为体系的主要结构. PO 与 CO₂ 的共聚结构出现在最远处 0.7~1.0 nm,而且在 0.77 nm 处出现最大几率,但是其几率仍远小于其它共聚形成的几率.因此可以判断,PPCG 的共聚体系 PO-CO₂-GBL 为比较均匀的混合,但是在局部上存在结构单元的聚集状态,尤其是以 PO 结构单元的聚集为主,因此 PPCG 单元具有微相分离的结构特征.

Shen 等的研究表明^[13],聚酸酐类药物控释体系在一定条件下可出现微相分离,并且由于形成共聚物的两种单体性质有较大差异,对不同的药物可选择性地分配到特定的微相区,从而有可能开发一个载体同时输送两种不同药物的新型控释技术.因此具有微相分离性质的共聚物有着重要的研究意义和价值.由此可知,作为一种新型高分子化合物,PPCG 将在药物控释载体领域中有着重要的研究价值和发展潜力.

2.2 PPCG-caffeine 载药体系的分子模拟

咖啡因的分子结构如图 10 所示,并构建了如图 11 所示的平衡稳定的 PPCG-caffeine51 和 PPCG-caffeine12 体系,其中 PPCG 与咖啡因分子数之分别为 5:1 和 1:2.

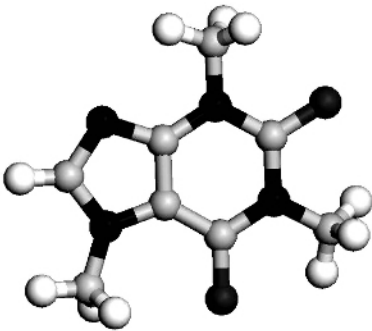


Fig. 10 3D model of caffeine molecule
Grey : carbon atom ; White : hydrogen atom ; Black : oxygen atom ; Leaden : nitrogen atom

对咖啡因与 PPCG 体系的相互作用以考察 PCF 和浓度分布曲线为主.选取整个咖啡因分子为一个考察点,整个 PPCG 分子链为一个考察点,各结构单元考察点的选择与浓度分布函数的选择一致,分别计算和分析 PPCG 分子、PO、CO₂ 和 GBL 单元与咖啡因分子之间的 PCF 以及咖啡因分子在 PPCG 中的浓度分布曲线.

首先对咖啡因分子与 PPCG 分子的 PCF 进行计算和分析,得到如图 12 和 13 所示的 PCF 函数图,其中(b)图为(a)图的局部放大图.

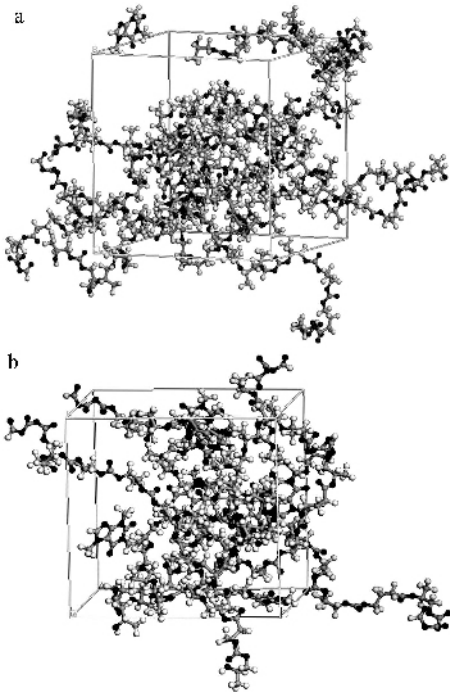


Fig. 11 3D models of PPCG-caffeine51 (a) and PPCG-caffeine12 (b)
Grey : carbon atom ; White : hydrogen atom ; Black : oxygen atom ; Leaden : nitrogen atom

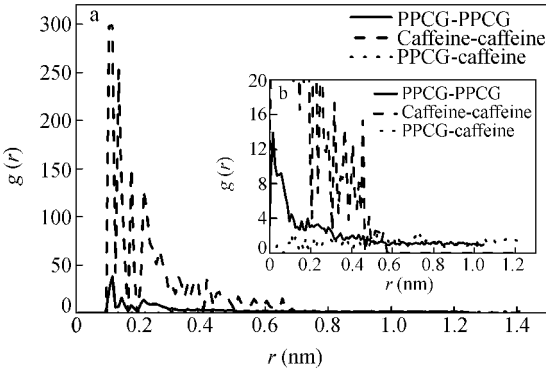


Fig. 12 PCF between PPCG and caffeine in PPCG-caffeine51 system

从图 12 和 13 可以看到,无论体系中咖啡因浓度是高是低,在小于 0.7 nm 的范围内咖啡因分子周围出现咖啡因分子的几率远远高于出现 PPCG 的几率.距离大于 0.8 nm 后,不再存在单纯的咖啡因分子之间的相互作用,而主要表现出 PPCG 与 PPCG 或咖啡因的相互作用.在低咖啡因含量体系中发现,PPCG 周围出现咖啡因分子的几率要大于出现 PPCG 的几率,亦即 PPCG 与咖啡因分子的相互作用大于 PPCG 与 PPCG 的相互作用.而在高咖啡因含量的体系中,PPCG 周围出现咖啡

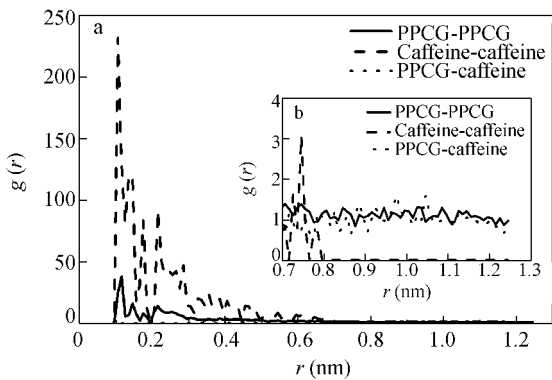


Fig. 13 PCF between PPCG and caffeine in PPCG-caffeine12 system

因分子与 PPCG 的几率基本相同,也就是说两种相互作用的大小基本相同.因此可以推断,在高浓度体系中咖啡因的分散程度要大于低浓度体系.从咖啡因分子的浓度分布曲线图 14 中也可观察到在低浓度体系中咖啡因的分布较高浓度体系中咖啡因的分布更为集中.

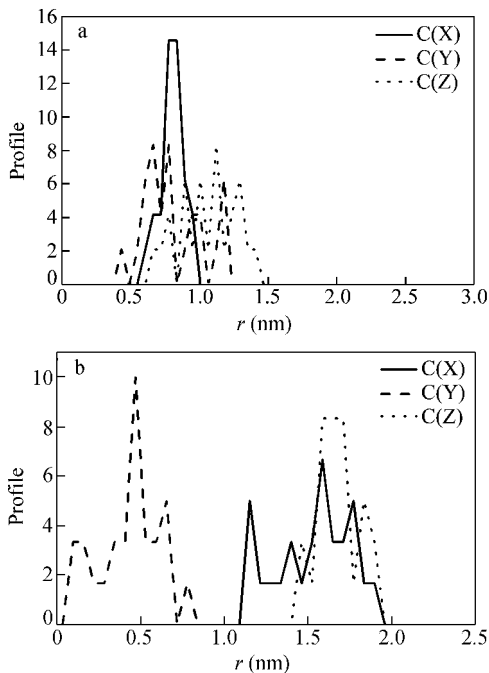


Fig. 14 CDF of caffeine in PPCG-caffeine51 (a) and PPCG-caffeine12 (b) respectively

以高浓度体系为对象(即 PPCG 与咖啡因分子比为 1:2),计算咖啡因与 PPCG 中各结构单元的 PCF,分别如图 15、16 和 17 所示,其中(b)图为(a)图的局部放大图.从图中可以观察到,在 1.15 ~ 1.25 nm 范围里出现了 3 个 PO-caffeine 的作用峰,最大峰值为 1.7 而在 0.8 ~ 1.25 nm 范围内出

现了许多 CO_2 -caffeine 的作用峰,最大峰值为 5.2.因此, CO_2 -caffeine 作用峰要强于 PO-caffeine 作用峰,咖啡因出现在 CO_2 周围的几率要远大于出现在 PO 周围的几率.另外,在 GBL 与咖啡因的 PCF 函数图上没有观察到明显的 GBL-caffeine 峰.

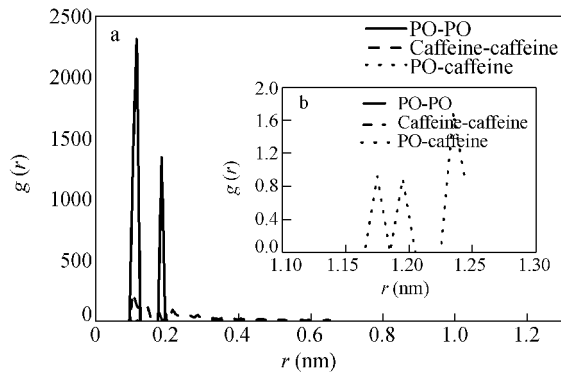


Fig. 15 PCF of PO and caffeine

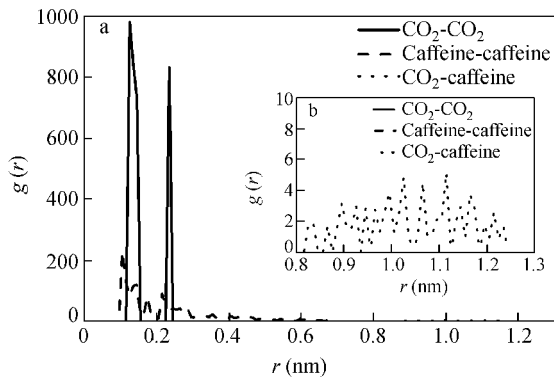


Fig. 16 PCF of CO_2 and caffeine

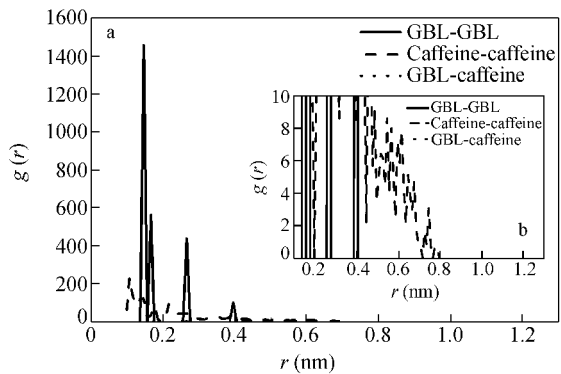


Fig. 17 PCF of GBL and caffeine

因此可以确定,分布在 PPCG 中的咖啡因分子主要与 CO_2 结构单元部分相互作用,同时有部分咖啡因与 PO 结构单元部分发生作用,但咖啡因分子与 GBL 结构单元部分没有明显的相互作用

用.可以这样解释,加入药物分子后,由前面分析所证实的 PPCG 存在部分单体的聚集(即微相分离结构),PO 在体系中为富相,所以必然会有部分 PO 出现 CO_2 聚集的位置上,而在 CO_2 聚集的局部中 PO 则为贫相,在这个局部中,少量 PO 结构单元镶嵌在富含 CO_2 的体系中,而在咖啡因周围有少量分布,从而导致在 CO_2 与咖啡因相互作用的位置上有少量且较弱的 PO-caffeine 作用峰出现.

根据上述分析可知,药物分子咖啡因在 PPCG 载体中主要聚集在 CO_2 结构单元周围,PO 周围仅有少量咖啡因聚集,而 GBL 周围基本无咖啡因分子存在.因此,咖啡因是选择性地分配到 PPCG 单元中的 CO_2 结构单元聚集区中.因此,在没有咖啡因的 GBL 结构单元区域可以考虑进一步附载第二种药物分子,从而实现同种载体上不同药物的分区附载,即实现同一载体同时输送两种不同的药物,为药物控释体系的研究提供新的发展方向^[13].

综上所述,在实验研究基础上,通过模拟软件

“Materials Studio”对新型高分子化合物二氧化碳/环氧丙烷/ γ -丁内酯三元共聚物的分子结构模拟,对其结构、降解性能和载药特性进行了深入分析.通过模拟分析可知,PPCG 分子链为柔性线形分子,易水解的碳酸酯和羧酸酯基团分布于 PPCG 单元的外部,使聚合物 PPCG 获得良好的降解性能.PPCG 的共聚体系 PO- CO_2 -GBL 为比较均匀的混合,但是在局部上存在结构单元的聚集状态,尤其是以 PO 结构单元的聚集为主,因此 PPCG 单元具有微相分离的结构特征.利用这一特性,咖啡因分子选择性地分布到 CO_2 结构单元的聚集区域中,而在 GBL 区域无分布.因此有望利用 PPCG 的微相分离结构实现药物分子的自组装和多种药物的同步附载^[14].这一研究结果为此类载体中药物分子的自组装行为研究提供了理论基础,而且模拟研究结果不仅与实验结论相符合,为高分子微观结构与宏观性质间的关系提供了清晰的阐述,而且为进一步探讨载体与药物分子间的相互作用提供了理论基础.

REFERENCES

- 1 Shen E, Kipper M J, Dziadul B, Lim M K, Narasimhan B. *Journal of Controlled Release*, 2002, 82(1): 115 ~ 125
- 2 Wang Wenchuan(汪文川). *Molecular Simulation——from Arithmetic to Application(分子模拟——从算法到应用)*. Beijing(北京): Chemistry Industry Press(化学工业出版社), 1996. 80 ~ 86
- 3 Kohji T. *Chinese Journal of Polymer Science*, 2007, 25(1): 73 ~ 82
- 4 Lu Lingbin(卢凌彬), Huang Kelong(黄可龙), Xiao Han(肖寒). *Chemistry Bulletin(化学通报)*, 2006, 69(2): 104 ~ 108
- 5 Theodorou D N, Suter U W. *Macromolecules*, 1985, 18(7): 1467 ~ 1478
- 6 Theodorou D N, Suter U W. *Macromolecules*, 1986, 19(1): 139 ~ 154
- 7 Allen M P, Tildesley D J. *Computer Simulation of Liquids*. Oxford: Oxford University Press, 1987. 76 ~ 85
- 8 Liao Qi(廖琦), Jin Xigao(金熹高). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 1999, (4): 404 ~ 409
- 9 Lu L B, Huang K L. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2005, 43(12): 2468 ~ 2475
- 10 Lu L B, Huang K L. *Polym Int*, 2005, 54(6): 870 ~ 874
- 11 Allen M P, Tildesley D J. *Computer Simulations of Liquids*. Oxford: Clarendon Press, 1987. 109 ~ 118
- 12 Frenkel D, Smit B. *Understanding Molecular Simulation*, 2nd Ed. Washington: Academic Press, 2001. 115 ~ 120
- 13 Shen E, Pizczek R, Dziadul B, Narasimhan B. *Biomaterials*, 2001, 22(3): 201 ~ 210
- 14 Wu Hongmei(吴红枚), Wei Gaoyuan(魏高原). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2004, (2): 201 ~ 207

MOLECULAR SIMULATION OF STRUCTURE AND DRUG-LOADING PROPERTIES OF CARBON DIOXIDE/PROPYLENE OXIDE/ γ -BUTYROLACTONE TRICOPOLYMER

LU Lingbin^{1,2}, HUANG Kelong¹

(¹ School of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083)

(² Department of Material, Science and Engineering Institute, Hainan University,

Key Laboratory of Tropical Biology Resource of Ministry of Education, Haikou 570228)

Abstract Based on the Compass force field, the relationship between microstructure and macro-properties of carbon dioxide/propylene oxide/ γ -butyrolactone tricopolymer (PPCG) was investigated by the 'Materials Studio' simulation successfully. The results of simulation show that the molecular chains of PPCG are of flexible. Degradable carbonic and carboxylic ester groups were distributed outside the PPCG cell. Furthermore the structure of micro-phase separation was observed in PPCG cell. The reciprocity between PPCG and caffeine molecule was also simulated and calculated. It was found that the caffeine molecule was selectively distributed in CO₂ habitat, but never in γ -butyrolactone (GBL) habitat. So the structure of micro-phase separation of PPCG can be applied in achieving the self-assembly of drug molecules, and the conclusion offers a theoretical base for the self-assemble behavior of drug molecule in this kind polymer carrier. The results of molecular simulation not only verified the experimental conclusions, but also showed a clear description about the relationships between molecular structure and macroscopic properties of PPCG. Moreover, it offered the theoretical base for further studying the reciprocity between carriers and drug molecules.

Key words Carbon dioxide/propylene oxide/ γ -butyrolactone tricopolymer, Molecular simulation, Structure and properties