布洛芬-乙醇-水混合物相分离机制的分子模拟研究

吉远辉*, 黄谊平, 张茂, 程龙

东南大学化学化工学院, 江苏省生物药物高技术研究重点实验室, 南京 211100

*通讯作者, E-mail: yuanhui.ji@seu.edu.cn, yuanhuijinj@163.com

收稿日期: 2021-02-23; 接受日期: 2021-06-03; 网络版发表日期: 2021-10-28

国家自然科学基金面上项目(编号: 21776046, 21978047)和中央高校基本科研专项资金(编号: 2242019K40145)资助项目

摘要 本文通过分子模拟研究了水含量的变化对布洛芬-乙醇-水混合物相分离机制的影响, 系统分析了溶剂化结构性质、相互作用能以及分子间作用. 模拟发现, 当水的摩尔分数大于70%时, 布洛芬-乙醇-水混合物形成了两个互不相溶的相: 一相为富含布洛芬的相, 另一相则为富含乙醇和水的溶剂相. 当水的摩尔分数极低时, 布洛芬通过氢键作用优先被乙醇溶剂化, 并逐渐在其周围形成富含乙醇聚集体的溶剂化层结构. 随着水的含量升高, 布洛芬与溶剂之间的相互作用被削弱, 溶剂的极性增加, 乙醇分子与水分子之间形成强的氢键作用, 而布洛芬之间通过范德华作用形成聚集体. 本工作研究的相分离机制将有助于药物提取分离过程中溶剂的设计和选择.

关键词 布洛芬-乙醇-水混合物, 相分离, 分子模拟, 氢键作用, 范德华作用

1 引言

有机溶剂与水的二元混合物在工业应用中展现了巨大潜力, 其作为溶剂、燃料、清洁剂等在化工、医药和生物等领域备受关注^[1,2]. 研究发现, 将无机盐、缓冲液离子液体(buffer-based ionic liquid)、生物缓冲液(biological buffers)、糖等辅助剂添加到有机溶剂-水混合物中时, 形成的三元体系发生了相分离^[3-11]. 更重要的是, 这种相分离技术不仅能够成功地分离有机溶剂与水形成的共沸物, 而且也可以用于蛋白质的纯化、溶剂脱水、萃取结晶、金属的提取等过程^[3,12-15]. 例如, Takamuku等^[6]研究发现, 卤化碱(如NaCl和LiCl)无机盐可以将乙腈从其水溶液中盐析出来. Lee等^[7-10]使用非腐蚀性的、绿色环保和生物相容性良好的缓冲液离子液体和生物缓冲液作为各种有机溶剂-水共沸

物的分离剂. 此外, Dhamole等^[3]发现糖-有机溶剂-水混合物的相分离可有效提取蛋白质. 因此, 近年来有关相分离的研究引起了越来越多的关注.

在制药行业, 难溶性药物因其水溶性差, 极大限制了其生物利用度. 有机溶剂和水形成的共溶剂是提高难溶性药物溶解度最广泛的策略之一^[16-28]. 研究人员发现当把药物添加到有机溶剂-水混合物中时, 药物-有机溶剂-水混合物也出现了类似的相分离现象^[16-18,22,27]. 通常, 药物-有机溶剂-水混合物的相分离主要分为两个相: 一层为富含水溶剂的相, 另一层则为富含有机溶剂和药物的相, 这与盐-有机溶剂-水混合物和缓冲液-有机溶剂-水混合物发生的相分离现象恰好相反. 利用这种相分离技术, 可以使这两种药物的回收率达到97%^[17]. Rashid等^[22]指出, 布洛芬-乙醇-水混合物的相分离现象可在水的质量分数为34%~64%范

引用格式: Ji Y, Huang Y, Zhang M, Cheng L. Phase separation mechanism of ibuprofen-ethanol-water mixtures explored by molecular dynamics simulation. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 1671-1679, doi: 10.1360/SSC-2021-0041

围内出现, 但确切的机制并不清楚. 此外, Romero-Nieto等^[27]也发现当乙腈-水混合溶剂的配比在0.3~0.8时, 羟基苯甲酸乙酯可以诱导乙腈-水混合物发生相分离. 由此可知, 药物-有机溶剂-水混合物发生相分离与溶剂组成息息相关. 因此, 如何找到适宜的溶剂配比至关重要.

为解决上述问题, 许多科学家对各种三元混合体系发生相分离的过程和机理开展了大量的实验研究和理论工作^[29~35]. 例如, Takamuku等^[6,29~32]和Lee等^[7~10,33,34]采用X射线小角散射(small-angle X-ray scattering, SAXS)、中子小角散射(small-angle neutron scattering, SANS)和红外(infrared, IR)等实验技术以及分子动力学(molecular dynamics, MD)模拟技术, 从宏观和微观角度对无机盐和缓冲液诱导有机溶剂-水混合物的相分离过程和机理开展了大量的研究工作. 他们提出了两种相分离机理: (1) 在盐或缓冲液周围优先形成水团簇, 且团簇数目随着盐或缓冲液浓度的增加而增加, 直至其可以将有机溶剂从水溶液中挤出, 进而形成新的液体相^[6,8~10,29,30,32]; (2) 水和有机溶剂同时在盐或缓冲液周围形成团簇, 但是由于水可以与盐或缓冲液形成更强的氢键作用, 进而诱导混合物发生相分离^[7,31]. 然而, 与盐和缓冲液相比, 关于活性药物成分-有机溶剂-水混合物相分离的过程和机理的实验和理论研究工作研究较少^[17,18,27].

基于此, 本工作选取布洛芬和乙醇-水混合溶剂作为研究对象, 采用MD方法研究了当水的摩尔分数从10%增加到90%时, 布洛芬-乙醇-水混合物相分离的过程和机理. 本工作首先计算了径向分布函数以获取相分离前后的溶液结构; 接着, 再通过计算相互作用能和氢键性质以分析相分离的相互作用机制; 最后, 将所得的模拟结果与实验结果以及盐或缓冲液诱导的相分离情况进行比较, 从而获得布洛芬-乙醇-水混合物相分离的可能机理, 这对于药物提取、药物结晶和药物回收等过程中溶剂的设计和选择具有重要的价值.

2 分子模拟方法

2.1 模拟体系的构建

为模拟不同水浓度条件, 本工作使用PACKMOL软件^[36]随机构建了9个由布洛芬(ibuprofen, IBU)、乙醇(ethanol, Et)和水(water, W)组成的三元混合体系,

其中布洛芬-乙醇的配比根据Wang等^[37]的溶解度实验数据来构建: 布洛芬和乙醇分子的数目分别为64个和512个. 对于水分子数目, 本工作结合Rashid等^[22]的工作进行配比, 即水分子的数目从57增至4608个, 相应的水的摩尔分数(x_w , %)从10%增加至90%, 有关模拟体系的详细信息见表1. 此外, 本工作还构建了布洛芬在纯乙醇和纯水中的两个二元混合体系, 其中布洛芬、乙醇、水分子的数目分别为64、512和4600. 布洛芬、乙醇和水的分子结构如图1所示, 其中部分原子被标记以用于后续的结果分析.

2.2 模拟计算细节

针对上述9个三元模拟体系, 本文采用Tirado-Rives等^[38]和Acevedo等^[39]研究人员开发的OPLS全原子力场来描述布洛芬和乙醇分子, 而水分子则采用与OPLS全原子力场兼容的TIP3P模型进行描述^[40]. 在模拟过程中, 使用库仑作用势能函数和Lennard-Jones (L-J)作用势能函数来描述混合体系中的非键相互作用. 混合体系的L-J参数则通过使用几何运算方法计算

表1 9个模拟体系中布洛芬、乙醇和水分子的数目

Table 1 The numbers of ibuprofen, ethanol, and water at nine different simulation systems

x_w (%)	N_{IBU}	N_{Et}	N_W
10	64	512	57
20	64	512	128
30	64	512	219
40	64	512	341
50	64	512	512
60	64	512	768
70	64	512	1195
80	64	512	2048
90	64	512	4608

图1 布洛芬、乙醇和水分子的结构示意图(网络版彩图)

Figure 1 The structures of ibuprofen, ethanol, and water (color online).

得到, 即 $\sigma_{ij} = (\sigma_{ii}\sigma_{jj})^{1/2}$ 和 $\varepsilon_{ij} = (\varepsilon_{ii}\varepsilon_{jj})^{1/2}$.

基于上述力场, 首先采用steep算法对上述9个体系进行能量最小化, 直到体系的最大作用力低于 100 kJ/(mol nm). 所有体系均在最大步长5000步以内达到了能量最小值. 随后, 在298.15 K和1 atm条件下, 对这9个体系均采用NPT MD模拟运行5 ns以获得更为合理的初始构型. 在此模拟过程中, 采用Berendsen算法控制混合体系的温度和压力, 且积分时间分别为0.2和0.5 ps. 紧接着, 进行10 ns的NPT MD模拟使每个体系达到平衡状态. 在获得的平衡体系基础上, 对每个体系进行20 ns的NPT MD模拟用于后续的数据分析, 该模拟过程中粒子的轨迹坐标每200 fs保存一次, 其中体系的温度和压力通过Berendsen算法和Parrinello-Rahman算法控制^[41], 相应的积分时间分别为0.2和2.0 ps. 在上述所有的NPT MD模拟过程中, 采用LINCS算法将混合体系的键长固定不动^[42], 使用velocity-Verlet算法求解牛顿运动方程, 其积分时间为2 fs, 且在x、y、z三个方向应用周期性边界条件. 对于非键相互作用, 设定其截断半径为1.2 nm, 并使用particle-mesh Ewald (PME)方法计算长程静电相互作用^[43,44]. 本工作所有的MD模拟均通过GROMACS 4.5^[45]完成.

3 结果与讨论

3.1 相分离过程

为解释布洛芬-乙醇-水混合体系的相分离机制, 图2和图3分别展示了布洛芬在纯溶剂组分和混合溶剂组分中的模拟快照图. 由图2可知, 布洛芬与纯乙醇溶剂形成均相溶液, 说明布洛芬可以与乙醇混溶. 而在纯水溶剂中, 布洛芬则完全形成聚集体, 与水不互溶. 当向布洛芬与乙醇形成的均相溶液中添加少量水时(如30%或40%), 从图3a, b可以发现, 布洛芬-乙醇-水混合体系依旧是均相溶液. 然而, 从图3c, d可以明显地发现, 当水的浓度增加至70%甚至更高时, 布洛芬、乙醇和水组成的混合体系形成了互不相溶的两相: 一相为布洛芬, 类似于纯水溶剂中出现的布洛芬聚集体, 另一相则为富含乙醇和水的溶剂相. 这与已报道的相分离研究结果有所不同, 例如, Peña等^[17]发现药物-有机溶剂-水混合体系主要形成的是富含水溶剂的相和富含有机溶剂和药物的相. 针对本工作出现的反常现象, 我们推测可能与布洛芬-水-乙醇三元体系存在的各种

图2 IBU-Et和IBU-W两种二元混合物中布洛芬(绿色)、乙醇(黄色)和水(红色)在20 ns时的MD模拟快照图, 其中从上至下依次表示IBU-Et混合物和IBU-W混合物(网络版彩图)

Figure 2 Snapshots display ibuprofen (green), ethanol (yellow), and water (red) molecules obtained from MD simulations at 20 ns. Here, the top represents ibuprofen-ethanol mixture without water and the bottom is ibuprofen-water mixture with no ethanol (color online).

图3 IBU-Et-W三元混合物中布洛芬(绿色)、乙醇(黄色)和水(红色)在20 ns时的MD模拟快照图, 其中(a)~(d)对应水的浓度为30%、40%、70%和80% (网络版彩图)

Figure 3 Snapshots display ibuprofen (green), ethanol (yellow), and water (red) molecules from MD simulations for IBU-Et-W mixture at 20 ns. Here the water contents are 30%, 40%, 70% and 80% from (a) to (d) (color online).

相互作用有关, 如氢键作用、静电作用和范德华作用. 另一方面, 溶剂配比也不同. 众所周知, 大多数活性药物易溶于有机溶剂而难溶于水. 因此, 提高药物-有机溶剂-水混合体系中有机溶剂的浓度, 则更有利于增强其与药物分子之间的相互作用强度.

3.2 结构性质

为了解释上述独特的相分离现象, 本工作模拟计算了水摩尔分数在10%~90%范围内, 布洛芬-乙醇、布洛芬-水、乙醇-水、水-水之间的径向分布函数(radial distribution functions, RDFs)^[46], 其可以反映与相分离形成有关的相互作用机制和结构变化. 在本工作中, 此处的RDFs为原子和原子之间的RDFs, 即选取布洛芬、乙醇和水最具代表性的原子作为参考对象(图1)来计算相应两个原子之间的RDFs, 其计算式如下所示^[46]:

$$g(r) = \frac{V}{N^2} \sum_i \sum_{j \neq i} \delta(r - r_{ij}) = \frac{\rho(r_{ij})}{\rho_{\text{bulk}}} \quad (1)$$

其中, $g(r)$ 反映了在径向距离 r_{ij} 处找到“ i ”型包含“ j ”型分子的概率, $\rho(r_{ij})$ 代表局域密度函数, 而 ρ_{bulk} 代表的是粒子的体相密度, 所得结果如图4所示. 此外, 在统计和分析RDFs时, 本工作对每个体系模拟了20 ns.

由图4a~d可知, 上述四种RDFs曲线的第一特征峰

图4 在不同的水的摩尔分数(x_w (%))下, 三元体系的RDFs曲线. (a) $\text{H}_{\text{IBU}}-\text{O}_{\text{Et}}$, (b) $\text{H}_{\text{IBU}}-\text{O}_{\text{W}}$, (c) $\text{H}_{\text{Et}}-\text{O}_{\text{W}}$ 和(d) $\text{O}_{\text{W}}-\text{O}_{\text{W}}$ (网络版彩图)

Figure 4 RDFs curves of (a) $\text{H}_{\text{IBU}}-\text{O}_{\text{Et}}$, (b) $\text{H}_{\text{IBU}}-\text{O}_{\text{W}}$, (c) $\text{H}_{\text{Et}}-\text{O}_{\text{W}}$, and (d) $\text{O}_{\text{W}}-\text{O}_{\text{W}}$ in ternary systems at different water mole fractions, x_w (%) (color online).

均在2.5 Å范围内出现, 且峰值很强, 这表明布洛芬-乙醇、布洛芬-水、乙醇-水和水-水之间都可以形成氢键^[47]. 此外, 该距离越短且第一峰值越高, 则表明两组分之间的氢键作用越强. 通过对比图4a~d可以得出, 在低的水浓度条件下时, 布洛芬可以通过强的氢键作用被乙醇分子优先溶剂化, 并逐渐在其周围形成富含乙醇聚集体的溶剂化层结构, 这一现象与之前的实验工作和理论工作相一致^[29,30,32], 并解释了图3a, b所得结果的原因. 然而, 随着水浓度的增加, 上述四种RDFs曲线都呈现递减的趋势. 其中, 水-水的RDF也呈现降低趋势是由于水分子的体相密度 ρ_{bulk} 的增加要比 $\rho(r_{ij})$ 更大所导致. 针对水分子出现的这种独特现象已在其他研究人员的模拟工作中得到了证实^[48~50]. 上述结果说明, 水浓度的增大削弱了四种组分之间的氢键作用. 并且, 氢键的减弱可能使得布洛芬的第一溶剂层的乙醇分子或水分子逐渐被布洛芬分子所取代, 直至出现布洛芬在其第一溶剂化层占主导. 由补充材料的图S2 (网络版补充材料)可知, 随着水的浓度增加, 布洛芬-布洛芬的RDFs曲线呈现递增的趋势. 换言之, 水浓度的增加削弱了布洛芬与溶剂之间的相互作用, 提高了布洛芬自身之间的相互作用, 从而形成了如图3c, d中的聚集体结构.

3.3 配位数和局部摩尔分数

随后, 为了更好地理解图3c, d中的相分离机制, 本工作再次分析计算了混合体系中各组分之间的配位数, 公式如下所示^[51]:

$$N(r) = \int_0^{r_c} 4\pi\rho_{\text{bulk}}g(r)dr \quad (2)$$

其中, 截止半径 r_c 通常为 $g(r)$ 的第一特征峰出现的极小值. 然而, 此处的 $g(r)$ 是基于布洛芬、乙醇和水分子的质心求算得到的, 结果见图S1. 紧接着, 对图S1中的6种质心RDF曲线的第一特征峰进行积分, 得到相应的配位数, 如图5所示. 由图5可知, 随着水的浓度增加, IBU-Et和Et-Et的配位数均降低, 而其他4种的配位数则逐渐增加. 例如, IBU-IBU和Et-W的配位数分别从1.4和1.0增加至5.8和22.4. 该结果进一步证明, 在高浓度条件下, 聚集在布洛芬周围的乙醇分子转向与水发生相互作用, 且布洛芬自身相互作用也增强. 此外, 比较IBU-W和W-W这两者的配位数时, 可以发现IBU-W

图5 在不同的水的摩尔分数(x_w (%))下, IBU-Et、IBU-W、Et-W和W-W之间的配位数(网络版彩图)

Figure 5 Coordination numbers of IBU-Et, IBU-W, Et-W, and W-W at different water mole fractions, x_w (%) (color online).

的配位数要更大, 这可能是由于布洛芬与水分子之间的氢键作用要更强, 如图4b, d所示. 另一方面, 根据配位数可以得到布洛芬、乙醇和水周围的局部结构和组成信息, 即局部摩尔分数(local mole fraction). 它更能说明结构的非均相性和结构的异质性, 其计算公式如下^[52]:

$$X_{ij}(r) = \frac{n_{ij}(r)}{n_{ij}(r) + n_{ii}(r)} \quad (3)$$

基于式(2)获得了各组分的局部摩尔分数, 列于表2. 由表2可知, 在低浓度时, 布洛芬周围主要形成富含乙醇聚集体的溶剂化层结构, 而在高浓度条件下, 混合体系中主要以乙醇被水包裹的溶剂化结构形式存在, 这一结果与图4的结果相一致.

3.4 相互作用能

为验证上述推测, 图6展示了在不同水浓度条件下, IBU-IBU、IBU-Et、IBU-W、Et-Et、Et-W和W-W之间的静电和范德华相互作用能. 其中, 在补充材料中, 详细给出了相互作用能的定义和计算方法. 从图6可知, 当 $x_w < 50\%$ 时, IBU-Et之间的静电相互作用能和范德华相互作用能最大, 且静电相互作用能的贡献最大. 这说明在较低水浓度时, 布洛芬-乙醇-水混合体系中IBU-Et之间强的静电作用使得混合体系在低浓度条件下可以形成乙醇溶剂包裹布洛芬分子的溶剂化结构, 与图4所得结果相一致. 然而, 当 $x_w > 70\%$, IBU-Et和Et-Et之间的静电和范德华相互作用能均随水的浓度增加而减小, 而其余的都呈现增加的趋势. 例如, 在

表2 在不同水的摩尔分数条件下, IBU-Et、IBU-W和Et-W的局部摩尔分数

Table 2 The local mole fractions of IBU-Et, IBU-W, and Et-W at different water mole fractions

x_w (%)	X_{IBU-Et}	X_{IBU-W}	X_{Et-W}
10	0.91	0.06	0.09
20	0.89	0.13	0.18
30	0.84	0.19	0.28
40	0.80	0.25	0.37
50	0.76	0.33	0.47
60	0.72	0.41	0.57
70	0.66	0.49	0.67
80	0.56	0.59	0.77
90	0.41	0.73	0.88

图6 在不同的水的摩尔分数(x_w (%))下, 混合体系中IBU-IBU、IBU-Et、IBU-W、Et-Et、Et-W和W-W之间的静电和范德华相互作用能(网络版彩图)

Figure 6 The electrostatic and van der Waals interaction energies for the IBU-IBU, IBU-Et, IBU-W, Et-Et, Et-W, and W-W at different water mole fractions, x_w (%) (color online).

高的水浓度条件下, 混合体系中静电相互作用能的贡献主要来源于Et-W和IBU-W, 但Et-W的贡献要更大些, 而范德华相互作用能的贡献则来源于IBU-IBU之间的范德华作用. 这一反常的变化趋势可能有利于图3c, d中相分离的发生. 例如, 当水的浓度超过70%时,

原来与布洛芬发生相互作用的乙醇分子转向了与水分子之间形成强的静电作用, 直至布洛芬分子逐渐被水分子取代, 从而使得越来越多的布洛芬可以通过自身之间强范德华作用力形成聚集体. 除了这个因素, 现有的文献^[53,54]指出溶剂的极性越低越有利于增强溶质与溶剂之间的相互作用. 在本工作中, 水浓度的增加有利于提高溶剂的极性, 从而削弱了布洛芬与溶剂之间的相互作用, 增强了溶剂-溶剂与溶质-溶质之间的相互作用. 这一模拟结果为图3c, d出现的现象提供了佐证.

3.5 氢键性质

除了静电作用和范德华作用, 氢键作用也被认为是诱导相分离的另一个重要因素. 关于氢键的定义在网络版补充材料部分有详细的介绍. 为此, 本工作首先采用时间相关函数(time correlation functions, TCFs)计算了每个摩尔分数下, 体系中各组分之间的氢键动力学性质, 其计算表达式如下^[55]:

$$C_{HB}(t) = \frac{h(0)h(t)}{h} \quad (4)$$

其中, 当氢键在 t 时刻形成时, 则变量 $h(t)=1$, 否则 $h(t)=0$. 根据该定义, $C_{HB}(t)$ 描述的是氢键从形成、断裂、再形成、再断裂的过程, 它可以提供更多关于氢键的信息, 如图7所示. 由图7可知, 这四种氢键的 $C_{HB}(t)$ 曲线的衰减速度随着水浓度的增加而逐渐加快, 说明水浓度的增加会削弱这4种氢键的强度, 该结果与图4的结果相一致. 同时, 也进一步证实, 水的摩尔分数的增加可以削弱布洛芬与溶剂之间的氢键作用, 从而有利于提高布洛芬自身之间的相互作用(图S2), 进而促进布洛芬在高浓度条件下形成如图3c, d中的聚集体. 此外, 本工作又计算了在不同水浓度条件下, 三元体系中各组分之间的氢键数目, 以及布洛芬、乙醇和水分子周围氢键结构的变化情况, 所得结果如图8和图9所示. 由图8和图9a~c可知, 当 $x_w < 50\%$ 时, IBU-Et之间的氢键数目和氢键的占比最多, 这说明在较低水浓度时, 针对布洛芬而言, 布洛芬的周围主要以IBU-Et的氢键为主导. 由图7可知, IBU-Et之间形成的氢键作用最强, 即优先被乙醇溶剂化, 这与图4和图6的结果相一致. 因此, 图8和图9的模拟结果进一步解释了在低的水浓度条件下, 图3a, b可以形成稳定的均相溶液与布洛芬-

图7 在不同的水的摩尔分数下, 三元混合体系中氢键的自相关函数曲线. (a) IBU-Et, (b) IBU-W, (c) Et-W和(d) W-W(网络版彩图)

Figure 7 The $C_{HB}(t)$ curves for hydrogen bond in the ternary systems with different water mole fractions. (a) IBU-Et, (b) IBU-W, (c) Et-W, and (d) W-W (color online).

图8 在不同水的摩尔分数(x_w (%))下, 三元体系中各组分之间的氢键数目(网络版彩图)

Figure 8 The HB number in ternary systems with different water mole fractions, x_w (%) (color online).

乙醇之间强氢键作用和静电作用息息相关. 同样地, 与图6中的结果变化趋势一致, 当 $x_w > 50\%$, 乙醇和水之间形成的氢键数目和概率最大. 当水的摩尔分数为90%时, Et-W之间的氢键数目为2.5, 其占比也超过了90%. 在低的和高的水浓度条件下, 布洛芬、乙醇和水三者之间的静电作用、范德华作用和氢键作用的反常变化趋势, 导致布洛芬-乙醇-水混合体系发生了如图3c, d中的相分离现象. 值得注意的是, 通过对比图6和图8可知, 布洛芬自身之间形成氢键的数目和概率随水

图9 在不同的水的摩尔分数(x_w (%))下, 三元体系中不同氢键的占比。(a) 布洛芬, (b) 乙醇和(c) 水(网络版彩图)

Figure 9 Proportion of different HBs with (a) ibuprofen, (b) ethanol, and (c) water molecules in ternary systems as a function of water mole fraction, x_w (%) (color online).

浓度增加的变化趋势并不明显且相应的值也很小, 这进一步说明布洛芬在高的水浓度条件下形成的聚集体主要是通过范德华作用、氢键和静电作用发挥次级作

补充材料

本文的补充材料见网络版<http://chemcn.scichina.com>. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

- 1 Gereben O, Pusztai L. *J Phys Chem B*, 2015, 119: 3070–3084
- 2 Obeidat A, Abu-Ghazleh H. *AIP Adv*, 2018, 8: 065203
- 3 Dhamole PB, Mahajan P, Feng H. *Process Biochem*, 2010, 45: 1672–1676
- 4 Loeser E, DelaCruz M, Madappalli V. *J Chem Eng Data*, 2011, 56: 2909–2913
- 5 Fakhree MAA, Ahmadian S, Panahi-Azar V, Acree Jr. WE, Jouyban A. *J Chem Eng Data*, 2012, 57: 3303–3307
- 6 Haramaki H, Shimomura T, Umecky T, Takamuku T. *J Phys Chem B*, 2013, 117: 2438–2448
- 7 Taha M, Khoiroh I, Lee MJ. *J Phys Chem B*, 2013, 117: 563–582
- 8 Taha M, Lee MJ. *J Chem Phys*, 2013, 138: 244501

用. 事实上, Rashid等^[22]指出, 药物-有机溶剂-水组成的混合体系发生相分离主要是由于药物自身的疏水作用所造成的.

4 结论

本文通过分子模拟方法从相分离过程、结构性质、相互作用能以及分子间作用的分析, 系统地研究了水含量的变化对布洛芬-乙醇-水混合物相分离的影响机制. 研究表明, 当水的摩尔分数在70%~90%范围内时, 由布洛芬、乙醇和水组成的混合体系可以形成互不相溶的两相. 其中一相为富含布洛芬聚集体的相, 而另一相则为富含乙醇和水的溶剂相. 通过对结构性质、配位数、局部摩尔分数、相互作用能和氢键性质的分析得出, 在低的和高的水浓度条件下, 布洛芬、乙醇和水三者之间的静电作用、范德华作用和氢键作用表现出的反常的变化趋势以及溶剂的极性增大, 诱导了混合体系的相分离. 当水浓度小于50%时, 布洛芬通过氢键作用优先被乙醇溶剂化, 并逐渐在其周围形成富含乙醇聚集体的溶剂化结构. 随着水的含量升高(>70%), 溶剂的极性逐渐增加, 使得原来与布洛芬发生相互作用的乙醇分子转向与水分子之间形成强的静电作用和氢键作用, 布洛芬分子逐渐被水分子取代, 从而越来越多的布洛芬通过自身之间强的范德华作用形成聚集体. 与无机盐-有机溶剂-水、缓冲液-有机溶剂-水和其他药物-有机溶剂-水混合物发生的相分离类似, 实验研究人员可以应用本工作所发现的相分离技术用于药物的纯化过程.

- 9 Gupta BS, Taha M, Lee MJ. *J Chem ThermoDyn*, 2017, 105: 76–85
- 10 Gupta BS, Fang MY, Lee MJ. *J Chem Eng Data*, 2018, 63: 757–763
- 11 Xiong D, Zhang Q, Fan J, Wang J. *Sci Sin-Chim*, 2019, 49: 933–939 (in Chinese) [熊大珍, 张倩, 樊静, 王键吉. 中国科学: 化学, 2019, 49: 933–939]
- 12 Dionysiou D, Tsianou M, Botsaris G. *Ind Eng Chem Res*, 2000, 39: 4192–4202
- 13 Chung NH, Nishimoto J, Kato O, Tabata M. *Anal Chim Acta*, 2003, 477: 243–249
- 14 Veljković VB, Lazić ML, Stanković MZ. *World J Microbiol Biotechnol*, 2006, 22: 519–523
- 15 Zhang C, Huang K, Yu P, Liu H. *Separation Purification Tech*, 2012, 87: 127–134
- 16 Khalifeh I. Thermodynamic Evaluation of Ibuprofen Solubility in Aqueous and Non-aqueous Cosolvent Systems. *Dissertation for Doctoral Degree*. West Lafayette: Purdue University, 2000
- 17 Peña MA, Bustamante P, Escalera B, Reillo A, Bosque-Sendra JM. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2004, 36: 571–578
- 18 Manrique J, Martinez F. *Lat Am J Pharm*, 2007, 26: 344–354
- 19 Delgado DR, Holguín AR, Almanza OA, Martínez F, Marcus Y. *Fluid Phase Equilib*, 2011, 305: 88–95
- 20 Delgado DR, Martínez F. *Fluid Phase Equilib*, 2013, 360: 88–96
- 21 Shakeel F, Iqbal M, Ezzeldin E, Haq N. *J Mol Liquids*, 2015, 209: 461–464
- 22 Rashid A, White ET, Howes T, Litster JD, Marziano I. *J Chem Eng Data*, 2014, 59: 2699–2703
- 23 Dolenko TA, Burikov SA, Dolenko SA, Efitorov AO, Plastinin IV, Yuzhakov VI, Patsaeva SV. *J Phys Chem A*, 2015, 119: 10806–10815
- 24 Singh A, Van den Mooter G. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 100: 27–50
- 25 Cárdenas ZJ, Jiménez DM, Almanza OA, Jouyban A, Martínez F, Acree WE. *Phys Chem Liquids*, 2018, 56: 465–481
- 26 Li X, Liu Y, Cao Y, Cong Y, Farajtabar A, Zhao H. *J Chem Eng Data*, 2018, 63: 2219–2227
- 27 Romero-Nieto AM, Cerquera NE, Martínez F, Delgado DR. *J Mol Liquids*, 2019, 287: 110894
- 28 Zhang J, Huang C, Chen J, Xu R. *J Chem Eng Data*, 2019, 64: 4095–4102
- 29 Fujii K, Kumai T, Takamuku T, Umebayashi Y, Ishiguro S. *J Phys Chem A*, 2006, 110: 1798–1804
- 30 Takamuku T, Noguchi Y, Yoshikawa E, Kawaguchi T, Matsugami M, Otomo T. *J Mol Liquids*, 2007, 131–132: 131–138
- 31 Takamuku T, Shimomura T, Tachikawa M, Kanzaki R. *Phys Chem Chem Phys*, 2011, 13: 11222–11232
- 32 Takamuku T, Kouda Y, Shimomura T. *J Mol Liquids*, 2014, 189: 113–121
- 33 Taha M, Teng HL, Lee MJ. *J Chem Thermodyn*, 2012, 54: 134–141
- 34 Gupta BS, Fang MY, Lee MJ. *Fluid Phase Equilib*, 2016, 418: 119–124
- 35 Bier M, Mars J, Li H, Mezger M. *Phys Rev E*, 2017, 96: 022603
- 36 Martínez L, Andrade R, Birgin EG, Martínez JM. *J Comput Chem*, 2009, 30: 2157–2164
- 37 Wang S, Song Z, Wang J, Dong Y, Wu M. *J Chem Eng Data*, 2010, 55: 5283–5285
- 38 Jorgensen WL, Maxwell DS, Tirado-Rives J. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 11225–11236
- 39 Sambasivarao SV, Acevedo O. *J Chem Theor Comput*, 2009, 5: 1038–1050
- 40 Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, Impey RW, Klein ML. *J Chem Phys*, 1983, 79: 926–935
- 41 Parrinello M, Rahman A. *J Appl Phys*, 1981, 52: 7182–7190
- 42 Hess B, Bekker H, Berendsen HJC, Fraaije JGEM. *J Comput Chem*, 1997, 18: 1463–1472
- 43 Essmann U, Perera L, Berkowitz ML, Darden T, Lee H, Pedersen LG. *J Chem Phys*, 1995, 103: 8577–8593
- 44 Darden T, York D, Pedersen L. *J Chem Phys*, 1993, 98: 10089–10092
- 45 Pronk S, Páll S, Schulz R, Larsson P, Bjelkmar P, Apostolov R, Shirts MR, Smith JC, Kasson PM, van der Spoel D, Hess B, Lindahl E. *Bioinformatics*, 2013, 29: 845–854
- 46 McQuarrie D. *Statistical Mechanics*. Sausalito: University Science Books, 2000. 222–223
- 47 Luzar A, Chandler D. *Nature*, 1996, 379: 55–57
- 48 Niazi AA, Rabideau BD, Ismail AE. *J Phys Chem B*, 2013, 117: 1378–1388
- 49 Wang YL, Sarman S, Glavatskih S, Antzutkin ON, Rutland MW, Laaksonen A. *J Phys Chem B*, 2015, 119: 5251–5264
- 50 Huang Y, Wan Z, Yang Z, Ji Y, Li L, Yang D, Zhu M, Chen X. *J Chem Eng Data*, 2017, 62: 2340–2349
- 51 Docampo-Álvarez B, Gómez-González V, Méndez-Morales T, Carrete J, Rodríguez JR, Cabeza Ó, Gallego LJ, Varela LM. *J Chem Phys*, 2014,

140: 214502

- 52 Skarmoutsos I, Dellis D, Samios J. *J Chem Phys*, 2007, 126: 224503
- 53 Ruidiaz MA, Delgado DR, Martínez F, Marcus Y. *Fluid Phase Equilib*, 2010, 299: 259–265
- 54 Filippa MA, Gasull EI. *Fluid Phase Equilib*, 2013, 354: 185–190
- 55 Zhao W, Leroy F, Heggen B, Zahn S, Kirchner B, Balasubramanian S, Müller-Plathe F. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 15825–15833

Phase separation mechanism of ibuprofen-ethanol-water mixtures explored by molecular dynamics simulation

Yuanhui Ji^{*}, Yiping Huang, Mao Zhang, Long Cheng

Jiangsu Province Hi-Tech Key Laboratory for Biomedical Research, School of Chemistry and Chemical Engineering, Southeast University, Nanjing 211100, China

^{*}Corresponding author (email: yuanhui.ji@seu.edu.cn, yuanhuijinj@163.com)

Abstract: Molecular dynamics simulations were conducted in this work to explore the effect of water content on the phase separation of ibuprofen-ethanol-water mixtures based on the analysis of solvation structure, interaction energies and molecular-level interactions. Our simulation results showed that when the mole fraction of water was more than 70%, two immiscible phases were formed in ibuprofen-ethanol-water mixtures, consisting of one phase rich in ibuprofen and the other rich in ethanol and water. This phenomenon is mainly caused by the fact that when the mole fraction of water was extremely low, ibuprofen was preferentially solvated by ethanol with the ethanol clusters formed around ibuprofen due to their strong hydrogen bonds. As the water content increased, the interactions between ibuprofen and solvents were weakened and the polarity of solvent increased. This leads to ethanol molecules around ibuprofen turned to interact with water molecules through strong hydrogen bonds until water molecules gradually replaced ibuprofen molecules. More and more ibuprofen molecules formed aggregates through strong van der Waals interactions between themselves. The phase separation mechanism studied in this work will contribute to the design of new separation materials.

Keywords: ibuprofen-ethanol-water mixtures, phase separation, molecular simulation, hydrogen bond, van der Waals interaction

doi: [10.1360/SSC-2021-0041](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0041)