

واژه‌های کلیدی:

پلیمر
پلی کاپرولاکتون
شبیه‌سازی دینامیک
مولکولی
درجه‌ی پلیمری شدن
خواص فیزیکی

شبیه‌سازی مولکولی خواص فیزیکی پلی کاپرولاکتون

هما عیسی‌وند^۱، محمود رحمتی^{۱*}، داریوش افضلی^۲، سینا مدیری^۱

۱ کرمان، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته کرمان، گروه مهندسی شیمی

۲ کرمان، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته کرمان، گروه نانوفناوری

چکیده ...

پلی کاپرولاکتون (PCL)، پلیمری آب‌گریز و نیمه‌بلوری است که با افزایش وزن مولکولی، بلورینگی آن کاهش می‌یابد. ویژگی‌هایی نظیر حلالیت خوب PCL، نقطه‌ی ذوب پایین (۵۹-۶۴ درجه سانتی‌گراد) و نیز زیست‌سازگاری بسیار عالی آن، سبب شده تا تحقیقات گسترده‌ای در مورد کاربرد بالقوه‌ی آن در زمینه‌ی پزشکی به وجود آید. درجه‌ی پلیمری شدن یکی از عوامل مؤثر بر خواص فیزیکی و عملکردی زنجیره‌های پلیمری است که مورد توجه پژوهشگران و صنعتگران است. بنابراین در این مطالعه به بررسی خواص فیزیکی و ترمودینامیکی پلی کاپرولاکتون (PCL) به روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در دما و فشار محیط پرداخته و برای تفسیر نتایج حاصل، از آزمون‌هایی همچون MSD و RDF استفاده شده است. به‌علاوه اثر درجه‌ی پلیمری شدن از ۵-۸۰ بر خواص فیزیکی نظیر چگالی، عامل حلالیت، ضریب خود نفوذی، حجم آزاد و غیره بررسی شد. مقایسه نتایج حاصل از شبیه‌سازی با داده‌های آزمایشگاهی موجود نشان داد هم‌خوانی خوب و قابل‌قبولی با یکدیگر دارند. نتایج نشان می‌دهد که افزایش درجه‌ی پلیمری شدن موجب کاهش عامل حلالیت می‌شود و از درجه‌ی پلیمری شدن ۲۰ به بعد تغییرات چندانی در عامل حلالیت PCL مشاهده نمی‌شود و مقدار حجم آزاد (FFV) تغییر چندانی نمی‌کند و مقدار آن به ۱۴/۵ درصد نزدیک است. همچنین نتایج نشان می‌دهند که با افزایش درجه‌ی پلیمری شدن، تمایل زنجیره‌های پلیمری برای قرار گرفتن در کنار یکدیگر کاهش می‌یابد اما افزایش درجه‌ی پلیمری شدن به ۸۰، افزایش تمایل زنجیره‌های پلیمری را به همراه خواهد داشت.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

en.rahmati@gmail.com

۱ مقدمه

پلیمرها، بزرگ‌ترین گروه مواد زیستی هستند که به دلیل خواص منحصر به فردشان از جمله گرانبروی، انعطاف‌پذیری و دوام مکانیکی برای برنامه‌های کاربردی مختلف مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱]. در حال حاضر اهمیت تجاری این پلیمرها، به دلیل زیست‌سازگاری و زیست‌تجزیه‌پذیری بسیار خوب و مفیدشان، در حال افزایش است. تجزیه زیستی معمولاً توسط آنزیم‌ها انجام شده، ممکن است شامل آب‌کافت و اکسایش باشد. پلیمرهای زیستی (که در مهندسی بافت، جایگزین ارتوپدی و مهندسی داربست است) به علت تجزیه آن‌ها نسبت به اسیدها و سایر اجزای تشکیل دهنده که می‌توانند داخل بدن انسان هضم یا از بین بروند، تأثیری جدی در این فرآیند دارند. با این حال، ساده‌سازی خواص مکانیکی، شیمیایی و حرارتی در طی استخراج، سنتز و یا اصلاح آن‌ها، مزیتی اضافه است [۲].

در حال حاضر پلیمرها در زمینه‌های مختلف از قبیل سامانه‌های دارورسانی، ساخت داربست در مهندسی بافت، کاشتنی‌های پزشکی، بافت‌های و اندام‌های مصنوعی، چشم پزشکی، اصلاح استخوان و بخیه، لوازم آرایشی، عکاسی، صنایع غذایی و آشامیدنی و ... کاربرد پیدا کرده‌اند [۳]. مواد زیست‌تخریب‌پذیر طبیعی، پیشینه‌ی دیرینه‌ای در پزشکی دارند؛ بیش از ۳۰۰ سال پیش، مصریان باستان از الیاف گیاهی، مو، تاندون‌ها و الیاف پشمی به عنوان مواد بخیه استفاده می‌شود. به مرور زمان، نیاز به توسعه‌ی بخیه‌های ایمن زیست‌تخریب‌پذیر و بهبود اتصالاتی (پیوندهایی) که به طور معمول استفاده شده، منجر به تحقیقات روی پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر مصنوعی شد [۳].

پلی کاپرولاکتون (Poly(Caprolactone)) (PCL)، پلیمری آب‌گریز و نیمه‌بلوری است که با افزایش وزن مولکولی، بلورینگی آن کاهش می‌یابد. ویژگی‌هایی نظیر حلالیت خوب PCL، نقطه‌ی ذوب پایین (۵۹-۶۴ درجه سانتی‌گراد) و نیز زیست‌سازگاری بسیار عالی آن، سبب شده تا تحقیقات گسترده‌ای در مورد کاربرد بالقوه‌ی آن در زمینه‌ی پزشکی به وجود آید [۳].

اندازه‌ی هر مولکول پلیمر می‌تواند براساس تعداد واحدهای تکرار شده در آن (درجه‌ی پلیمری شدن) به دست آید. با توجه به تعریف ذکر شده، متوسط

وزن مولکولی پلیمر از حاصل ضرب وزن مولکولی واحد تکرار شونده، در درجه‌ی پلیمری شدن به دست می‌آید. وزن مولکولی، یکی از عامل‌های بسیار مهمی است که با خواص فیزیکی-مکانیکی پلیمرها ارتباط مستقیم دارد. عواملی مانند حلالیت، دمای انتقال شیشه، بلورینگی، وزن مولکولی و ... می‌توانند بر خواص عملکردی پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر اثر بگذارند [۴]. یکی از کاربردهای پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر، استفاده از آن‌ها به عنوان حامل دارو است. در این سامانه‌ها، وزن مولکولی پلیمر می‌تواند بر سرعت و رفتار جذب و آزادسازی مولکول‌های دارو مؤثر باشد [۵]. مطالعات انجام شده در این زمینه نشان می‌دهد که از روش‌های آزمایشگاهی و همچنین شبیه‌سازی برای بررسی خواص و عملکرد پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر استفاده می‌شود [۶]. اخیراً مسائل و مشکلاتی همچون هزینه‌های بسیار بالای آزمون‌های آزمایشگاهی، محدود بودن زمان، نیاز به تجهیزات و منابع پیشرفته و ... کار در محیط آزمایشگاه را با محدودیت مواجه کرده است [۷]؛ بنابراین روش‌های شبیه‌سازی مولکولی در این زمینه بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است. به طور کلی شبیه‌سازی مولکولی، جزئیات را در سطح مناسبی برای مواد فیزیکی به عنوان برنامه‌ای خاص توصیف می‌کند. در میان روش‌های مختلف محاسبات، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، رویکردی قدرتمند برای تجزیه و تحلیل خواص ساختاری و دینامیکی این مواد در مقادیر مختلف زمان است [۸]. امروزه روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در زمینه‌های مختلف شیمی، فیزیک و زیست‌شناسی برای مطالعه‌ی خواص دینامیکی، ساختاری، زیست‌شناسی و نانومواد استفاده می‌شود [۸]. در مورد بررسی خواص فیزیکی و همچنین عملکرد پلیمرها، مطالعات فراوانی انجام شده است؛ به عنوان مثال رحمتی و همکاران، اثر درجه‌ی پلیمری شدن بر خصوصیات فیزیکی و ساختاری پلی یورتان را با هدف معرفی غشا برای جداسازی فورفورال از محیط آبی، با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، مطالعه کرده، گزارش دادند که با افزایش درجه‌ی پلیمری شدن، جذب فورفورال و آب افزایش می‌یابد [۹]. ملیسا (Melissa) و همکاران عوامل مؤثر بر خواص حرارتی و تأثیر تثبیت‌کننده‌ی حرارتی استات شده بر روی نانوسلولز با درجه‌ی متوسط پلیمری شدن سلولز

شدن با استفاده از روش شبه‌سازی دینامیک مولکولی پرداخته می‌شود. برای بررسی صحت نتایج حاصل از شبه‌سازی، از داده‌های آزمایشگاهی موجود در این زمینه بهره گرفته، همچنین برای بررسی و تفسیر دقیق آن، از آزمون‌های تابع توزیع شعاعی (RDF) و متوسط مجذور جابه‌جایی (MSD) استفاده می‌شود.

۲ نظری

۲-۱ جزئیات شبه‌سازی

تمام محاسبات در این مطالعه توسط نرم افزار متریال استودیو انجام شده است [۱۳]. برای انجام شبه‌سازی مولکولی باید توابع برهم کنش بین مولکولی، ساختارهای مولکولی مواد، جعبه شبه‌سازی و همچنین جزئیات مورد استفاده در شبه‌سازی دینامیک مولکولی کاملاً مشخص باشد.

۲-۲ میدان نیروی برهم کنش

برهم کنش‌های اتمی، در شبه‌سازی دینامیک مولکولی با استفاده از توابع تحلیلی انجام می‌شود که میدان نیرو نام دارد و یکی از مهم‌ترین مراحل در شبه‌سازی، انتخاب صحیح میدان نیرو است [۱۴]. بررسی‌های مطالعات قبلی انجام شده در این زمینه نشان می‌دهد که میدان نیروی ثابت پلیمر ((Polymer Consistent Force Field (PCFF)، میدان نیروی مناسب برای محاسبه برهم کنش مولکولی زنجیره‌های پلیمری است به همین دلیل می‌توان از آن برای انجام محاسبات بهره گرفت که توابع برهم کنش پیوندی و غیر پیوندی آن به شکل معادله ۱ است [۱۵].

باکتریایی را بررسی کرده، بهبود پایداری نانوسلولز دارای گروه استات را یافتند و گزارش دادند که میزان بهبود به دلیل کاهش درجه‌ی پلیمری شدن، افزایش یافته است [۱۰]. همچنین در مطالعه‌ی دیگری که توسط باسم (Bassem) و همکاران بر روی اثر درجه‌ی پلیمری شدن و ارتباط آن با اتانول سلولز صورت گرفت، آن‌ها گزارش دادند که کاهش درجه‌ی پلیمری شدن به طور قابل ملاحظه‌ای باعث افزایش آب‌کافت سلولز توسط آنزیم سلولاز می‌شود، زیرا تعداد زنجیره‌های سلولزی در دسترس برای عمل آگلوکولکاناز (Exoglucanase) در سلولاز افزایش می‌یابد [۱۱]. سان هون (Sang-Hoon) و همکاران نیز، اثر دو وزن مولکولی کم و زیاد PCL بر هیبرید PCL/سیلیکا که حاوی میزان (مقدار) معین نمک کلسیم بود را مورد بررسی و فعالیت زیستی آن‌ها در محلول شبه‌سازی بدن (Simulated Body Fluid) را مورد ارزیابی قرار دادند و مشاهده شد که رشد بلورهای آپاتیت در هیبرید PCL با وزن مولکولی کمتر، نسبت به هیبرید PCL با وزن مولکولی بالا، سریع‌تر و یکنواخت‌تر است. به احتمال زیاد این امر، عمدتاً توسط دامنه‌های غنی از سیلیس که به طور مساوی توزیع است و به خوبی تجزیه شده و به عنوان موقعیت‌های (محل‌های) هسته‌ای برای تشکیل بلورهای آپاتیت عمل کرده، به طور ناخودآگاه، باعث تخریب سریع فاز PCL شده است. این عمل، موجب انتشار سریع یون کلسیم به SBF می‌شود [۱۲]. در این مطالعه، به بررسی خواص فیزیکی پلیمر زیست تخریب پذیر PCL تحت تأثیر درجه‌ی پلیمری

$$\begin{aligned}
 E_{\text{pot}} = & \sum_b [k_2(b - b_0)^2 + k_3(b - b_0)^3 + k_4(b - b_0)^4]_1 \\
 & + \sum_{\theta} [H_2(\theta - \theta_0)^2 + H_3(\theta - \theta_0)^3 + H_4(\theta - \theta_0)^4]_2 \\
 & + \sum_{\varphi} [V_1[1 - \cos(\varphi - \varphi_0^0)] + V_2[1 - \cos(2\varphi - \varphi_0)] + V_3[1 - \cos(\varphi - \varphi_0^0)]]_3 + \sum_x [k_x X^2]_4 \\
 & + \sum_b \sum_{b'} [F_{bb'}(b - b_0)(b' - b_0)]_5 \\
 & + \sum_{\theta} \sum_{\theta'} [F_{\theta\theta'}(\theta - \theta_0)(\theta' - \theta_0)]_6 \\
 & + \sum_b \sum_{\theta} [F_{b\theta}(b - b_0)(\theta - \theta_0)]_6 + \sum_b \sum_{\varphi} [(b' - b_0)[V_1 \cos \varphi + V_2 \cos 2\varphi + V_3 \cos 3\varphi]]_9 + \sum_{\theta} \sum_{\varphi} [(\theta - \theta_0)[V_1 \cos \varphi + V_2 \cos 2\varphi + V_3 \cos 3\varphi]]_{10} \\
 & + \sum_{\varphi} \sum_{\theta} [K_{\varphi\theta\theta} \cos \varphi - (\varphi - \varphi_0)(\theta' - \theta_0)]_{11} + \sum_{i>j} [q_i q_j \frac{1}{\epsilon r_{ij}^6}]_{12} \\
 & + \sum_{i>j} [(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^9}) - (\frac{B_{ij}}{r_{ij}^6})]_{13}
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

۴-۲ روش کار و جزئیات شبیه‌سازی

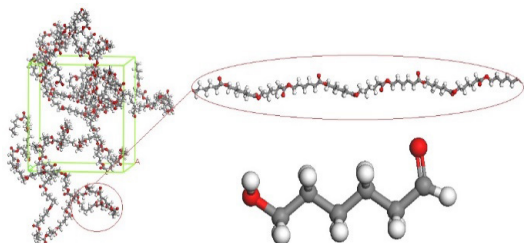
بعد از ساخت جعبه شبیه‌سازی در مراحل بهینه‌سازی ساختاری، حداکثر تعداد مراحل ۱۰۰۰۰ در نظر گرفته شد؛ سپس برای دست‌یابی هر چه بهتر به شرایط واقعی برای زنجیره‌های پلیمری، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ابتدا تحت دینامیک فشار و دمای ثابت (هنگرد NPT) به مدت ۵۰۰ پیکوثانیه (ps) تا رسیدن به چگالی و تعادل کامل در بازه‌ی زمانی ذکر شده انجام می‌شود. در طی این مرحله رفتار سامانه از نظر شکل، ساختار، دما، فشار و انرژی کنترل می‌شود. برای کنتری دما (۲۹۸ K) و فشار (۱ bar) به ترتیب از ترموستات آندرسن [۱۷] و بروستات برنسن [۱۸] در مدت شبیه‌سازی استفاده می‌شود. تعادل در جعبه شبیه‌سازی هنگامی رخ می‌دهد که رفتار سامانه بر حسب زمان به پایداری قابل قبولی برسد. برای جابه‌جایی مولکول‌ها در روش دینامیک مولکولی از الگوی ولت با گام زمانی ۱ فمتوثانیه استفاده شده است. سرعت‌های اولیه از توزیع ماکسول-بولتزمن در دمای مدنظر انتخاب و در تمام مراحل بهینه‌سازی و شبیه‌سازی، شعاع قطع ۱/۲۵ nm برای برهم‌کنش‌های لارد-جونز در نظر گرفته شد.

۳ نتایج و بحث

هدف از این مطالعه، بررسی اثر درجه‌ی پلیمری شدن بر خواص فیزیکی پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر PCL با استفاده از روش دینامیک مولکولی است. در ابتدا تعادل جعبه شبیه‌سازی و صحت نتایج حاصل از شبیه‌سازی بررسی و سپس خواص تعادلی مختلف تعیین می‌شود.

۳-۱ تعادل

به منظور تعیین تعادل پلیمر پلی کاپرولاکتون و همچنین بررسی صحت نتایج حاصل از شبیه‌سازی دینامیک

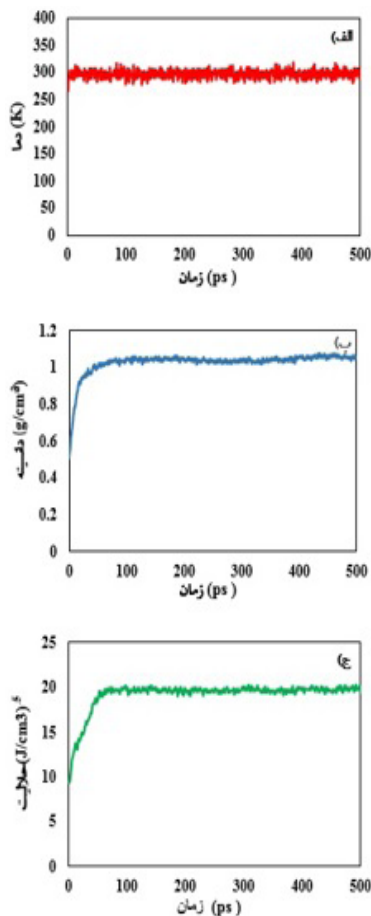


شکل ۱ طرح‌واره واحدهای تکرار شونده زنجیره پلیمری PCL، زنجیره پلیمری PCL و جعبه شبیه‌سازی اولیه با درجه پلیمری شدن ۵۰.

عبارت‌های ۱ تا ۴ معادله‌ی مذکور، به ترتیب طول پیوند (b)، زاویه‌ی دو پیوند (θ)، زاویه پیچش Φ و زاویه خروج از صفحه (x) هستند. k_2 و k_4 ، ثابت نیروی متناظر هستند. عبارت ۲ شامل θ و θ_0 است که عبارت از زاویه مشاهده شده در طی شبیه‌سازی و زاویه تعادل است و H_2 و H_4 ، ثابت نیروی متناظر هستند. عبارت ۳ شامل Φ و Φ_0 به ترتیب، زاویه‌ی پیچش در طی شبیه‌سازی و زاویه پیچش تعادل و V_1 و V_2 ثابت نیروی متناظر هستند. عبارت ۴، X زاویه خروج از صفحه و K_X ثابت نیروی متناظر است. عبارت‌های ۵-۱۱، تعامل متقابل (که شامل تغییرات دینامیک (پویا) بین پیوند کششی، خمشی و پیچشی زاویه‌ی دوران) تعریف می‌شود. F_{bb} ثابت نیرو برای عبارت متقابل (حدواسط) بین دو پیوند با یک اتم مشترک است. $F_{\theta\theta}$ اشاره به نیروی ثابت برای دو زاویه با یک پیوند مشترک و $F_{b\theta}$ نیروی ثابت برای عبارت متقابل بین یک زنجیر (پیوند) و یک زاویه هستند (که در آن پیوند در یکی از مرزهاست). دو اصطلاح آخر ۱۲ و ۱۳ به ترتیب، نیروی الکترواستاتیک و تعاملات واندروالس را توصیف می‌کنند. در عبارت ۱۲ و ۱۳، r_{ij} مربوط به فاصله بین دو اتم i و j است. ϵ ، مربوط به ثابت دی‌الکتریک و q_i و q_j بارهای اتمی i و j هستند.

۳-۲ ساخت جعبه شبیه‌سازی

در ابتدا برای ساخت جعبه شبیه‌سازی، باید مونومر پلیمر PCL ایجاد و سپس با استفاده از درجه‌ی پلیمری شدن مختلف، زنجیره‌های پلیمری ساخته شود. در مرحله‌ی بعدی، به صورت تصادفی تعداد مشخصی از زنجیره‌های پلیمری داخل جعبه شبیه‌سازی با چگالی اولیه 0.5 g/cm^3 قرار می‌گیرند [۱۶]. در شکل ۱، طرح‌واره‌ای از مونومر، زنجیره پلیمری و جعبه شبیه‌سازی مشاهده می‌شود. تعداد زنجیره‌های PCL در جعبه شبیه‌سازی متناسب با درجه‌ی پلیمری شدن متغیر است؛ به طوری که برای درجه پلیمری شدن ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۳۰، ۵۰ و ۸۰ به ترتیب تعداد ۱، ۲، ۲، ۲، ۳، ۴، ۸، ۱۶ زنجیره پلیمری PCL در جعبه شبیه‌سازی قرار گرفته است. به منظور از بین رفتن برهم‌کنش‌های واندروالسی که از نظر انرژی در وضعیت‌های نامناسبی هستند، قبل از شروع فرایند شبیه‌سازی باید فرایند کمینه‌سازی انرژی صورت گیرد تا برهم‌کنش‌های مناسب را برقرار سازد.



شکل ۲ نوسانات الف (دما، ب) چگالی و ج) حلالیت حین شبه‌سازی دینامیک مولکولی برای زنجیره‌های پلیمری (PCL).

شدن ۵ و ۱۰ تغییر چندانی در چگالی مشاهده نمی‌شود. از آنجایی که تعداد مونومر هر زنجیره به یکدیگر نزدیک است، رفتار آن‌ها با یکدیگر بسیار مشابه است. چگالی محاسبه شده از شبه‌سازی برای پلیمرهای با درجه پلیمری شدن متفاوت در جدول ۱ خلاصه شده است.

مقدار چگالی PCL به صورت تجربی $1/12 \text{ g/cm}^3$ در دمای ۲۹۸ K تعیین شده است [۲۰] که با نتایج حاصل از شبه‌سازی $1/05 \text{ g/cm}^3$ همخوانی خوبی دارد.

۳-۳ شعاع ژیراسیون

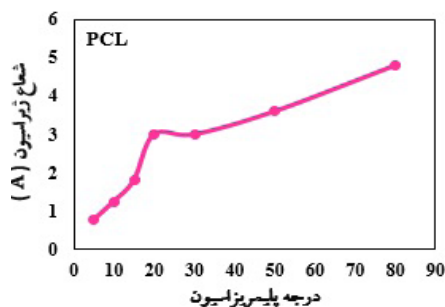
شعاع ژیراسیون، معیاری برای سنجش توزیع جرم حول محور مورد نظر است [۱۹] که به صورت معادله ۲ تعریف می‌شود.

$$R_g = \sqrt{\frac{\sum_i (r_i^2) m_i}{\sum_i m_i}} \quad (2)$$

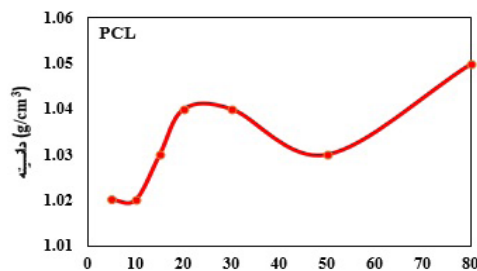
مولکولی، نمودارهای چگالی، حلالیت و دمای جعبه شبه‌سازی مربوط به پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر PCL با درجه پلیمری شدن ۳۰ بر حسب زمان در طی شبه‌سازی تعیین و در شکل ۲ مشاهده می‌شود. نتایج حاصل از شبه‌سازی نشان می‌دهند تغییرات دما در حین شبه‌سازی بسیار ناچیز است و حول نقطه ۲۹۸ K در حال نوسان است که نشان‌دهنده تعادل دمایی جعبه شبه‌سازی از همان ابتدای شبه‌سازی MD است. اما نمودارهای مربوط به چگالی و عامل حلالیت نشان می‌دهند که تقریباً تا زمان ۱۰۰ ps جعبه شبه‌سازی هنوز به تعادل نرسیده و با گذشت این زمان، نوسانات، بسیار ناچیز و جعبه شبه‌سازی به تعادل و پایداری رفتاری می‌رسد؛ بنابراین می‌توان گفت مدت زمان شبه‌سازی برای رسیدن به تعادل کافی است و برای محاسبه هر خاصیت، باید از زمان‌های بیش از ۱۰۰ ps متوسط گرفت.

۳-۲ چگالی

یکی از خواص فیزیکی مواد که در پلیمرها به شدت بر روی عملکردشان تأثیرگذار است، چگالی است. زیرا تخلخل پلیمرها باعث می‌شود تا خواص عبورپذیریشان متفاوت باشد. چگالی پلیمر PCL با درجه‌ی پلیمری شدن مختلف، با استفاده از روش MD محاسبه و در شکل ۳ قابل مشاهده است. مقدار چگالی محاسبه شده با استفاده از شبه‌سازی دینامیک مولکولی، برای پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر PCL از $1/02 \text{ g/cm}^3$ تا $1/05$ متغیر بود که تطابق بسیار خوب و نزدیکی با داده‌های آزمایشگاهی موجود ($1/11-1/14 \text{ g/cm}^3$) دارد [۱۹]. این موضوع، نشانگر به تعادل رسیدن جعبه شبه‌سازی و همچنین انتخاب صحیح میدان نیرو و جزئیات مربوط به شبه‌سازی دینامیک مولکولی پلیمر PCL است. نتایج موجود در شکل ۳ نشان می‌دهد که به طور کلی افزایش درجه پلیمری شدن تغییر چندانی در چگالی پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر PCL ندارد. اما با افزایش درجه‌ی پلیمری شدن، چگالی پلیمر افزایش می‌یابد فقط ۵۰ PCL استثنا است. باید در نظر داشت که در اینجا دو نوع برهم‌کنش زنجیره‌های پلیمری با یکدیگر و همچنین برهم‌کنش مونومرهای هر زنجیره پلیمری با یکدیگر، وجود دارد که جاذبه و دافعه بین آن‌ها باعث نزدیکی و یا دوری آن‌ها از یکدیگر و تغییر حجم و چگالی پلیمر می‌شود. برای PCL با درجه پلیمری



شکل ۴ تغییرات شعاع ژیراسیون بر حسب درجه پلیمری شدن پلیمر زیست تخریب پذیر PCL.



شکل ۳ چگالی پلیمر زیست تخریب پذیر PCL بر حسب درجه پلیمری شدن.

(۴)

$$E_{coh} = \Delta H_{vap} - \Delta(\rho V) = \Delta H_{vap} - RT$$

پس از انجام شبیه‌سازی دینامیک مولکولی با استفاده از رابطه‌ی ۳، عامل حلالیت پلیمر زیست تخریب پذیر PCL، با درجه‌ی پلیمری شدن مختلف، محاسبه و تغییرات عامل حلالیت در شکل ۵ نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل نیز مشاهده می‌شود، بیشینه مقدار حلالیت در پلیمری شدن ۵ است و در ادامه با افزایش درجه‌ی پلیمری شدن، حلالیت ابتدا کاهش و سپس به مقدار ثابتی می‌رسد؛ به عنوان مثال، عامل حلالیت پلیمر PCL با درجه پلیمری شدن ۳۰ حاصل از شبیه‌سازی برابر با $19/8 (g/cm^3)^{0.5}$ که تطابق خوب و قابل قبولی با مقدار تجربی $(g/cm^3)^{0.5}$ ۲۰/۳۸ آن داشت [۲۲]. عامل ارزیابی انحلال پذیری در مقایسه با تعداد واحدهای تکرار پلیمر (که در آن مقدار عامل حلالیت است)، تعداد واحدهای تکراری مناسب برای شبیه‌سازی پلیمرها را نشان می‌دهد. نتایج نشان می‌دهند که از درجه‌ی پلیمری شدن ۲۰ به بالا، عامل حلالیت ثابت است و تغییری نمی‌کند. بنابراین در شبیه‌سازی‌ها می‌توان از درجه پلیمری شدن ۲۰ برای محاسبه و بررسی عملکرد PCL استفاده کرد. مقایسه نتایج حاصل از شبیه‌سازی چگالی و عامل حلالیت با مقادیر آزمایشگاهی هم‌خوانی خوب و قابل قبولی با یکدیگر دارند. بنابراین می‌توان گفت میدان نیرو PCFF میدان نیروی مناسبی برای شبیه‌سازی خواص فیزیکی PCL است و می‌توان به وسیله آن خواص عملکردی این پلیمر را نیز شبیه‌سازی کرد.

m_i جرم اتم i و r_i موقعیت بردار از مرکز مولکول است. برای زنجیره‌های پلیمری زیست تخریب پذیر PCL با درجات پلیمری شدن مختلف محاسبه و در جدول ۱ برای جعبه‌های شبیه‌سازی مورد مطالعه نشان داده شده، همچنین نمودار تغییرات بر حسب درجه‌ی پلیمری شدن در شکل ۴ ترسیم شده است. همان‌طور که در شکل، مشاهده می‌شود، جعبه شبیه‌سازی با درجه پلیمری شدن ۵، کم‌ترین مقدار R_g را دارد و با افزایش درجه‌ی پلیمری شدن، R_g افزایش یافته است، بنابراین می‌توان گفت، استحکام زنجیره‌های پلیمری و همچنین افزایش توزیع جرم به دلیل افزایش درجه‌ی پلیمری شدن، توجیه مناسبی برای افزایش R_g باشد.

۳-۴ عامل حلالیت

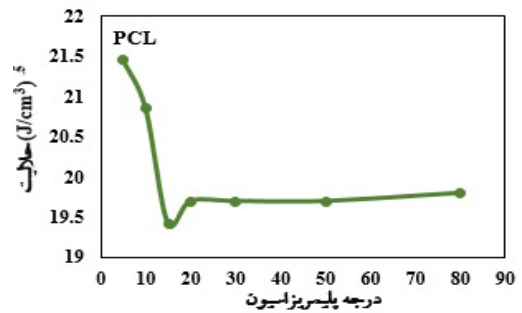
عامل حلالیت (δ)، معیاری مناسب برای بررسی حلالیت پلیمر در حلال‌های مختلف است که نه تنها به اجزای تشکیل دهنده‌ی هر پلیمر بلکه به درجه پلیمری شدن، میزان شاخه‌ای بودن، شبکه‌ای بودن، نظم فضایی و بلورینگی مواد پلیمری بستگی دارد [۲۱]. در این کار، تعداد واحدهای تکرار شونده یا طول زنجیره پلیمری PCL برای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی می‌تواند با محاسبه‌ی انحلال پذیری عامل حلالیت مطابق با معادله‌ی ۳ به دست آید.

$$\delta = \sqrt{CED} \quad \text{و} \quad CED = \frac{E_{coh}}{V} \quad (۳)$$

CED تراکم انرژی چسبندگی، V حجم مولی پلیمر و E_{coh} انرژی چسبندگی (نیروهای بین مولکولی = مقدار انرژی که به ساختار داده می‌شود تا اتم‌های تشکیل دهنده آن تفکیک شوند) که با استفاده از معادله‌ی ۴ به دست می‌آید:

۵-۳ حجم آزاد

جعبه شبیه‌سازی از زنجیره‌های پلیمری که شامل حجم اشغال شده به همراه ممانعت فضایی بین آن‌ها (که باعث ایجاد فضای آزاد می‌شود و به عنوان حجم آزاد شناخته می‌شود)، تشکیل می‌شود. مفهوم حجم آزاد می‌تواند برای توضیح برخی از جنبه‌های رفتاری یا خواص پلیمری مورد بحث قرار گیرد [۲۳] که به صورت زیر تعریف می‌شود: حجم آزاد = حجم کل - میزان حجم اشغال شده یا حجم توده سخت.



شکل ۵ تغییرات عامل حلالیت بر حسب درجه‌های مختلف پلیمری شدن PCL.

جدول ۱ داده‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در دما و فشار محیط

درجه پلیمری شدن پلی‌کاپرولاکتون	۸۰	۵۰	۳۰	۲۰	۱۵	۱۰	۵
تعداد زنجیره	۲	۲	۲	۲	۳	۴	۸
چگالی (g/cm ³)	۱.۰۵	۱.۰۳	۱.۰۴	۱.۰۴	۱.۰۳	۱.۰۲	۱.۰۲
حجم اشغال شده	۱۲۲۶۰.۷	۱۵۲۷۹.۶	۹۳۰۴.۸	۶۱۶۹.۶	۶۹۶۴.۶	۶۱۰۵.۷۷	۶۲۶۷.۷
حجم آزاد	۲۱۰۷.۱	۲۹۷۰.۸	۱۳۴۵.۰	۱۰۳۷.۵	۱۱۰۳.۶	۱۲۷۴.۸۳	۸۹۰.۸
نسبت حجم آزاد (%)	۱۴.۷	۱۶.۳	۱۲.۷	۱۴.۳	۱۳.۷	۱۷.۲۷	۱۲.۴
حلالیت	۱۹.۸	۱۹.۰۱	۱۹.۷	۱۹.۴	۱۹.۴۴	۲۱.۰۱	۲۱.۴۵
شعاع ژیراسیون	۴.۸	۳.۶	۳	۳	۱.۸	۱.۴۵	۰.۸
ظرفیت گرمایی هم‌فشار	۹۴.۳۵	۱۳۲.۹	۶۳.۴۵	۵۲.۸	۵۴.۹	۵۶.۴۵	۵۵.۱۷
ظرفیت گرمایی ایزومتری	۹۲.۳۴	۱۲۱.۹	۵۹.۵	۴۶.۴	۵۳.۸	۴۸.۷۳	۵۲.۵۰
ضریب انبساط گرمایی	۰.۰۹۷	۰.۰۲۳	۰.۰۱۳	۰.۲	۰.۰۷	۰.۰۲۶	۰.۰۱۰۷
ضریب فشار گرمایی	۰.۰۰۰۳	۰.۰۰۰۶	۰.۰۰۰۶	۰.۰۰۰۸	۰.۰۰۰۵	۰.۰۰۰۹۲	۰.۰۰۰۷۷
تراکم‌پذیری بی‌درو	۲۸.۸۳	۳۵.۸	۱۹.۳	۲۴.۱	۱۳.۹	۲۴.۲۳	۱۳.۱۹
تراکم‌پذیری هم‌دما	۲۹.۴۵	۳۹.۱۲	۲۰.۶	۲۷.۴۵	۱۴.۲	۲۸.۰۷	۱۳.۸۶
عامل گرانیسن	۰.۰۰۸	۰.۰۱۳	۰.۰۱۷	۰.۰۱۹۹	۰.۱۱	۰.۰۲۰۷	۰.۰۱۶
ضریب ایزو آنتالپی ژول تامسون	۴۲.۳	۱۱۹.۹	۷۳.۰۹	۱۲۱.۷	۲۱.۸	۱۲۹.۱۸	۴۲.۹۱
ضریب هم‌دمای ژول تامسون	-۲۷۷۲۶.۱	-۱۱۰۸۰.۴	-۳۴۴۴۷.۷	-۴۴۶۴۸.۲	-۸۳۳۰	-۵۰۶۶۲.۷	-۱۶۴۴۸.۶
سرعت صوت	۴۱.۶۲	۷۲.۹۲	۳۸.۲۰	۳.۹۸	۷۸.۲۵	۳۱.۰۲	۱۶.۱۱

۳-۶ خواص ترمودینامیکی

ارتباط بین خواص ترمودینامیکی با نوسانات انسمبل نتیجه بسیار مهمی است که از مکانیک آماری حاصل می‌شود. نوسانات انسمبل خاصیت از معادله‌ی ۷ پیروی می‌کند:

$$\delta X = X - \langle X_{ens} \rangle \quad (7)$$

که X خاصیت مکانیکی و $\langle X_{ens} \rangle$ میانگین انسمبل X است.

۳-۷ ظرفیت گرمایی C_p

یکی از خواص ترمودینامیکی پلیمرها، ظرفیت گرمایی است که نشان‌دهنده‌ی توانایی ماده برای ذخیره گرما است. ظرفیت گرمایی C_p می‌تواند به صورت تابعی از انرژی جنبشی و پتانسیل (E_K, U)، ثابت بولتزمن K_B ، دما (T)، فشار (P) و حجم (V) سامانه در طی شبیه‌سازی دینامیک مولکولی با هنگرد (NPT) بیان شود که به شکل معادله‌ی ۸ تعریف می‌شود:

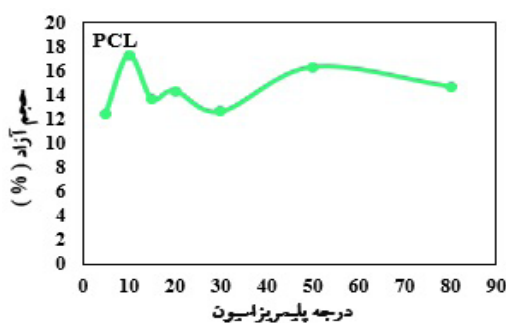
$$C_p = \frac{1}{T^2 K_B} (\delta(E_K + V + PV))^2 \quad (8)$$

در شکل ۸ ظرفیت حرارتی بر حسب درجه پلیمری شدن ترسیم شده است. نتایج نشان می‌دهد که در ابتدا با افزایش درجه پلیمری شدن، ثابت و سپس در درجه پلیمری شدن ۵۰ به بیشینه مقدار خود می‌رسد و پس از آن کاهش ظرفیت حرارتی مشاهده می‌شود.

۳-۸ سرعت صوت

یکی از عامل‌های مهم که می‌تواند برای پیش‌بینی خواص ترمودینامیکی مواد به کار رود، سرعت صوت است که در واقع فاصله‌ای است که موج صوتی، در مدت زمان ۱ ثانیه در سیال، می‌پیماید و از معادله‌ی ۹ حاصل می‌شود:

$$W = \left(\frac{C_p P}{C_v \rho} \right)^{1/2} \quad (9)$$



شکل ۷ تغییر حجم آزاد پلیمر زیست تخریب پذیر PCL با درجه‌ی پلیمری شدن.

و همچنین مطابق با معادله‌ی ۵ نسبت حجم آزاد (FFV) می‌تواند چنین بیان شود:

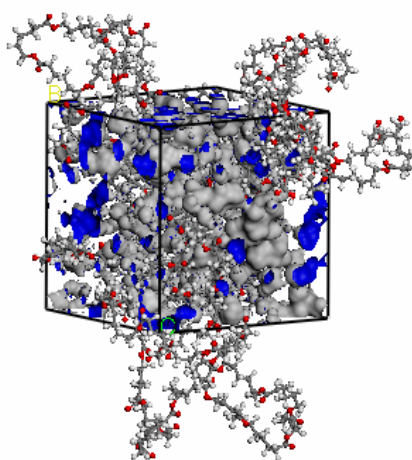
$$FFV = \frac{V_{SP} - V_c}{V_{SP}} \quad (5)$$

که V_{SP} حجم ویژه پلیمر است و V_0 حجم اشغال شده توسط زنجیره‌های پلیمری است که مطابق با معادله‌ی ۶ است:

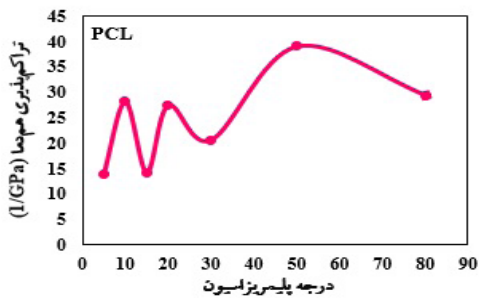
$$V_0 = \frac{1}{3} V_W \quad (6)$$

V_W برابر با حجم آزاد و اندروالس است.

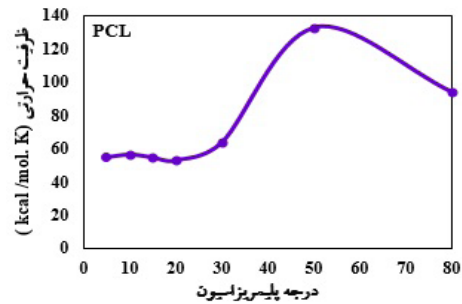
به منظور تعیین مقدار حجم آزاد موجود در زنجیره‌های پلیمری عامل (FFV) تعریف می‌شود و به طور معمول با محاسبه نسبت اختلاف بین حجم کل توده‌ی پلیمری و حجم اشغال شده توسط زنجیره‌های پلیمری به حجم کل توده‌ی پلیمری تخمین زده می‌شود. طرح‌واره حجم فضای آزاد در شکل ۶ برای PCL ۳۰ نمایش داده شده است که حجم اشغال شده (نواحی خاکستری) و حجم آزاد (نواحی آبی) مشخص است. در شکل ۷ تغییرات نسبت حجم آزاد پلیمر زیست تخریب پذیر PCL بر حسب درجه پلیمری شدن مختلف نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل نیز نشان داده شده است با افزایش درجه‌ی پلیمری شدن تا ۳۰، (FFV) به دلیل افزایش چگالی افزایش یافته اما از درجه‌ی پلیمری شدن ۳۰ به بعد به علت افزایش تمایل زنجیره‌های پلیمری به یکدیگر، اندازه و نسبت حجم آزاد کم می‌شود. مقادیر حجم آزاد پلیمر PCL، با درجات پلیمری شدن مختلف در جدول ۱ گزارش داده شده‌اند.



شکل ۶ جعبه شبیه‌سازی حجم آزاد پلیمر زیست تخریب پذیر PCL.



شکل ۹ تراکم پذیری هم‌دمای پلیمر زیست تخریب پذیر PCL بر حسب درجه‌ی پلیمری شدن.



شکل ۸ ظرفیت حرارتی PCL بر حسب درجه پلیمری شدن.

PCL در آمورف سل از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مطابق با معادله ۱۲ محاسبه شد:

$$MSD(t) = \langle |r_i(t) - r(0)|^2 \rangle \quad (12)$$

$r(0)$ و $r(t)$ موقعیت اتم را در لحظه t و 0 نشان می‌دهد. زنجیره‌های پلیمری در ماتریس جامد، مداوم در حال حرکت هستند و MSD پلیمر، ویژگی پویایی مهمی است که نشان‌دهنده تحرک زنجیره‌های پلیمری است [۲۴]. تغییرات MSD زنجیره‌های پلیمری PCL با درجه پلیمری شدن مختلف در شکل ۱۱ ترسیم شده است. نتایج نشان می‌دهند که جابه‌جایی زنجیره‌های پلیمری در حین شبیه‌سازی بسیار کم است و با افزایش درجه پلیمری شدن تغییر می‌کند؛ به طوری که با افزایش درجه پلیمری شدن جابه‌جایی زنجیره پلیمری بیشتر می‌شود. در درجه پلیمری شدن کم، جاذبه بین زنجیره‌های پلیمری از دافعه آن‌ها بیشتر است بنابراین اجازه جابه‌جایی آزادانه را به یکدیگر نمی‌دهند. با افزایش درجه پلیمری شدن، ممانعت‌های فضایی زنجیره بر جاذبه بین آن‌ها غلبه کرده و افزایش جابه‌جایی آن‌ها را به همراه خواهد داشت.

۳-۱۲ ضریب خود نفوذی

ضریب خود نفوذی، یکی از عامل‌های کلیدی است که سرعت نفوذ ماده نفوذکننده را بیان می‌کند. با محاسبه‌ی شیب نمودار میانگین مربعات جابه‌جایی بر حسب زمان و با استفاده از معادله‌ی اینشتین (معادله ۱۳) سرعت نفوذ به دست می‌آید:

$$D = \frac{1}{6} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} (MSD) \quad (13)$$

مقادیر محاسبه شده ضریب نفوذ پلیمر

۳-۹ تراکم‌پذیری هم‌دمای

تراکم‌پذیری هم‌دمای، اثر تغییرات فشار بر حجم سامانه در دمای ثابت را بیان می‌کند و به صورت معادله ۱۰ بیان می‌شود:

$$\beta_T = \frac{1}{k_B T V} \langle \delta(V)^2 \rangle \quad (10)$$

در این شکل نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که با افزایش درجه‌ی پلیمری شدن، تراکم‌پذیری هم‌دمای این پلیمر تا درجه پلیمری شدن ۱۰ افزایش و سپس با افزایش درجه‌ی پلیمری شدن، تراکم‌پذیری هم‌دمای کاهش می‌یابد.

۳-۱۰ ضریب انبساط حرارتی

ضریب انبساط حرارتی، میزان افزایش حجم مواد (جامد، مایع و گاز) که با افزایش دمای یکسان انجام می‌شود را بیان می‌کند و براساس رابطه‌ی ۱۱ تعریف شده است:

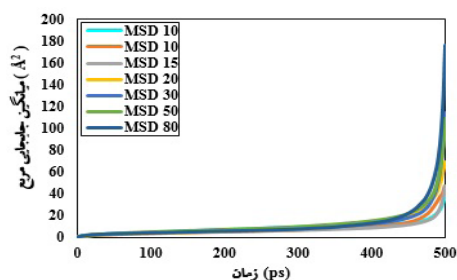
$$\alpha = \frac{1}{KT^2V} \langle \delta V \delta(E_K + U + PV) \rangle \quad (11)$$

در اینجا، با افزایش درجه‌ی پلیمری شدن تا ۱۰، منجر به افزایش ضریب انبساط شده، سپس با افزایش درجه پلیمری شدن شکل خطی پلیمری به هم خورده و در هم گره خورده، به ترتیب ضریب انبساط، کاهش و افزایش می‌یابد.

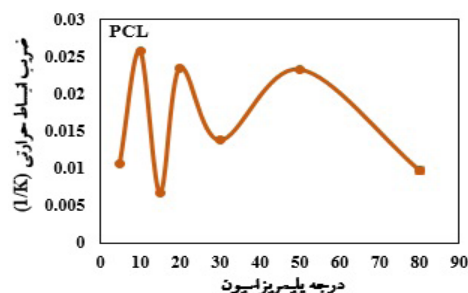
سرعت صوت، تراکم‌پذیری هم‌دمای، ضریب انبساط حرارتی در دمای ۲۹۸ کلوین و فشار ۱ بار حاصل از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی محاسبه شده است و در جدول ۱ ذکر شده‌اند.

۳-۱۱ میانگین مربع جابه‌جایی (MSD)

به منظور بررسی حرکت دینامیک مولکول‌ها، جابه‌جایی مربع میانگین (MSD) زنجیره‌های پلیمری



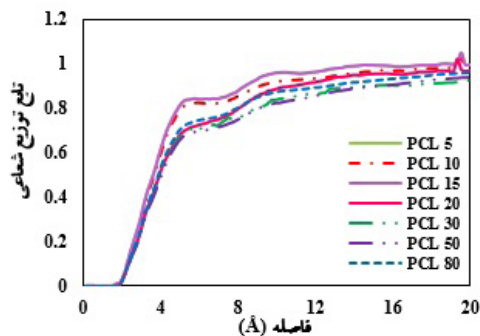
شکل ۱۱ تغییرات MSD زنجیره‌های PCL بر حسب درجه‌ی پلیمری شدن.



شکل ۱۰ تغییر ضریب انبساط حرارتی پلیمر زیست تخریب پذیر PCL بر حسب درجه‌ی پلیمری شدن.

با استفاده از نمودار RDF می‌توان برهم کنش‌هایی که بین اتم‌های مختلف و همچنین نحوه‌ی قرارگیری آن‌ها در مجاورت یکدیگر، صورت می‌گیرد را بررسی کرد. موقعیت اولین قله نمودار تابع توزیع شعاعی که $g(r)$ بر حسب r حاصل می‌شود، نشان‌دهنده نزدیک‌ترین فاصله‌ی بین دو اتم است و احتمال اینکه یک اتم در این فاصله نشان داده شود، توسط مرتفع‌ترین قله در نمودار RDF نشان داده می‌شود [۲۵].

در شکل ۱۳ تغییرات RDF بر حسب درجه‌ی پلیمری شدن مختلف برای پلیمر زیست تخریب پذیر PCL ترسیم شده است. همان‌طور که در شکل نیز مشاهده می‌شود، افزایش درجه‌ی پلیمری شدن بر روی نمودارهای RDF تأثیر چندانی ندارد. با افزایش درجه پلیمری شدن تمایل زنجیره‌های پلیمری برای قرار گرفتن در کنار یکدیگر به دلیل ممانعت فضایی زنجیره پلیمر کاسته می‌شود، درحالی‌که در مورد زنجیره پلیمری با درجه پلیمری شدن ۸۰، زنجیره‌ها به یکدیگر نزدیک می‌شوند.



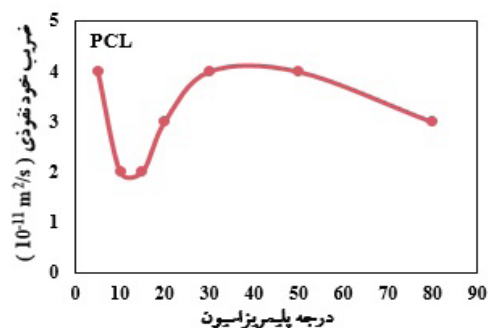
شکل ۱۳ تغییرات RDF بر حسب درجه‌ی پلیمری شدن مختلف برای پلیمر زیست تخریب پذیر PCL.

زیست تخریب پذیر PCL با درجات پلیمری شدن مختلف در شکل ۱۲ نشان داده شده است. مقادیر ضریب نفوذ به دست آمده از مرتبه‌ی $10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$ هستند و همان‌طور که در شکل نیز مشاهده می‌شود، به طور کلی افزایش درجه‌ی پلیمری شدن منجر به ضریب خودنفوذی زنجیره‌های پلیمری می‌شود.

۳-۱۳ تابع توزیع شعاعی (RDF)

از جمله عامل‌های مهم که می‌تواند برای مطالعه‌ی موقعیت و توزیع اتم‌های مشخص شده و همچنین برهم کنش آن‌ها با مولکول‌های دیگر در سامانه‌های مورد مطالعه، مورد استفاده قرار می‌گیرد، تابع توزیع شعاعی (RDF) است. RDF نشان‌دهنده‌ی احتمال یافتن اتم در پوسته‌ی کروی با ضخامت Δr در فاصله‌ی r از اتم مرجع است که معمولاً در مبدأ قرار دارد. رابطه‌ی ۱۴، RDF را برای سامانه‌ای با حجم v که حاوی N ذره است را ارائه می‌دهد.

$$g_{AB}(r) = \langle n_{AB}(r) \rangle / 4\pi r^2 \Delta r \rho \quad (14)$$



شکل ۱۲ تغییرات ضریب نفوذ پلیمر زیست تخریب پذیر PCL بر حسب درجه‌ی پلیمری شدن.

۴ نتیجه‌گیری

در این پژوهش، اثر درجه‌ی پلیمری شدن بر خواص مکانیکی و ترمودینامیکی پلی‌کاپرولاکتون در دما و فشار محیط (دما ۲۹۸ K و فشار ۱ bar) توسط شبه‌سازی دینامیک مولکولی، مورد بحث و بررسی قرار گرفت و عامل‌هایی همچون چگالی، حجم آزاد و حلالیت پلی‌کاپرولاکتون محاسبه و بررسی شد. نتایج شبه‌سازی با داده‌های آزمایشگاهی موجود، هم‌خوانی خوب و قابل قبولی با یکدیگر دارند. به علاوه نتایج نشان می‌دهد که افزایش درجه‌ی پلیمری شدن باعث کاهش

عامل حلالیت می‌شود؛ به طوری که از درجه‌ی پلیمری شدن ۲۰ تقریباً مقدار عامل حلالیت ثابت است. بررسی چگالی و مقدار FFV نیز نشان می‌دهد که با افزایش درجه پلیمری شدن بیش از ۲۰ تغییرات زیادی در این خواص مشاهده نمی‌شود. بنابراین می‌توان گفت که برای محاسبه خواص فیزیکی و عملکردی PCL، می‌توان از درجه پلیمری شدن ۲۰ به منظور کاهش حجم محاسبات استفاده کرد و انتظار می‌رود نتایج حاصل از شبه‌سازی مولکولی هم‌خوانی خوب و قابل قبولی با داده‌های آزمایشگاهی داشته باشد.

مراجع

1. Nair L.S., Laurencin C.T., Biodegradable Polymers as Biomaterials, *Progress in Polymer Science*, 32, 762-798, **2007**.
2. Lee W.H., Loo C.Y., Young P., Traini D., The Development and Achievement of Polymeric Nanoparticles for Cancer Drug Treatment, *In Particulate Technology for Delivery of Therapeutics*, 25-82, **2017**.
3. Zhou Y., Dong Y., Huang G., Wang Y., Huang X., Zhang F., Lysosome-oriented, Dual-stage pH-responsive Polymeric Micelles for β -lapachone Delivery, *Journal of Materials Chemistry B*, 4, 7429-7440, **2016**.
4. May P.A., Munaretto F.N., Hamoy M.B., Robb M.J., Moore J.S., Is Molecular Weight or Degree of Polymerization a Better Descriptor of Ultrasound-induced Mechanochemical Transduction?, *ACS Macro Letters*, 5, 177-180, **2016**.
5. Makadia H.K., Siegel S.J., Poly Lactic-co-glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier, *Polymers*, 3, 1377-1397, **2011**.
6. Ramezanzpour M., Leung S.S.W., Delgado-Magneroa K.H., Bashe Y.M., Thewalt J., Tieleman D.P., Computational and Experimental Approaches for Investigating Nanoparticle-based Drug Delivery Systems, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1688-1709, **2016**.
7. Alonso H., Bliznyuk A.A., Gready J.E., Combining Docking and Molecular Dynamic Simulations in Drug Design, *Medicinal Research Reviews*, 26, 531-568, 2006.
8. Subashini, M., Devarajan P. V., Sonavane G. S., Doble M., Molecular Dynamics Simulation of Drug Uptake by Polymer, *Journal of Molecular Modeling*, 17, 1141-1147, **2011**.
9. Rahmati M., Modarress H., Gooya R., Molecular Simulation Study of Polyurethane Membranes, *Polymer*, 53, 1939-1950, **2012**.
10. Agustin M.B., Nakatsubo F., Yano H., The Thermal Stability of Nanocellulose and Its Acetates with Different Degree of Polymerization, *Cellulose*, 23, 451-464, **2016**.
11. Hallac B.B., . Ragauskas A.J., Analyzing Cellulose Degree of Polymerization and Its Relevancy to Cellulosic Ethanol, *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, 5, 215-225, **2011**.
12. Rhee S.H., Effect of Molecular Weight of Poly (ϵ -caprolactone) on Interpenetrating Network Structure, Apatite-forming Ability, and Degradability of Poly (ϵ -Caprolactone)/silica Nano-hybrid Materials, *Biomaterials*, 24, 1721-1727, **2003**.
13. Yang Y.Q., Zhao B., Li Z.D., Lin W.J., Zhang C.Y., Guo X.D, Wang J.F, Zhang L.J., pH-sensitive Micelles Self-Assembled from Multi-arm Star Triblock Co-polymers Poly (ϵ -caprolactone)-b-poly (2-(Diethylamino) Ethyl Methacrylate)-b-poly (Poly (Ethylene Glycol) Methyl Ether Methacrylate) for Controlled Anticancer Drug Delivery, *Acta Biomaterialia*, 9, 7679-7690, **2013**.
14. Bernini M.C., Fairen-Jimenez D., Pasinetti M., Ramirez-Pastor A.J., Snurr, R.Q., Screening of Bio-compatible Metal-organic Frameworks as Potential Drug Carriers Using Monte Carlo Simulations, *Journal of Materials Chemistry B*, 2, 766-774, **2014**.
15. Deshmukh S. A., Li Z., Kamath G., Suthar K. J., Sankaranarayanan S. K., Mancini D. C., Atomistic Insights Into Solvation Dynamics and Conformational Transformation in Thermo-sensitive and Non-Thermo-sensitive Oligomers, *Polymer*, 54, 210-222, **2013**.
16. Razmimanesh F., Amjad-Iranagh S., Modarress H., Molecular Dynamics Simulation Study of Chitosan and Gemcitabine as a Drug Delivery System, *Journal of Molecular Modeling*, 21, 165, **2015**.
17. Andersen, H.C., Molecular Dynamics Simulations at Constant Pressure And/or Temperature, *The Journal of Chemical Physics*, 72, 2384-2393, **1980**.
18. Berendsen H.J., Postma J. P. M., Van Gunsteren W. F., DiNola A., Haak J. R., Molecular Dynamics with Coupling to an External Bath, *The Journal of Chemical Physics*, 81, 3684-3690, **1984**.

19. Scaffaro R., Lopresti F., Sutura A., Botta L., Fontana RM., Puglia AM., Gallo G., Effect of PCL/PEG Based Membranes on Actinorhodin Production in Streptomyces Coelicolor Cultivations, *Macromolecular Bioscience*, 16, 686-693, **2016**.
20. L C., WANG J., Denitrification Performance and Biofilm Characteristics Using Biodegradable Polymers PCL as Carriers and Carbon Source, *Chemosphere*, 91, 1310-1316, **2013**.
21. Bordes C., Freville V., Ruffin E., Marote P., Gauvrit J.Y, Briañon S., Lantéri P., Determination of Poly (ϵ -caprolactone) Solubility Parameters: Application to Solvent Substitution in a Microencapsulation Process, *International Journal of Pharmaceutics*, 38, 236-243, **2010**.
22. Chang C. Y., Ju S. P., Wang L. F., Chen C. C., Chuang Y. C., Wu H. L., Chen H. T. Investigation of the Self-Assembly of CS and PCL Copolymers with Different Molecular Weights in Water Solution by Coarse-grained Molecular Dynamics Simulation, *Journal of Molecular Modeling*, 23,151, **2017**.
23. Cong H., Radosz M., Towler B.F., Shen Y., Polymer-inorganic Nanocomposite Membranes for Gas Separation, *Separation and Purification Technology*, 55, 281-291, **2007**.
24. Berendsen H. J. C., Postma J. P. M., Van Gunsteren W. F., DiNola A., Haak J. R., Molecular Dynamics with Coupling to an External Bath, *Journal of Chemical Physics*, 81, 3684-3690, **1984**.
25. Qiang L., Li Z., Zhao T., Zhong S., Wang H., Cui X., Atomic-scale Interactions of the Interface Between Chitosan and Fe₃O₄. *Colloids and Surfaces A: Physico-Chemical and Engineering Aspects*, 419, 125-132, **2013**.

