

УДК 615.453.4

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ МИКРОКАПСУЛ С ГИДРОФОБНОЙ ОБОЛОЧКОЙ

Ю.А. Полковникова<sup>1</sup>, А.А. Глушко<sup>2</sup>, И.Ю. Михайловская<sup>1</sup>, Ё.С. Кариева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 3  
E-mail: juli-polk@mail.ru

<sup>2</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357500, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.  
E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

<sup>3</sup>Ташкентский фармацевтический университет, 100015, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Айбека, 45  
E-mail: yosk@mail.ru

Микрокапсулы в настоящее время нашли применение в различных отраслях. Микрокапсулы с витаминами, эфирными и жирными маслами входят в состав различных косметических средств (кремов, гелей, сывороток). Микрокапсулированные пробиотики используются в кормах и кормовых добавках в ветеринарии. Важная область применения микрокапсулирования в фармации – совмещение в общей дозировке лекарственных веществ, несовместимых при смешении в свободном виде. **Цель работы** – сравнительный анализ термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду, в раствор кислоты хлористоводородной 0,01 М и спирт этиловый. **Материалы и методы.** Для моделирования процесса высвобождения винпоцетина из сплава в различных средах были построены модели компонентов исследуемых систем и вычислены заряды их атомов квантово-химическим методом. Пространственные модели компонентов были построены с использованием программы Nuser Chem 8.01. В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава была использована конформация системы «сплав-винпоцетин» после термодинамического уравнивания методом молекулярной динамики в программе Биоэврика в течение 5 нс. Для выделенных систем проводился колебательный анализ с использованием неограниченного метода Хартри-Фока в базе STO-3G в программе Orca 4.0. **Результаты и обсуждение.** Высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду при различных рН и в этанол зависит от его растворимости в этих средах, а так же от растворимости сплава. **Заключение.** Проведенные исследования моделирования молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 показывает возможность высвобождения винпоцетина в воду с рН 2,0 и в этанол. Полученные результаты позволяют предположить более низкую степень высвобождения винпоцетина из сплава в этанол по сравнению с раствором кислоты хлористоводородной 0,01М.

**Ключевые слова:** микрокапсулы, оболочка, винпоцетин, воск, масло какао, квантово-химический расчет, степень высвобождения

## SIMULATION OF VINPOCETINE RELEASE PROCESS FROM MICROCAPSULES WITH HYDROPHOBIC SHELL

Yu.A. Polkovnikova<sup>1</sup>, A.A. Glushko<sup>2</sup>, I.Yu. Mikhailovskaya<sup>1</sup>, Yo.S. Karieva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Voronezh State University”, 3, Student str., Voronezh, Russia, 394036  
E-mail: juli-polk@mail.ru

<sup>2</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532  
E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

<sup>3</sup>Tashkentkiy Pharmaceutical University, 45, Aybeka Str., Tashkent, Uzbekistan, 100015  
E-mail: yosk@mail.ru

### Для цитирования:

Полковникова Ю.А., Глушко А.А., Михайловская И.Ю., Кариева Ё.С.  
МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ МИКРОКАПСУЛ С ГИДРОФОБНОЙ ОБОЛОЧКОЙ.  
Фармация и фармакология. 2017;5(4):344-367.  
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-344-367  
© Полковникова Ю.А., Глушко А.А., Михайловская И.Ю., Кариева Ё.С., 2017.

### For citation:

Polkovnikova Yu.A., Glushko A.A., Mikhailovskaya I.Yu., Karieva Yo.S.  
SIMULATION OF VINPOCETINE RELEASE PROCESS FROM MICROCAPSULES WITH HYDROPHOBIC SHELL.  
Pharmacy & pharmacology. 2017;5(4):344-367. (In Russ.)  
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-344-367

Nowadays microcapsules are widely spread in different industries. Microcapsules with vitamins, etheric and fatty oils are included into different cosmetics (creams, gels, serums). Microencapsulated probiotics are used in foods and fodder additives in veterinary. An important field of application of microencapsulation in pharmacy is the combination in the total dosage of drugs that are incompatible when mixed in free form. **The aim** of work is a comparative analysis of thermodynamic characteristics of vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water, solution of hydrochloric acid 0.01 M and ethanol. **Materials and methods.** For simulation of the process of vinpocetine release from the melt into different environments models component models of the studied systems were built and their atom charges were calculated by quantum-chemical method. Spatial models of the components were built in Hyper Chem 8.01. As an initial state for the thermodynamic characteristics of the calculation of vinpocetine release from the melt, a conformation of «melt-vinpocetine» system was used after thermodynamic equilibration by molecular dynamics simulation in Bioerica program for 5 ns. For isolated systems a vibrational analysis was performed with the use of unrestricted Hartree-Fock method in STO-3G basis set in Orca 4.0 program. **Results and discussion.** Vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water with different pH values and to ethanol depends on its solubility in these environments, and also on solubility of the melt. **Conclusion.** The performed study of vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 by molecular dynamics simulation demonstrates the opportunity of vinpocetine release into water with pH=2 and into ethanol. The obtained results make it possible to assume a lower degree of vinpocetine release from the melt into ethanol compared with the solution of hydrochloric acid 0,01 M.

**Keywords:** microcapsule, shell, vinpocetine, beeswax, cacao butter, quantum chemistry, molecular dynamics simulation, degree of release

**Введение.** Инкапсулирование – это процесс, при котором мельчайшие частицы жидкого, твердого или газового активного ингредиента упакованы во второй материал для защиты его от воздействий окружающей среды [1, 2]. Гидрофобную оболочку-матрицу микрокапсул выбирают на основании необходимых свойств микрокапсулы, например, на основании назначения микрокапсул, температуры хранения и т.п. [3]. Предпочтительная гидрофобная оболочка-матрица должна обладать температурой плавления, превышающей 45°C, так чтобы ее можно было хранить при комнатной температуре, обычно можно использовать любое гидрофобное вещество, если микрокапсулы хранят при температуре, меньшей температуры плавления гидрофобного вещества [4].

Гидрофобная оболочка-матрица или гидрофобная фаза может быть выбрана из группы, включающей жиры, масла, воски, смолы, эмульгаторы и их смеси. Предпочтительная гидрофобная оболочка-матрица или гидрофобная фаза выбирается из группы, включающей животные масла и жиры, полностью или частично гидрированные растительные и животные масла, ненасыщенные частично гидрированные или полностью гидрированные свободные жирные кислоты, другие эмульгаторы, животные воски, растительные воски, минеральные воски, синтетические воски, природные и синтетические смолы и их смеси. Животные воски представляют собой пчелиный воск, ланолин, воск шелухи или воск китайского воскового червеца.

Перспективным лекарственным веществом для создания микрокапсулированной формы является винпоцетин [5, 6].

Винпоцетин плохо растворяется в воде, и для проведения предварительных исследований по обоснованию состава микрокапсул и определению условий их получения, при сравнительных исследованиях в качестве среды наряду с водой очищенной и раствором кислоты хлористоводородной может быть

использован этиловый спирт, что позволит более четко определить влияние вспомогательных веществ и технологических факторов [7].

Микрокапсулы с гидрофобной оболочкой могут быть получены методом диспергирования [8]. Однако зачастую сложность аппаратного оформления процесса и низкая эффективность делают подбор методики микрокапсулирования длительным и дорогостоящим исследованием. Моделирование молекулярной динамики растворов при изучении процесса высвобождения лекарственных веществ из микрокапсул позволяет подобрать оптимальный пленкообразователь, водородный показатель, среду для высвобождения и другие факторы, важные для успешного проведения процесса микрокапсулирования. При этом необходимость проведения реального эксперимента сводится к минимуму [9].

**Цель исследования** – сравнительный анализ термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду, в раствор кислоты хлористоводородной 0,01 M и спирт этиловый.

**Материалы и методы.** Для моделирования процесса высвобождения винпоцетина из сплава в различных средах предварительно были построены модели компонентов исследуемых систем (винпоцетин, а так же компоненты сплава пчелиного воска и масла какао) и вычислены заряды их атомов квантово-химическим методом.

Для молекулы винпоцетина учитывалась ионизация в зависимости от величины pH дисперсионной среды с целью воспроизведения его поведения в растворителе. Учитывая показатель константы ионизации винпоцетина ( $pK_a$ ) в воде 7.1 [10] и используя уравнение Гендерсона-Хассельбаха [11], можно сделать вывод о том, что винпоцетин при pH 2,0 практически полностью ионизирован, а при pH 7,0 доля ионизированных молекул винпоцетина составляет 0,56:

$$\alpha = \frac{10^{\text{pH}-\text{pKa}}}{1 + 10^{\text{pH}-\text{pKa}}}$$

$$\beta = 1 - \alpha$$

где  $\alpha$  и  $\beta$  относительное содержание винпоцетина-основания и винпоцетина-катиона в растворе соответственно.

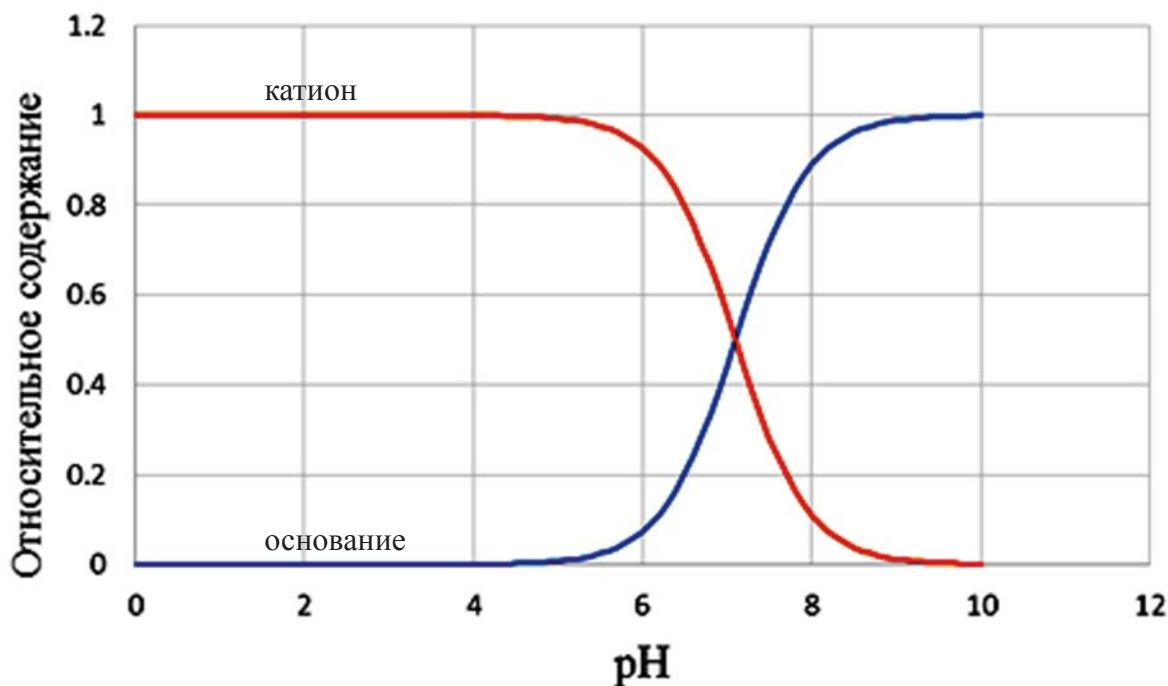


Рисунок 1 – Относительное содержание винпоцетина-основания и винпоцетина-катиона в растворе в соответствии с уравнением Гендерсона-Хассельбаха

При этом растворимость винпоцетина в нейтральной водной среде по данным литературы [12] низкая ( $1,89 \cdot 10^{-3}$  мг/мл), что говорит о незначительной концентрации винпоцетина в водной среде как в виде катиона, так и в виде основания. Интересным в данном исследовании нам представляется моделирование высвобождения как катиона, так и основания в среду растворителя, т.к. это дает возможность объяснить разницу в эффективности высвобождения данного вещества в растворитель при различных значениях pH с точки зрения теории строения молекул. При этом переход молекулы из сплава в растворитель может сопровождаться ее ионизацией в зависимости от величины водородного показателя растворителя. Причем ионизация может происходить уже при нахождении молекулы винпоцетина на межфазной поверхности при контакте с растворителем. Нами было осуществлено моделирование именно этого критического этапа процесса высвобождения – преодоление молекулой винпоцетина границы раздела фаз «сплав-растворитель». В качестве примера подобного исследования можно привести работу Hui-dong Zheng [13].

Пространственные модели компонентов были построены с использованием программы Hyper Chem 8.01 (лицензия HC80SA-4-1BBF6).

Важным фактором, который необходимо учитывать при моделировании молекулярной динамики гетерогенных систем, является распределение зарядов атомов. Для этой цели заряды атомов компонентов моделируемых систем вычислялись методом *ab initio*, что было продиктовано недостаточной точностью полуэмпирических методов. Выбор квантово-химических методов для определения зарядов атомов молекул компонентов сплава (неограниченный метод Хартри-Фока с базисным набором 3-21G\* для оптимизации геометрии и метод теории функционала плотности UB3LYP с базисным набором 6-31G\*) был сделан в соответствии с результатами исследования, приведенными в работе [14]. Обоснованность использования методов *ab initio* для расчета зарядов атомов при моделировании молекулярной динамики транспорта веществ через межфазную поверхность демонстрируется в работе [15].

Геометрия компонентов сплава была оптимизирована методом молекулярной механики mm+ [16] с использованием программы Hyper Chem 8.09. Далее была проведена оптимизация геометрии молекул методом *ab initio* (неограниченный метод Хартри-Фока, базисный набор 3-21G\* [17]). Заряды вычислены методом *ab initio* (метод теории функционала плотности UB3LYP [18], базисный набор 6-31G\*).

Полученная система далее встраивалась в растворители – воду и этанол. После этого проводилось термодинамическое уравнивание с использованием программы Биоэврика (автор А.А. Глушко) [19] (силовое поле Amber 94 [20], прямоугольные периодические граничные условия, термостат Берендсена

[21] – 310 К, время релаксации термостата 100 фс, шаг моделирования 1 фс).

Термостатирование осуществлялось в соответствии с графиком, приведенным в таблице 1. Температура, задаваемая термостатом, линейно изменялась между моментами времени графика.

Таблица 1 – График работы термостата в процессе моделирования молекулярной динамики

Время, фс	Температура, К
0	0
300000	310

Далее производилось моделирование высвобождения винпоцетина из участка сплава в растворитель в течение 20 нс.

В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава была использована конформация системы «сплав-винпоцетин» после термодинамического уравнивания методом молекулярной динамики в программе Биоэврика в течение 5 нс. В качестве конечного состояния использовался момент времени моделирования молекулярной динамики, соответствующий полному выходу молекулы винпоцетина из сплава в растворитель. В качестве критерия выхода винпоцетина в растворитель использовался

модуль энергии Ван-дер-Ваальсова взаимодействия между молекулой винпоцетина и сплавом ( $|E| < 0,1$  кДж/моль). Для обоих состояний проводилась оптимизация геометрии в силовом поле Amber 94 в программе Биоэврика.

Для выделенных систем проводился колебательный анализ [22] с использованием неограниченного метода Хартри-Фока в базе STO-3G в свободно распространяемой программе Orca 4.0 [17]. В результате были получены термодинамические характеристики моделируемых фрагментов систем (энтальпия и энтропия). Далее производился расчет энтальпии ( $\Delta H$ ) и энтропии ( $\Delta S$ ) высвобождения винпоцетина из сплава по формулам:

$$\Delta H = (H_{\text{сплав}} + H_{\text{винп.-растворитель}}) - (H_{\text{винп.-сплав}} + H_{\text{растворитель}})$$

$$\Delta S = (S_{\text{сплав}} + S_{\text{винп.-растворитель}}) - (S_{\text{винп.-сплав}} + S_{\text{растворитель}})$$

С использованием полученных энтальпий и энтропий рассчитывались энергии Гиббса ( $\Delta G$ ) высво-

бождения винпоцетина в различные среды по формуле для температуры 310 К:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

где T – температура, К.

**Результаты и обсуждение.** В качестве компонентов исследуемых систем были использованы модели

молекулы винпоцетина в виде основания и в виде катиона (рис. 2), а также модели компонентов сплава пчелиного воска и масла какао (рис. 3).

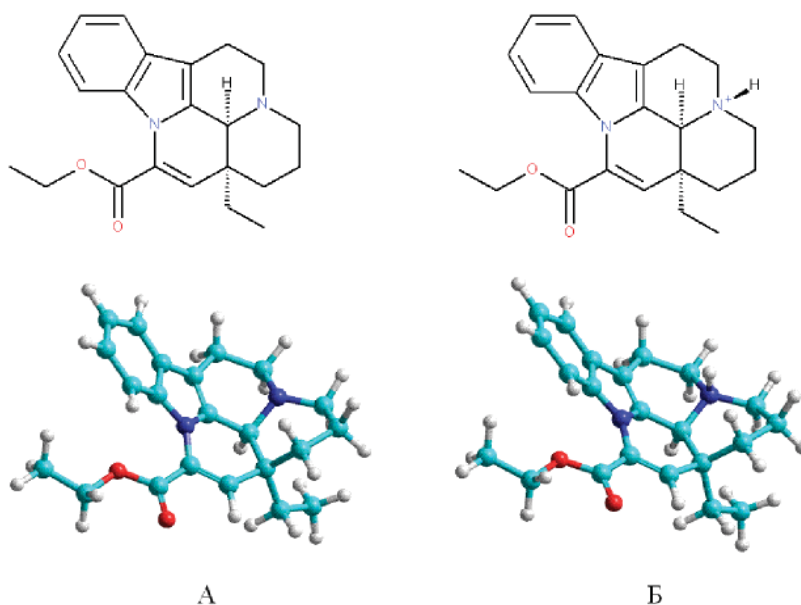
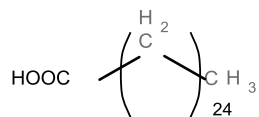
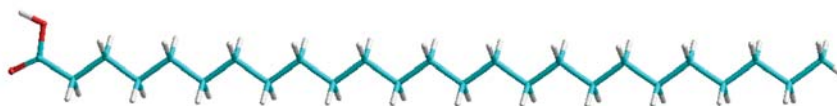
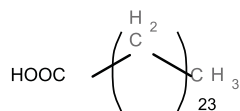


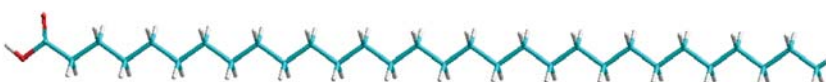
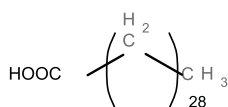
Рисунок 2 - Химическая структура и пространственное строение винпоцетина (А – основание, Б – катион)



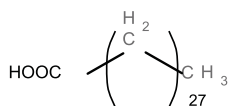
Церотиновая кислота



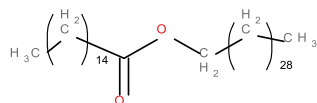
Неоцеротиновая кислота



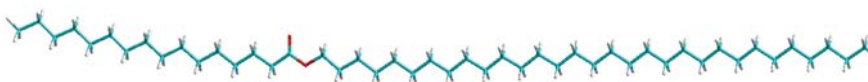
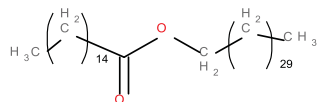
Мелиссиновая кислота



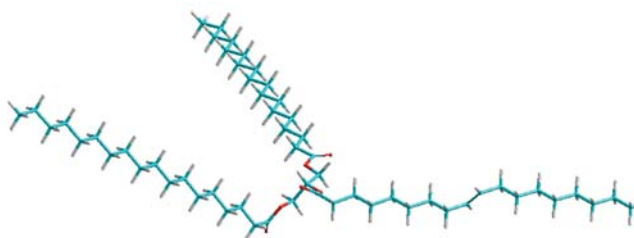
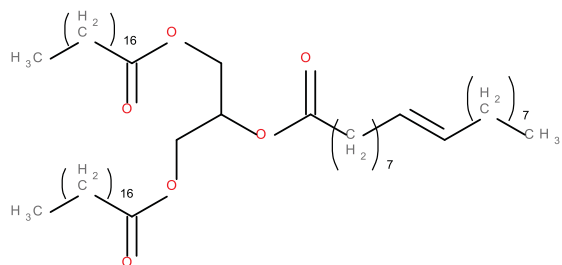
Монтаниновая кислота



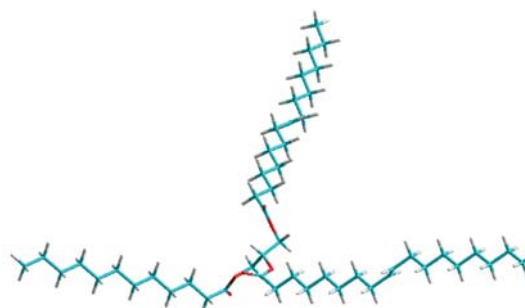
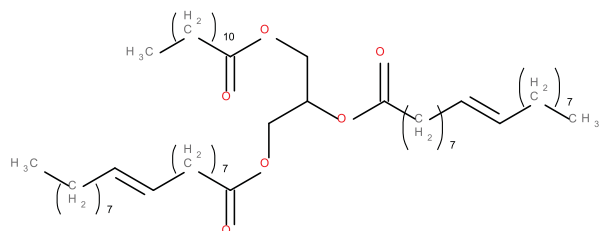
Мелисилпальмитат



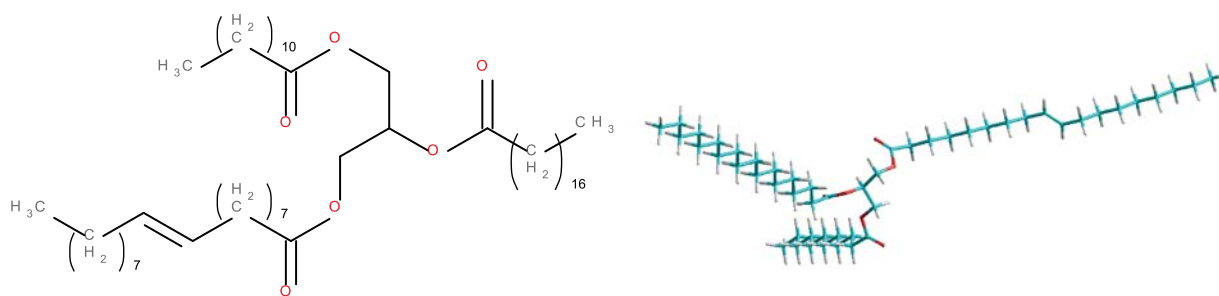
Мирицилпальмитат



1,3-дистеаро-2-олеин



1-пальмито-2,3-диолеин



## Пальмитостеаролеин

**Рисунок 3 – Структурные формулы и пространственное строение основных компонентов сплава пчелиного воска и масла какао**

Количественный состав сплава воска и масла какао был рассчитан исходя из литературных данных о химическом составе пчелиного воска [23] и масла какао [24]. Далее, исходя из молекулярных масс, были рассчитаны количества молекул основных компонентов моделируемой системы. Учитывая объем моделируемого фрагмента сплава пчелиного воска и масла какао 3:2, равный  $125 \text{ nm}^3$ , в модель были включены те компоненты, количество молекул которых, исходя из количественного состава не менее 2-х на моделируемый объем. В качестве примера выбора состава многокомпонентной системы можно привести работу, в которой осуществлялось моделирование масла какао методом молекулярной динамики, при этом в состав смеси были включены лишь три типа триглицеридов, не были включены жирные кислоты и другие многочисленные минорные компоненты масла [25]. Еще одним распространенным примером моделирования систем, имеющих сложный состав, является моделирование молекулярной динамики фосфолипидных мембран [26]. При этом, в состав мембраны при мо-

делировании включаются лишь компоненты, содержащиеся в достаточно большом количестве. Моделирование молекулярной динамики в настоящее время доступно в масштабе до десятков нанометров, т.е. в объеме до тысяч кубических нанометров [27]. В то же время, многие минорные компоненты веществ природного происхождения имеют настолько низкие концентрации, что их молекулы представлены в единичном экземпляре в объемах, намного превышающих тысячи кубических нанометров. Учитывая это, в настоящее время не представляется возможным учет многих минорных компонентов смесей природного происхождения при моделировании молекулярной динамики. Однако, данный теоретический метод широко и успешно используется для изучения физико-химических свойств смесей [28–30].

Далее, учитывая молекулярные массы, были рассчитаны количества молекул основных компонентов моделируемой системы (табл. 2).

На основе структур компонентов была построена модель сплава пчелиного воска и масла какао 3:2.

**Таблица 2 – Количественный состав моделируемого сплава пчелиного воска и масла какао 3:2**

Вещество	Молярная масса, г/моль	Массовая доля в сплаве, %	Число молекул в модели сплава	Число атомов в модели
Церотиновая кислота	396,7	7,2	8	640
Неоцеротиновая кислота	382,673	3	3	231
Мелиссиновая кислота	452,808	2,4	2	184
Монтаниновая кислота	438,781	2,4	2	178
Мелисил пальмитат	677,24	33	21	2940
Мирицил пальмитат	691,267	12	7	1001
1,3-дистеаро-2-олеин	889,485	7,9	4	684
1-пальмито-2,3-диолеин	803,307	5,3	3	453
Пальмитостеаролеин	805,323	26,8	14	2142
ИТОГО:		100		8453

В масле какао, помимо триглицеридов, содержатся также и свободные жирные кислоты. Об их концентрации можно судить по величине кислотного числа. Государственная фармакопея X [24] допускает кислотное

число масла какао не более 2,25 мг КОН на 1 г масла. Из этого следует, что содержание жирных кислот в масле какао, соответствующем требованиям Государственной фармакопеи не превышает  $4.01 \cdot 10^{-5}$  моль/г:

$$C(\text{жирных кислот}) = \frac{m(\text{КОН})}{M(\text{КОН})},$$

где С (жирных кислот) – содержание жирных кислот в 1 г масла какао, моль/г;

m (КОН) – масса КОН, необходимого для нейтрализации кислот, содержащихся в масле какао на 1 г масла (кислотное число), г КОН/г;

M (КОН) – молярная масса КОН, г/моль.

Суммарная масса компонентов масла какао, включаемых в молекулярную модель, составляет  $2,8 \cdot 10^{-20}$  г (табл. 2). Таким образом, количество жирных кислот масла какао в моделируемом объеме не должно превышать  $1,12 \cdot 10^{-24}$  моль, что соответствует 0,676 молекул жирных кислот:

$$N = m \cdot C(\text{жирных кислот}) \cdot N_A$$

где m – масса масла какао в моделируемой системе, г;

$N_A$  – число Авогадро, моль<sup>-1</sup>;

N – число молекул жирных кислот в моделируемой системе.

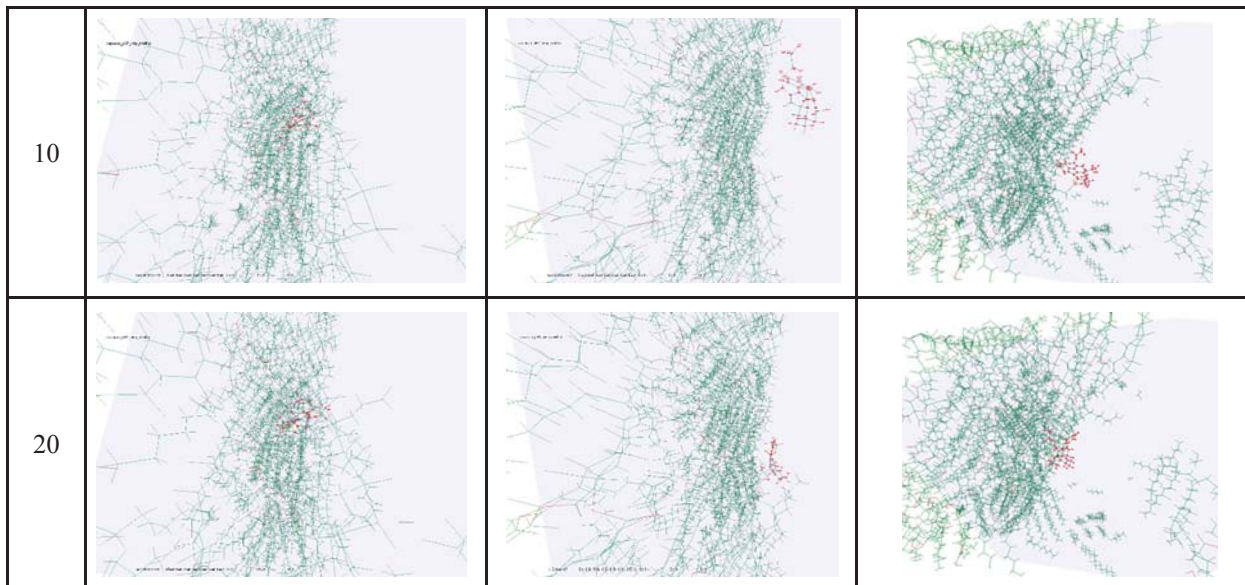
Полученные результаты соответствуют приблизительно 1 молекуле жирной кислоты на 64 различных молекул компонентов сплава (табл. 2), часть из которых сравнима по размерам с жирными кислотами масла какао, а другая часть (триглицериды) занимает значительно больший объем. Исходя из этого, молекулы жирных кислот масла какао не были включены в состав моделируемой системы.

Далее с использованием программы Биоэврика производилось термодинамическое уравнивание модели сплава методом молекулярной динамики, после чего система встраивалась в растворители – воду и этанол. После термодинамического уравнивания системы методом молекулярной динамики в течение 5 нс производилось моделирование высвобождения винпоцетина из участка сплава в растворитель в течение 20 нс. В таблице 3 приведены изображения пространственных структур моделируемых систем в различные моменты времени.

Таблица 3 – Состояния моделируемых систем в различные моменты времени

Время, нс	«сплав – винпоцетин – вода» (рН=7,0)	«сплав – винпоцетин-катион – вода» (рН=2,0)	«сплав – винпоцетин – этанол»
Термодинамическое уравнивание			
0			
5			
Моделирование высвобождения винпоцетина			
0			

Продолжение таблицы 3



В результате термодинамического уравнивания в водной среде была получена гетерогенная система с четко выраженной межфазной поверхностью и упорядоченными структурами в сплаве. В среде этанола произошло частичное смешивание сплава с растворителем (табл. 3).

По результатам анализа ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и сплавом были опреде-

лены длительности высвобождения молекулы винпоцетина в растворитель (рис. 4). Для этого было определено время, в течение которого модуль энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и сплавом становился меньше 0,1 кДж/моль. Временные ряды энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия предварительно подвергались сглаживанию методом скользящего среднего (окно усреднения 1,6 нс).

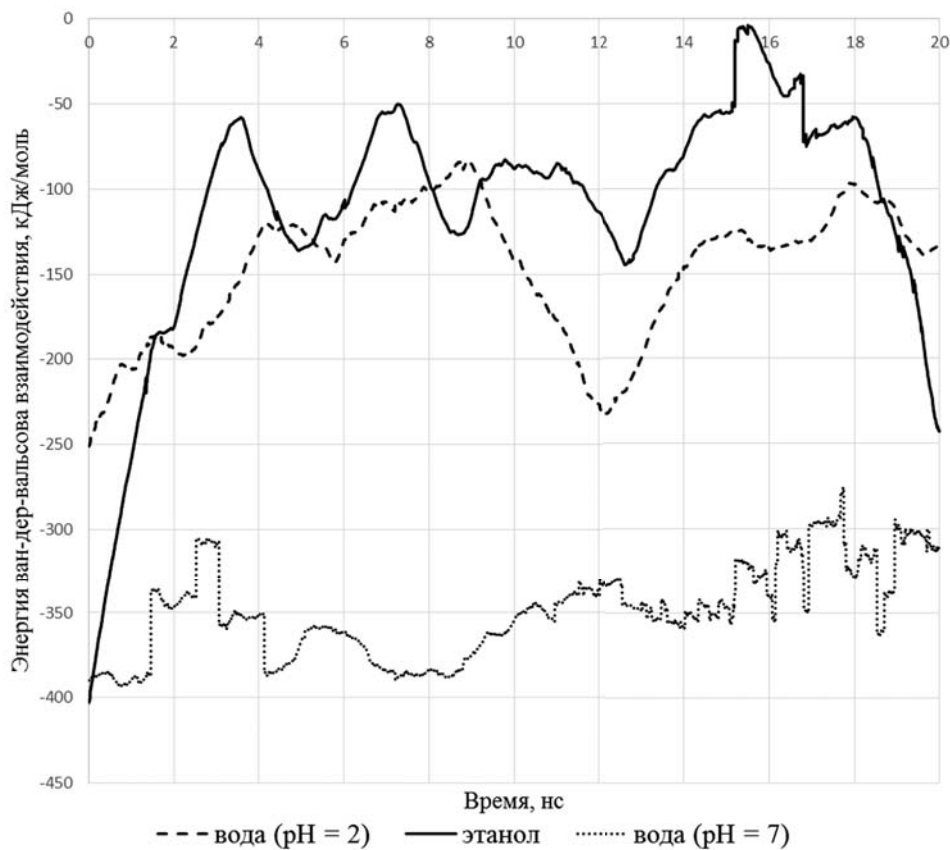


Рисунок 4 – Динамика энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и сплавом пчелиного воска и масла какао 3:2



Анализ результатов моделирования показывает, что высвобождение катиона винпоцетина из сплава в этанол происходит за 15,5 нс. Высвобождение основания винпоцетина из сплава в воду при pH 7,0 не проис-

ходит, ввиду более высокой гидрофобности основания винпоцетина. Высвобождение в воду при pH 2,0 происходит, однако молекула винпоцетина остается длительное время связанной с межфазной поверхностью.

**Таблица 4 – Длительность высвобождения винпоцетина в растворитель по результатам моделирования молекулярной динамики**

Растворитель	Длительность контакта винпоцетина со сплавом, нс
Вода (pH 7,0)	>20
Вода (pH 2,0)	>20
Этанол	15,5

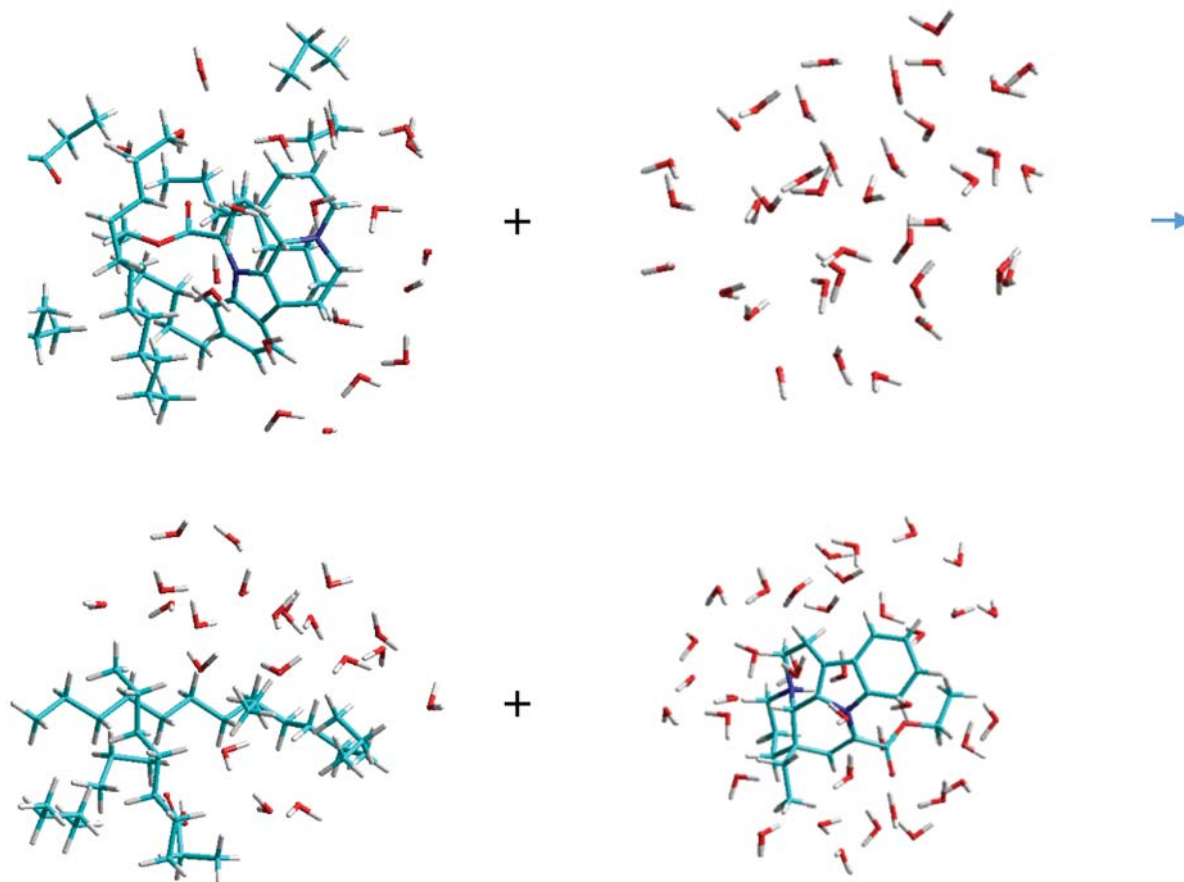
Проведенные исследования показали, что в водной среде при pH 2,0 сплав пчелиного воска и масла какао 3:2 не растворим, что является фактором, замедляющим высвобождение винпоцетина в растворитель. В кислой же среде (pH 2,0) катион винпоцетина высвобождается из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 и переходит в воду. При этом есть тенденция к адсорбции винпоцетина на поверхности сплава.

Винпоцетин высвобождается из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в этанол и полностью

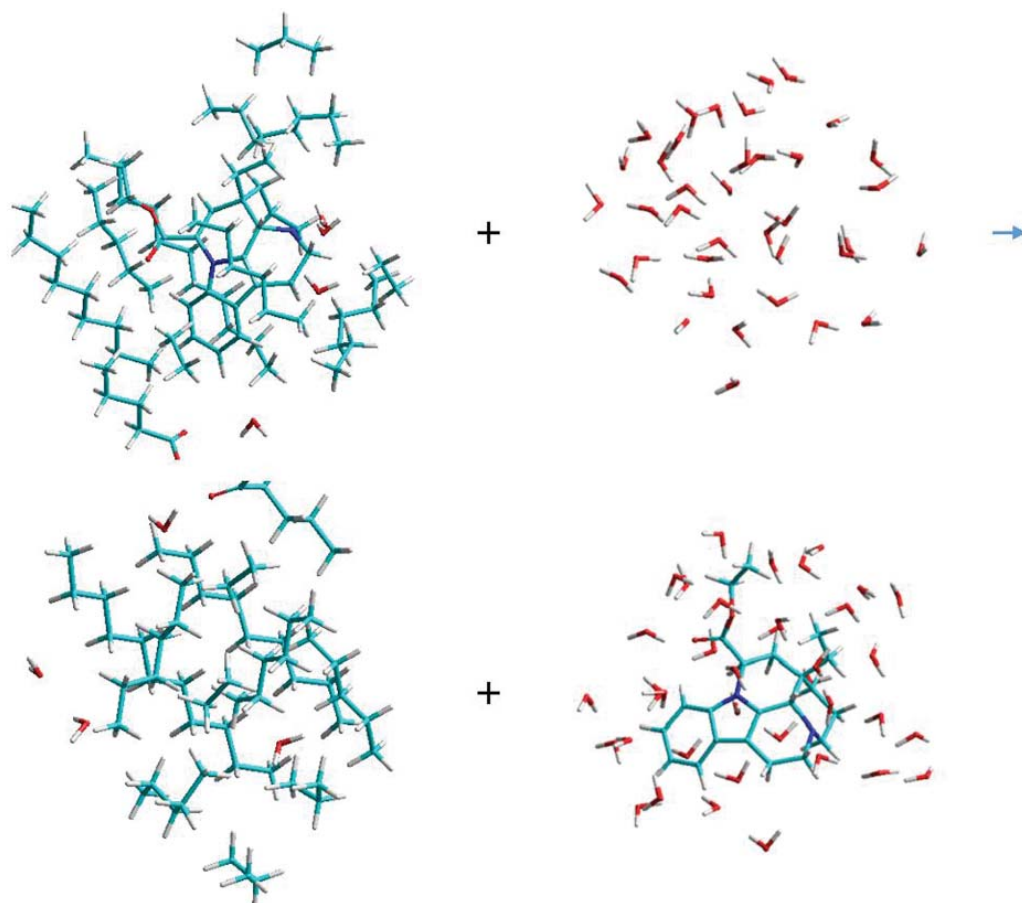
переходит в растворитель. При этом происходит частичное растворение сплава в этаноле.

Для квантово-химического расчета термодинамических характеристик из систем, использовавшихся при моделировании молекулярной динамики, были выделены фрагменты начального и конечного состояний (рис. 5 – 7):

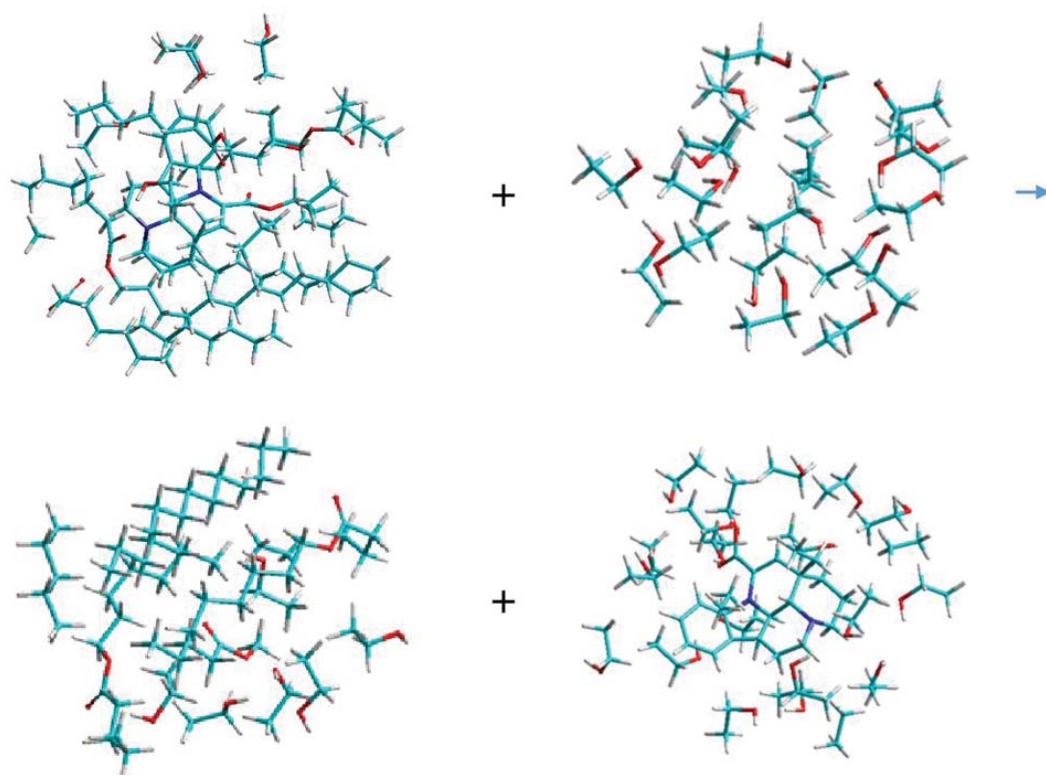
- винпоцетин – сплав,
- растворитель,
- сплав,
- винпоцетин – растворитель.



**Рисунок 5 – Высвобождение винпоцетина из сплава в воду при pH 2,0**



*Рисунок 6 – Высвобождение винпоцетина из сплава в воду при pH 7,0*



*Рисунок 7 – Высвобождение винпоцетина из сплава в этанол*

Результаты термодинамических характеристик моделируемых фрагментов систем представлены в табл. 5, 6.

Таблица 5 – Результаты квантово-химического расчета энтальпии и энтропии высвобождения винпоцетина из сплава в растворитель

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в сплаве	Растворитель	Сплав без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
pH 2,0	-10658071,42	-9450228,56	-7786164,35	-12322871,38	-735,75
pH 7,0	-9847693,09	-7284608,01	-6976933,10	-10155553,84	-185,85
Этанол	-14228766,63	-8000056,02	-11357749,23	-10870588,77	484,64
	Энтропия системы, кДж/моль				
pH 2,0	2,3391	1,9408	1,9715	2,0721	-0,2363
pH 7,0	2,2291	1,4759	1,8550	1,6409	0,0971
Этанол	2,8314	1,9652	1,9945	1,7424	-1,0597

Таблица 6 – Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из сплава в растворитель

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в сплаве	Растворитель	Сплав без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
pH 2,0	-10658796,55	-9450830,21	-7786775,523	-12323513,74	-662,50
pH 7,0	-9848384,12	-7285065,55	-6977508,17	-10156062,51	-121,02
Этанол	-14229644,37	-8000665,24	-11358367,54	-10871128,92	813,15

Высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду при различных pH и в этанол зависит от его растворимости в этих средах, а также от растворимости сплава.

Сплав пчелиного воска и масла какао 3:2 частично растворяется в этаноле, что является фактором, ускоряющим высвобождение винпоцетина в растворитель.

Винпоцетин остается в фазе сплава при моделировании системы с водой (pH 7,0), что говорит о том, что высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду при pH 7,0 затруднено.

**Заключение.** Высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду с pH 2,0 является энергетически выгодным процессом, а также сопровождается увеличением энтропии, что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе).

Высвобождение винпоцетина из сплава в воду с pH 7,0 энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с pH 2,0.

Высвобождение винпоцетина в этанол из сплава энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду при условии отсутствия растворения сплава в этаноле. Однако, результаты моделирования молекулярной динамики свидетельствуют о возможности растворения компонентов сплава в этаноле. Это является фактором повышающим эффективность высвобождения винпоцетина.

Проведенные исследования моделирования молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 показывает возможность высвобождения винпоцетина в воду с pH 2,0 и в этанол. Полученные результаты позволяют предположить более низкую степень высвобождения винпоцетина из сплава в этанол по сравнению с раствором кислоты хлористоводородной 0,01 М.

**Introduction.** Encapsulation is a process, while which the smallest particles of fluid, solid or gaseous active ingredients are packed into the second material for preserving them against environment [1,2]. The choice of hydrophobic shell-matrix for microcapsules is based on the needed properties of microcapsules, for example, based on the purpose of microcapsules, the temperature of storage, etc. [3]. Preferable hydrophobic shell-matrix must have the melting temperature higher than 45°C, so that it could be stored at the room temperature. Usually any hydrophobic substance can be used if microcapsules

are stored at the temperature lower than the melting temperature of hydrophobic substance[4].

Hydrophobic shell-matrix, or hydrophobic phase, can be selected from the group including fats, oils, waxes, resins, emulsifiers and their mixtures. Preferable hydrophobic shell-matrix, or hydrophobic phase, is selected from the group including animal fats and oils, fully or partially hydrated plant and animal oils / fats, unsaturated partially hydrated or fully hydrated free fatty acids, other emulsifiers, animal waxes, plant waxes, mineral waxes, synthetic waxes, natural and synthetic

resins and their mixtures. Animal waxes are beeswax, lanolin, husk wax or wax of Chinese waxworm.

Vinpocetine is a perspective medicinal substance for development of a microencapsulated form [5,6].

Vinpocetine is poorly soluble in water, and, for preliminary research to substantiate the composition of microcapsules and determine their preparation conditions, ethanol can be used as an environment along with purified water and hydrochloric acid, which makes it possible to determine the influence of auxiliary substances and technological factors [7].

Microcapsules with hydrophobic shell can be prepared by dispersion method [8]. But often the complexity of the instrumental arrangement process and low efficiency make the choice of microencapsulation methods a long and expensive research.

Molecular dynamics simulation of solutions in the study of the process of medicinal substances release from microcapsules allows to select an optimal film former, hydrogen index, the environment for release and other factors, important for successful microencapsulation

process. Hereby the necessity of the actual experiment is minimized [9].

**The aim** of the study is a comparative analysis of thermodynamic characteristics of vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water, solution of hydrochloric acid 0.01 M and ethanol.

**Materials and methods.** For the vinpocetine release process simulation from the melt into different environments models of components of the studied systems were built preliminary (vinpocetine and the beeswax and cacao butter melt components) and atom charges were calculated by quantum-chemical method.

For the vinpocetine molecule ionization, depending on the pH of the dispersion environment, was taken into account in order to reproduce its behavior in the solvent.

Taking into account the vinpocetine ionization constant index ( $pK_a$ ) in water 7.1 [10] and using Henderson–Hasselbalch equation [11], it is possible to make a conclusion, that vinpocetine is almost completely ionized in pH 2 and in pH 7 the fraction of the ionized vinpocetine molecules is 0,56:

$$\alpha = \frac{10^{pH-pK_a}}{1 + 10^{pH-pK_a}}$$

$$\beta = 1 - \alpha$$

where  $\alpha$  and  $\beta$  are a relative content of vinpocetine-base and vinpocetine-cation in the solution respectively.

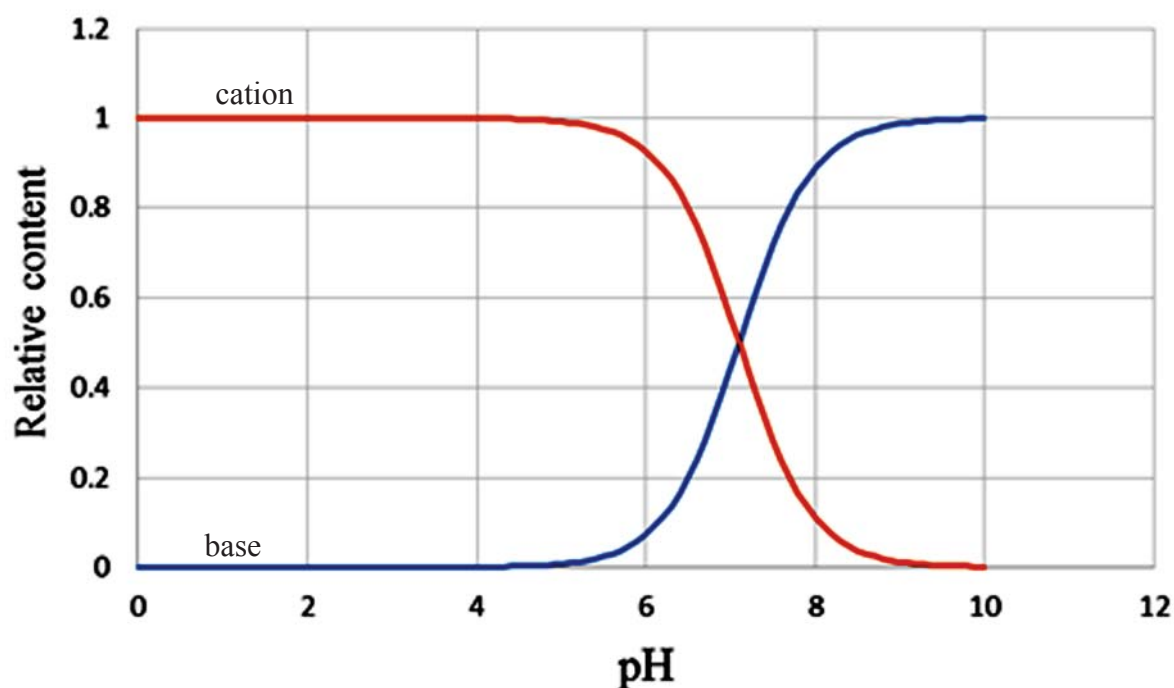


Figure 1 – Relative content of vinpocetine-base and vinpocetine-cation in solution according to Henderson–Hasselbalch equation

Hereby the solubility of vinpocetine in neutral water environment according to the literature data [12] is low ( $1.89 \cdot 10^{-3}$  mg/ml), that means insignificant concentration of vinpocetine in water environment both in the form of cation and in the form of base. The release simulation of

both cation and base into the solvent environment seems to be interesting in this study, since it gives an opportunity to explain the difference between release efficiency of this substance into the solvent in different values of pH from the molecular structure point of view.

Hereby the transition of a molecule from the melt to the solvent can be accompanied by its ionization depending on the value of solvent pH. Moreover, ionization can occur even when a molecule of vinpocetine is situated on the interphase surface in contact with the solvent.

We performed the simulation of exactly this critical stage of the release process, i.e. overcoming the phase boundary of «melt-solvent» by vinpocetine molecule. As an example of a similar study the work by Hui-dong Zheng [13] can be represented.

Spatial models of components were built Hyper Chem 8.01 program (license HC80SA-4-1BBF6).

An important factor that should be taken into account in molecular dynamics simulation of heterogeneous systems is the atom charge distribution.

For this purpose atom charges of the simulated system components were calculated by *ab initio* method, which was dictated by insufficient accuracy of semi-empirical methods. The choice of quantum-chemical methods to detect the atom charges of melt component molecules (unrestricted Hartree-Fock method with basis set 3-21G\* for geometry optimization and density functional theory method UB3LYP with 6-31G\* basis set) was

made according to the results of the study, represented in the work [14]. The validity of *ab initio* methods used for atom charge calculation in molecular dynamics simulation of substances transfer through interphase surface is demonstrated in the work [15].

Geometry of the melt components was optimized by molecular mechanics mm+ method [16] in Hyper Chem 8.09 program. Further geometry optimization of molecules was performed by *ab initio* method (unrestricted Hartree-Fock method, basis set 3-21G\* [17]). The charges were calculated by *ab initio* method (density functional theory method UB3LYP [18], basis set 6-31G\*).

The obtained system further inserted into the solvents – water and ethanol. After that thermodynamic equilibration was performed by Bioeurica program (the author is A.A. Glushko) [19] (force field Amber94 [20], rectangular periodic boundary conditions, Berendsen thermostat [21] – 310K, bath relaxation time 100 fs, integration step 1 fs).

Thermostating was performed according to the graph in Table 1. The temperature, set by the thermostat, was linearly changed between the graph moments of time.

Table 1 – Graph of thermostat work in molecular dynamics simulation process

Time, fs	Temperature, K
0	0
300000	310

Further molecular dynamics simulation of vinpocetine release from the melt spot to the solvent was performed during 20 ns in Bioeurica program.

As an initial state, for calculation of thermodynamic characteristics of vinpocetine release from the melt, the conformation of “melt-vinpocetine” system was used after thermodynamic equilibration by molecular dynamics method in Bioeurica program during 5 ns.

As a final state, a moment of time of molecular dynamics simulation was used, corresponding to full release of vinpocetine molecule from the melt to the solvent.

As a criterion of vinpocetine release into the solvent

$$\Delta H = (H_{melt} + H_{vinp.-solvent}) - (H_{vinp.-melt} + H_{solvent})$$

$$\Delta S = (S_{melt} + S_{vinp.-solvent}) - (S_{vinp.-melt} + S_{solvent})$$

Using the obtained enthalpies and entropies Gibbs, energies ( $\Delta I$ ) of vinpocetine release into different

a module of Van-der-Waals energy interaction between vinpocetine molecule and the melt was used ( $|E| < 0.1$  kDj/mol). For both states geometry optimization in Amber94 force field was performed by Bioeurica program.

For isolated systems vibrational analysis performed [22] by unrestricted Hartree-Fock method in basis set STO-3G in free distributable program Orca 4.0 [17]. As a result thermodynamic characteristics of simulated system fragments (enthalpy and entropy) were obtained. Further the calculation of enthalpy ( $\Delta H$ ) and entropy ( $\Delta S$ ) of vinpocetine release from the melt were made using these equations:

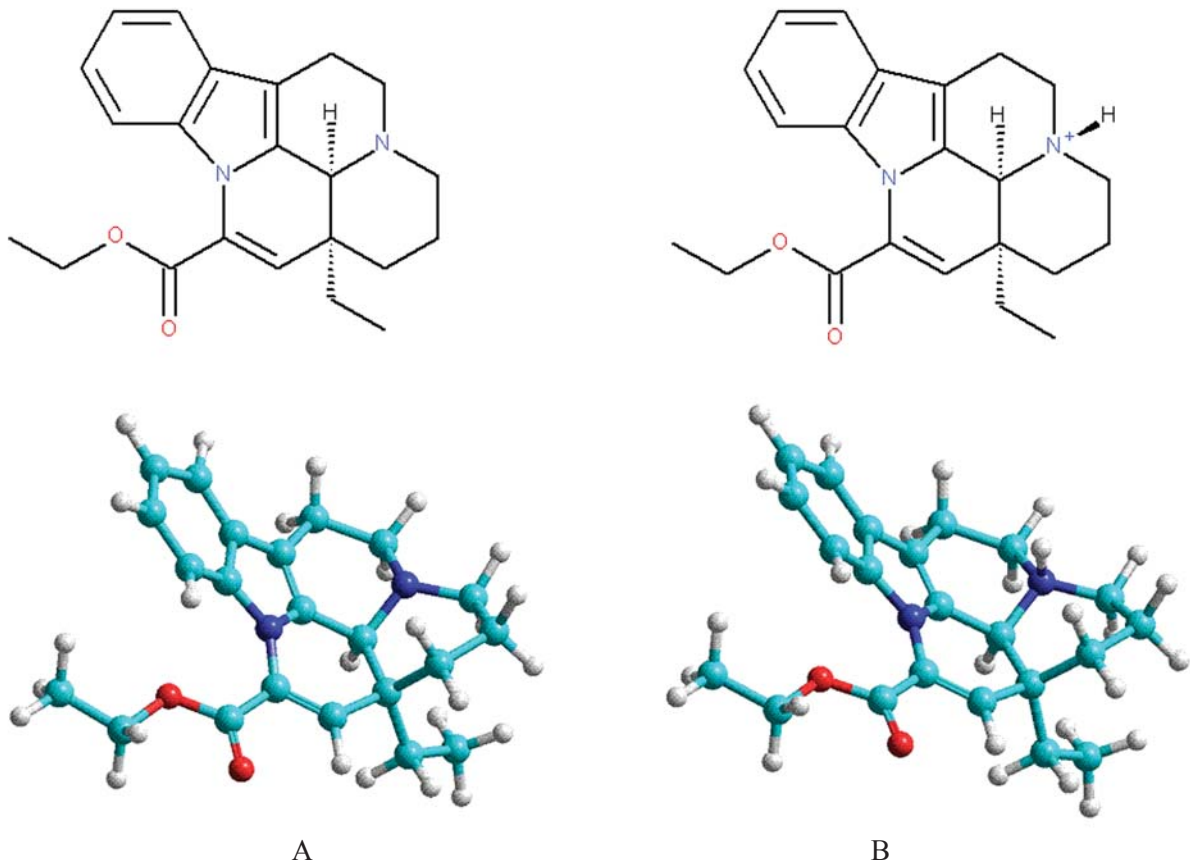
environments were calculated according to the equation for temperature 310 K:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

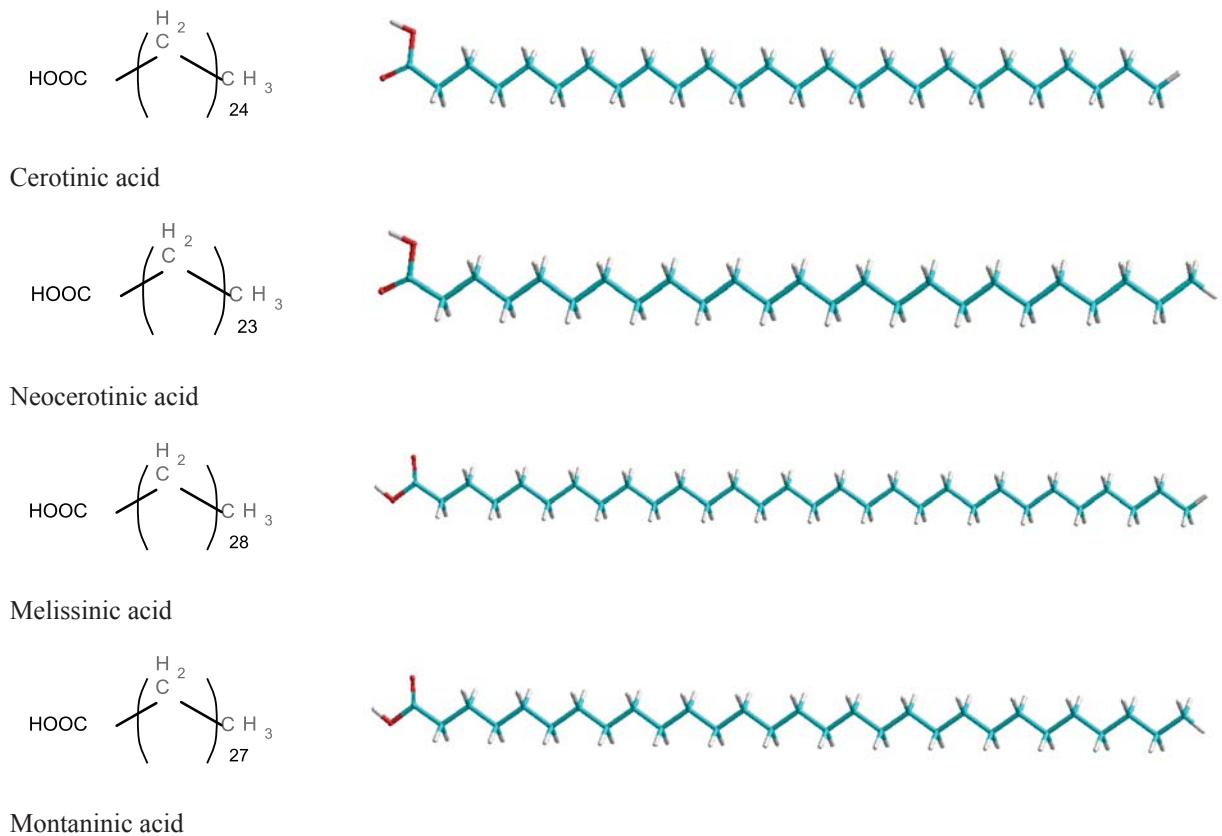
where T is temperature, K.

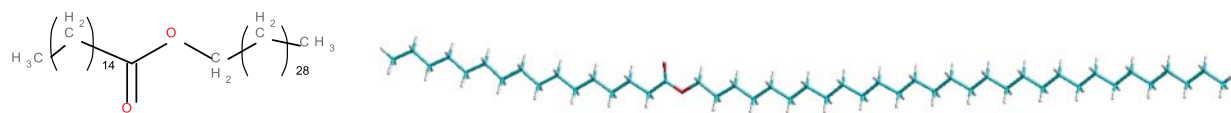
**Results and discussion.** As the components of the studied systems, the models of vinpocetine molecule

in form of base and cation were used (Fig. 2), and also models of beeswax and cacao butter melt components (Fig. 3).

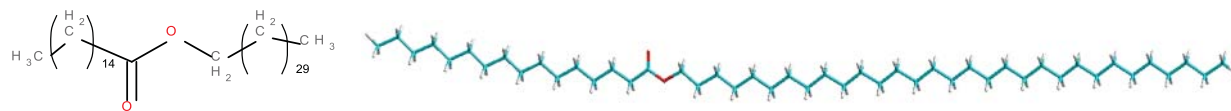


**Figure 2 - Chemical and spatial structures of vinpocetine (A – base, B – cation)**

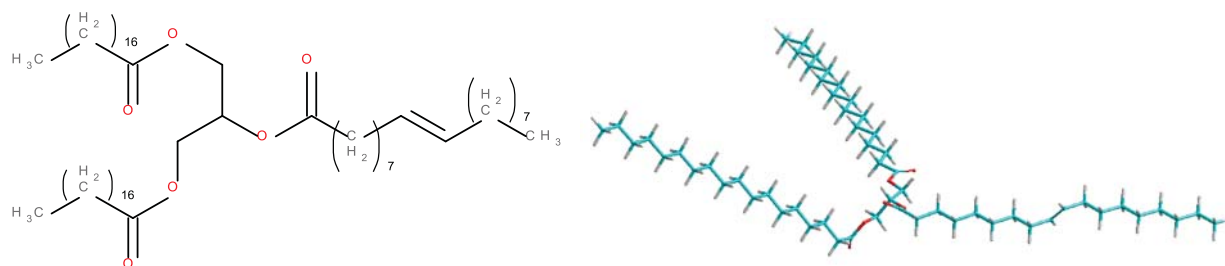




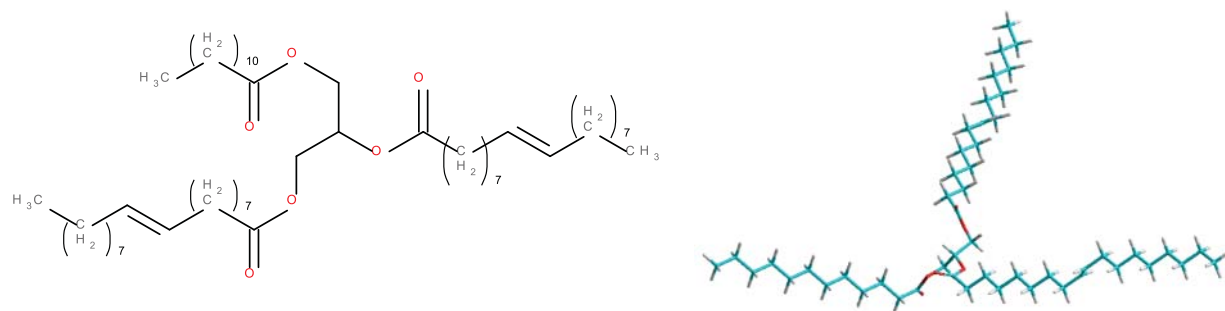
Melissilpalmitate



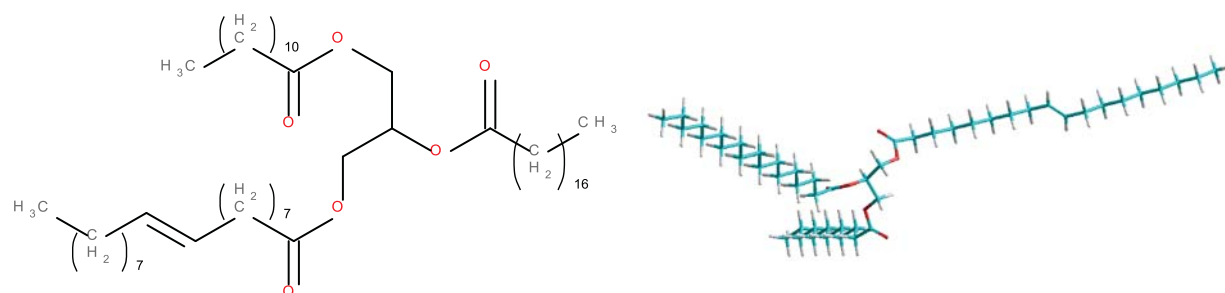
Miricilpalmitate



1,3-distearo-2-olein



1-palmito-2,3-diolein



Palmitostearoolein

**Figure 3 – Structure formulas and spatial structure of basic components of beeswax and cacao butter**

Quantitative composition of the beeswax and cacao butter melt was calculated according to the literature data about chemical composition of beeswax [23] and cacao butter [24].

Further, based on molecular masses quantities of molecules of the simulated system basic components were calculated. Accounting the volume of the simulated beeswax and cacao butter melt 3:2 a fragment, equal to 125 nm, the components which molecules' number according to the quantitative composition was more

than 2 for the simulated volume, were included into the model.

As an example of selection of multicomponent system composition the work can be represented, in which simulation of cacao butter was performed by molecular dynamics method, hereby only three types of triglycerides were included in the mixture composition, fatty acids and many other minor components of oil were not included [25].

Another one wide-spread example of the simulating

systems, having complex composition is molecular dynamics simulation of phospholipid membranes [26]. Hereby only the components contained in a fairly large number are included into the composition of membrane. Nowadays molecular dynamics simulation is available in the scale of up to dozen nanometers, i.e. in the volume of thousands of cubic nanometers [27].

At the same time many minor components of natural substances have such low concentrations, that their molecules are represented in a single exemplar in volumes far exceeding thousands of cubic nanometers.

Taking that into consideration, nowadays it does not seem possible to account many minor components of natural mixtures in molecular dynamics simulation. But this theoretical approach is widely and successfully used for physical-chemical properties of mixtures study [28-30].

Further, taking into consideration molecular masses, quantities of molecules of basic components of the simulated system were calculated (Table 2).

Based on components structures, the model of beeswax and cacao butter melt 3:2 was built.

**Table 2 – Quantitative composition of the simulated beeswax and cacao butter melt 3:2**

Substance	Molar mass, g/mol	Mass fraction, %	Number of molecules in the melt model	Number of atoms in the model
Cerotic acid	396.7	7.2	8	640
Neocerotic acid	382.673	3	3	231
Melissinic acid	452.808	2.4	2	184
Montanic acid	438.781	2.4	2	178
Melissilpalmitate	677.24	33	21	2940
Miricilpalmitate	691.267	12	7	1001
1,3-distearo-2-olein	889.485	7.9	4	684
1-palmito-2,3-diolein	803.307	5.3	3	453
Palmitostearoolein	805.323	26.8	14	2142
TOTAL:		100		8453

In cacao butter, besides triglycerides, free fatty acids are contained. Their concentration can be learnt by the acidic value. State Pharmacopoeia X [24] allows the acid value of cacao butter to be no more than 2.25 mg of KOH per 1 g of butter. Therefore, the content of fatty acids in cacao butter, meeting the requirements of State Pharmacopoeia is no more than  $4.01 \cdot 10^{-5}$  mol/g:

$$C(\text{fatty acids}) = \frac{m(\text{KOH})}{M(\text{KOH})}$$

where C (fatty acids) is content of fatty acids in 1 g of cacao butter, mol/g;

m (KOH) – mass of KOH, needed for neutralization of acids, contained in cacao butter per 1 g of oil (acid value), g KOH/g;

M (KOH) – molar mass of KOH, g/mol.

Total mass of cacao butter components, included in the molecular model is  $2.8 \cdot 10^{-20}$  g (Table 2), therefore the amount of fatty acids of cacao butter in the simulated volume must not exceed  $1.12 \cdot 10^{-24}$  mol, which corresponds to 0.676 molecules of fatty acids:

$$N = m \cdot C(\text{fatty acids}) \cdot N_A$$

where m is cacao butter mass in the simulated system, g;

$N_A$  – Avogadro number,  $\text{mol}^{-1}$ ;

N – number of fatty acid molecules in the simulated system.

The obtained results correspond to approximately 1 molecule of fatty acid per 64 different molecules of the melt components (table 2), part of which is comparable in volume with fatty acids of cacao butter, and another part (triglycerides) has a significantly larger volume. Therefore, molecules of fatty acids of cacao butter were not included into the composition of the simulated system.

Further on, using Bioeureka program, thermodynamic equilibration of the melt model was performed by molecular dynamics method. After that the system was included into the solvents – water and ethanol. After the thermodynamic equilibration of the system by molecular dynamics method during 5 ns, simulation of vinpocetine release was performed from the melt spot into the solvent during 20 ns. Images of spatial structures of simulated systems for different moments of time are represented in Table 3.



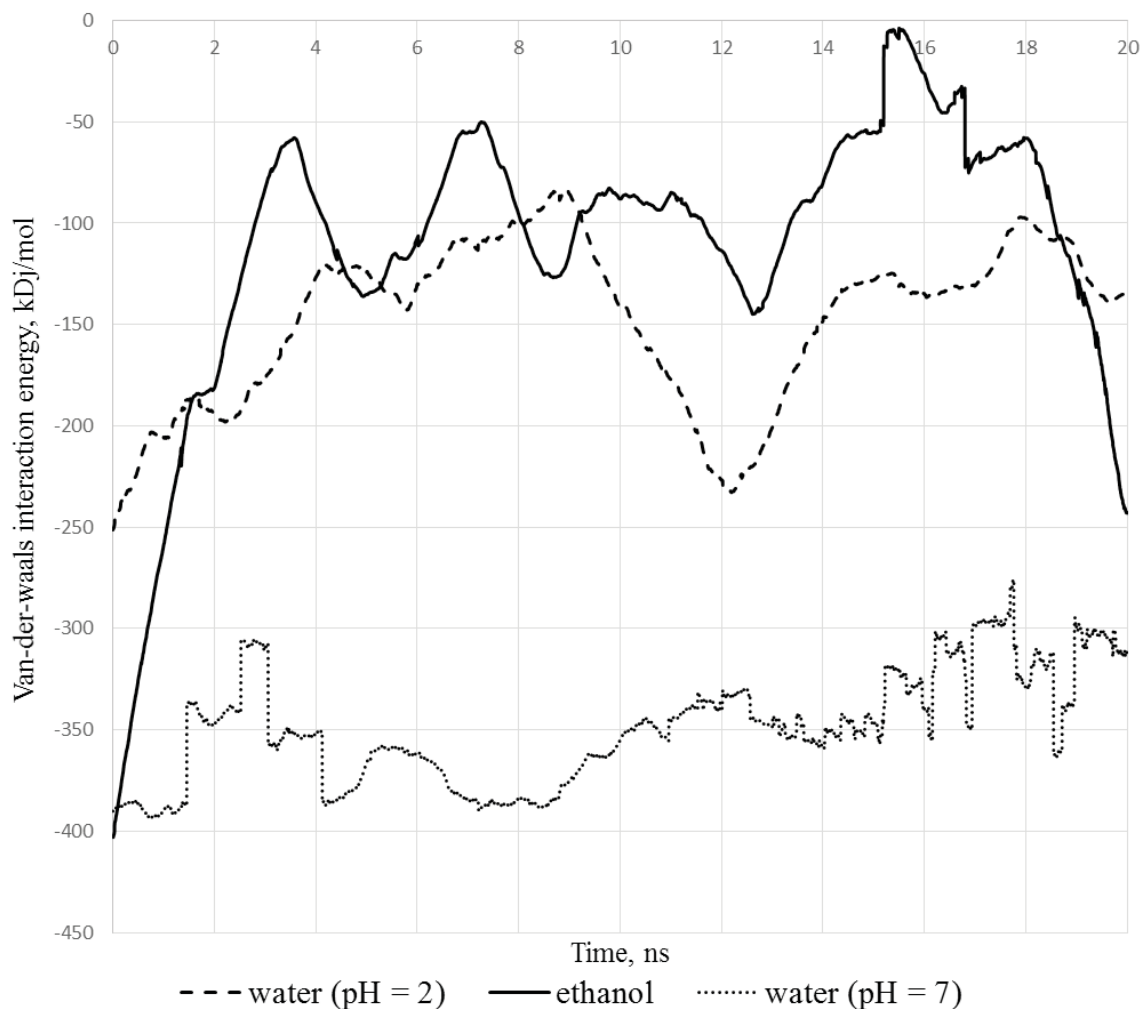
Table 3 – States of simulated systems at different moments of time

Time, ns	Melt – vinpocetine – water (pH=7)	Melt – vinpocetine-cation – water (pH=2)	Melt –vinpocetine – ethanol
Thermodynamic equilibration			
0			
5			
Vinpocetine release simulation			
0			
10			
20			

As a result of thermodynamic equilibration in water environment a heterogeneous system with clear interphase surface was obtained and the ordered structures in the melt. In the ethanol environment partial mixing of the melt with water took place (Table3).

According to the results Van-der-Waals interaction analysis between vinpocetine and the melt, the durations

of vinpocetine release into the solvent were determined (Fig. 4). To do it, the time was detected, while the module of Van-der-Waals interaction energy between molecule (ion) of vinpocetine and the melt became less than 0.1 kDj/mol. Time series of Van-der-Waals' interaction energy were preliminary smoothed by moving average method (window of averaging 1.6 ns).



**Figure 4 – Dynamics of Van-der-Waals' interaction energy between vinpocetine molecule (ion) and the melt of beeswax and cacao butter 3:2**

The analysis of the obtained results shows, that the release of vinpocetine cation from the melt into ethanol goes during 15.5 ns. The release of vinpocetine base from the melt into water with

pH = 7.0 doesn't go, due to higher hydrophobicity of vinpocetine base.

The release into water with pH=2.0 goes, but vinpocetine molecule stays bound with interphase surface for a long time.

**Table 4 – Durability of vinpocetine release into solvent according to the results of molecular dynamics simulation**

Solvent	Durability of vinpocetine contact with the melt, ns
Water (pH = 7.0)	>20
Water (pH = 2.0)	>20
Ethanol	15,5

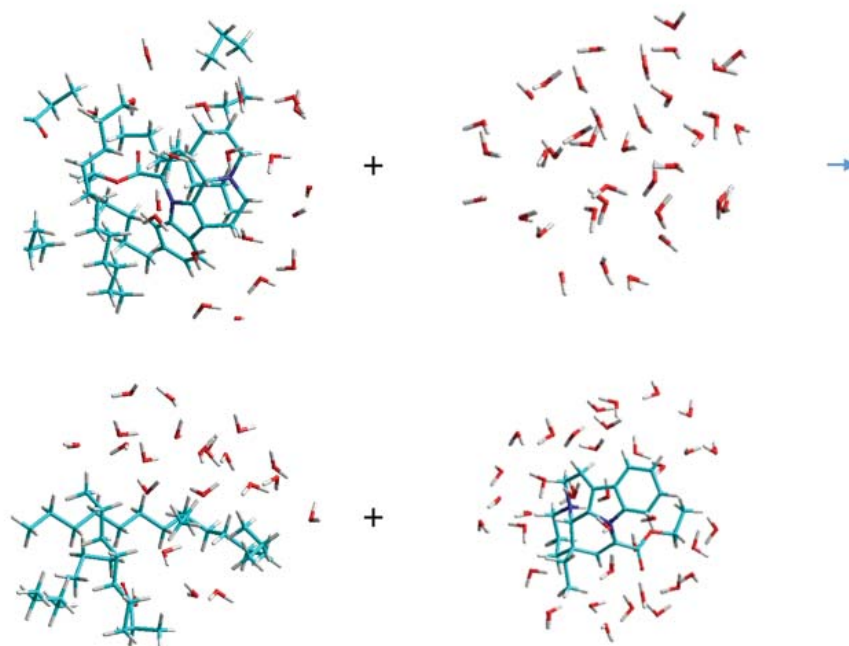
The performed study has shown, that the melt of beeswax and cacao butter 3:2 is not soluble in water environment which appears to be the factor, slowing down the release of vinpocetine into solvent. In acidic environment (pH = 2.0) vinpocetine cation releases from the beeswax and cacao butter 3:2 and passes into water. Hereby vinpocetine adsorption tends to exists on the melt surface.

Vinpocetine molecule releases from the beeswax and cacao butter 3:2 into ethanol and completely passes

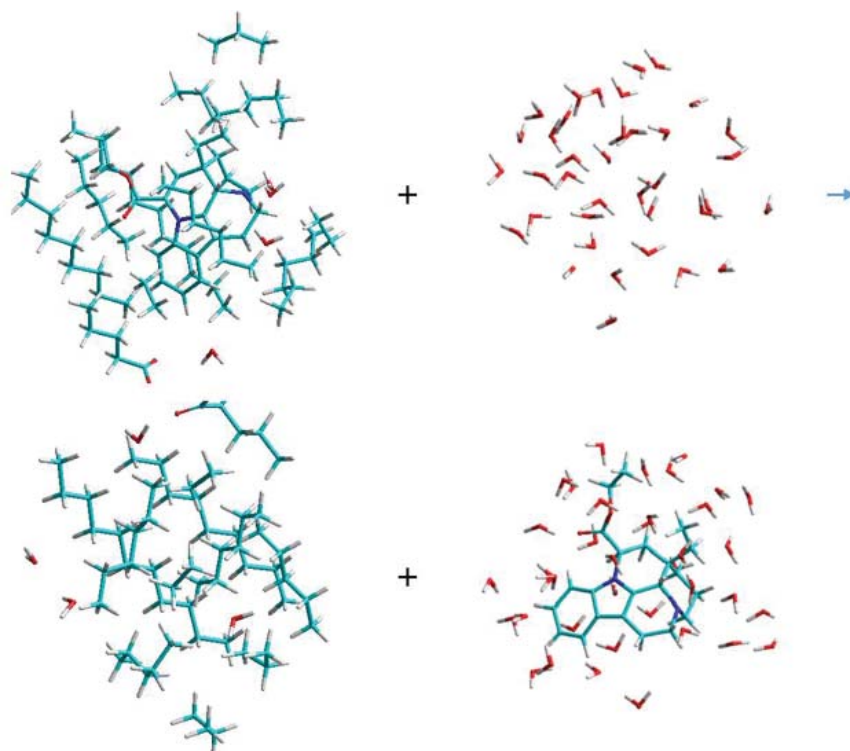
into the solvent. Hereby partial dissolution of the melt in ethanol takes place.

For the quantum chemical calculation of thermodynamic characteristics of vinpocetine release from systems, used in the molecular dynamics simulation, fragments of initial and final states were isolated (Fig. 5–7):

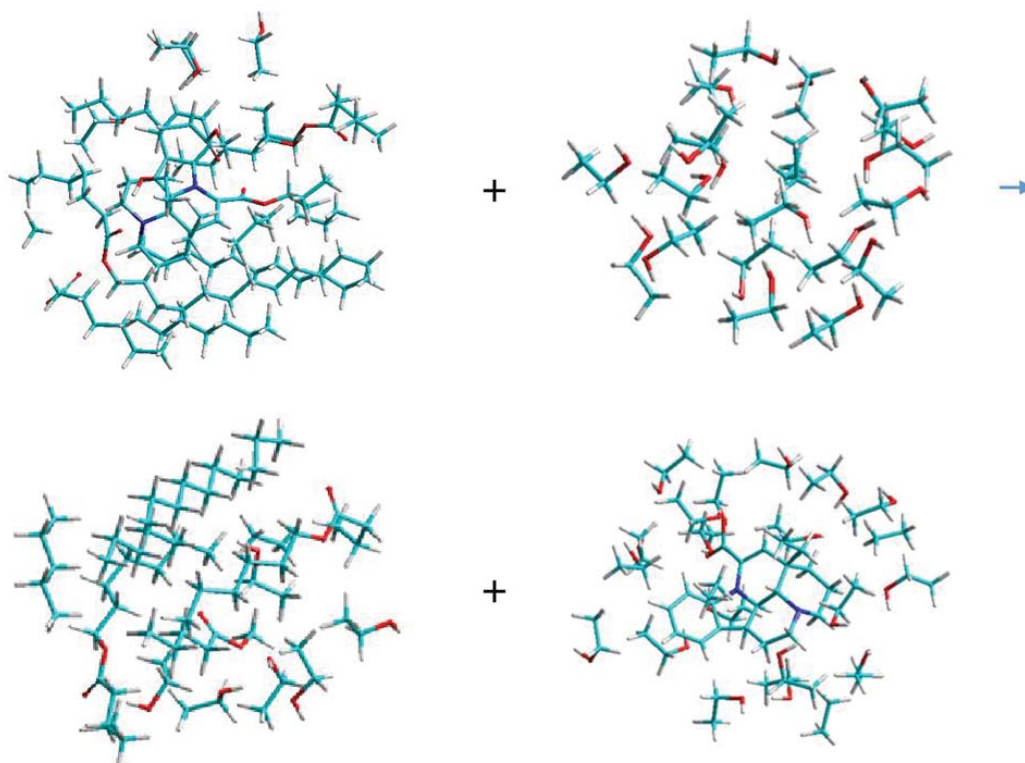
vinpocetine – melt,  
solvent,  
melt,  
vinpocetine – solvent.



*Figure 5 – Vinpocetine release from the melt into water in pH 2*



*Figure 6 – Vinpocetine release from the melt into water in pH 7*



**Figure 7 – Vinpocetine release from the melt into ethanol**

The results of thermodynamic characteristics calculation of the simulated system fragments are represented in Tables 5 and 6.

**Table 5 – Results of quantum-chemical calculation of enthalpy and entropy of vinpocetine release from the melt into solvent**

System	System enthalpy, kDj/mol				Enthalpy of release, kDj/mol
	Vinpocetine in melt	Solvent	Melt without vinpocetine	Vinpocetine in solvent	
pH=2	-10658071.42	-9450228.56	-7786164.35	-12322871.38	-735.75
pH=7	-9847693.09	-7284608.01	-6976933.10	-10155553.84	-185.85
Ethanol	-14228766.63	-8000056.02	-11357749.23	-10870588.77	484.64
System entropy, kDj/mol					
pH=2	2.3391	1.9408	1.9715	2.0721	-0.2363
pH=7	2.2291	1.4759	1.8550	1.6409	0.0971
Ethanol	2.8314	1.9652	1.9945	1.7424	-1.0597

**Table 6 – Results of quantum-chemical calculation of the Gibbs energy of vinpocetine release from the melt into solvent**

System	System Gibbs energy, kDj/mol				Gibbs energy of release, kDj/mol
	Vinpocetine in melt	Solvent	Melt without vinpocetine	Vinpocetine in solvent	
pH=2	-10658796.55	-9450830.21	-7786775.523	-12323513.74	-662.50
pH=7	-9848384.12	-7285065.55	-6977508.17	-10156062.51	-121.02
Ethanol	-14229644.37	-8000665.24	-11358367.54	-10871128.92	813.15

Vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water with different pH and into ethanol depends on its solubility in this environments, and also on the solubility of the melt.

The melt of beeswax and cacao butter 3:2 is partially dissolves in ethanol, and that is the factor, speeding up vinpocetine release into solvent.

Vinpocetine stays in the melt phase during simulation

of the system with water ( $\text{pH} = 7$ ), which indicates, that vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water with  $\text{pH}=7$  is difficult.

**Conclusion.** Vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water with  $\text{pH} = 2.0$  is energetically advantageous process, and it is also accompanied by increase of entropy, which indicates higher thermodynamic probability of the final state (vinpocetine in solvent).

Vinpocetine release from the melt into water with  $\text{pH} = 7.0$  is energetically less advantageous compared with the release into water with  $\text{pH} = 2.0$ .

Vinpocetine release into ethanol from the melt is en-

ergetically less advantageous compared with the release into water in the condition of no melt dissolution in ethanol. But the results of molecular dynamics simulation indicate an opportunity of the melt dissolution in ethanol. This is the factor increasing efficiency of vinpocetine release.

The simulation study of molecular dynamics of vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 indicates an opportunity of vinpocetine release into water with  $\text{pH} = 2.0$  and into ethanol. The obtained results allow to assume a lower degree of vinpocetine release from the melt into ethanol compared with the solution of hydrochloric acid 0.01 M.

#### Библиографический список

1. Постраш Я.В., Хишова О.М. МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЕ В ФАРМАЦИИ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ // *Вестник фармации*. 2010. № 2 (48). С. 1–7.
2. Полковникова Ю.А., Степанова Э.Ф. ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АФОБАЗОЛА (ОБЗОР) // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. Серия: Медицина. Фармация. 2011. 4(13). С. 190–193.
3. Автина Н.В., Писарев Д.И., Спичак И.В., Панкрушева Т.А., Воронкова О.С. РАЗРАБОТКА ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ МИКРОКАПСУЛ С МЕТРОНИДАЗОЛОМ // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. Серия: Медицина. Фармация. 2011. Т. 4(13). С. 170–176.
4. Койн Б., Фараэр Д., Гуен С., Хансен К.Б., Инграм Р., Исак Т., Томас Л.В., Тсе К.Л. Микрокапсулы // Пат. 2359662, Россия. МПК А61К9/56. N 2006108860/15; Заявл. 06.08.2004; Оpubл. 27.06.2009.
5. Полковникова Ю.А., Ганзюк К.О. Разработка пролонгированной пероральной лекарственной формы для композиции винпоцетина с ретинола ацетатом. Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармообразование-2010». 2010. С. 303-305.
6. Степанова Э.Ф., Полковникова Ю.А., Ганзюк К.О., Арлыт А.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАСТВОРА ВИНПОЦЕТИНА И СУСПЕНЗИИ ИЗ МИКРОКАПСУЛ С ВИНПОЦЕТИНОМ НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЯ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В НОРМЕ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. Серия: Медицина. Фармация. 2011. Т. 16. № 22-2. С. 32-34.
7. Полковникова Ю.А., Сливкин А.И. ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ МИКРОКАПСУЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ // *Химико-фармацевтический журнал*. 2016. Т. 50. № 8. С. 56–58.
8. Шевченко А.В., Бирюкова Л.А., Кудрявцев В.Ф. Аппарат для диспергирования и микрокапсулирования гидрофобных жидкостей // Пат. 2161063, Россия. В01F11/02. № 2000100442/12; Заявл. 11.01.2000; Оpubл. 27.12.2000. URL: <http://www.freepatent.ru>.
9. Глушко А.А., Халилова С.В. Новая методика математического моделирования процесса жидкостной экстракции на основе молекулярной динамики // Беликовские чтения. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции: сб. науч. тр. 2015. Пятигорск, Издательство ПМФИ. С. 60–62.
10. Golob S., Perry M., Lusi M., Chierotti M.R., Grabnar I., Lassiari L., Voinovich D., Zaworotko M.J. IMPROVING BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF VINPOCETINE THROUGH COCRYSTALLIZATION // *J. Pharm. Sci.* Vol. 105. N. 12. 2016. P. 3626–3633. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.09.017
11. Hills A.G. PH AND THE HENDERSON-HASSELBALCH EQUATION // *Am. J. Med.* Vol. 55. 1973. P. 131–133.
12. J. Ding, J. Li, Shirui Mao. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF VINPOCETINE INCLUSION COMPLEX FOR BRAIN TARGETING // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. N. 10. 2015. P. 114–120. DOI: 10.1016/j.ajps.2014.08.008
13. Hui-dong Zheng, Wu F., Wang B., Wu Y. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION ON THE INTERFACIAL FEATURES OF PHENOL EXTRACTION BY TBP/DODECANE IN WATER // *Computational and Theoretical Chemistry*. Vol. 970. 2011. P. 66–72. DOI: 10.1016/j.comptc.2011.05.028
14. Clare B.W., Supuran C.T. SEMI-EMPIRICAL ATOMIC CHARGES AND DIPOLE MOMENTS IN HYPERVALENT SULFONAMIDE MOLECULES: DESCRIPTORS IN QSAR STUDIES // *J. Mol. Struct. (Theochem)*. Vol. 428. 1998. P. 109–121. DOI: 10.1016/S0166-1280(97)00265-0
15. Халилова С.В. Моделирование процесса жидкостной экстракции биологически активных веществ методом молекулярной динамики в программе Биоэврика // Фармация: Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2016 г. СПб.: Изд-во СПбФФА, 2016. С. 118–120.
16. Brian J. Terpen. HYPERCHEM, RELEASE 2: MOLECULAR MODELING FOR THE PERSONAL COMPUTER // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* Vol. 32. 1992. P. 757–759.
17. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Строение молекул. 1997. Ростов-на-Дону, Феникс, 560 с.

18. Devlin P.J., Finley J.W., Stephens P.J., Frisch M.J. AB INITIO CALCULATION OF VIBRATIONAL ABSORPTION AND CIRCULAR DICHROISM SPECTRA USING DENSITY FUNCTIONAL FORCE FIELDS: A COMPARISON OF LOCAL, NONLOCAL, AND HYBRID DENSITY FUNCTIONALS // *J. Phys. Chem. Vol. 98*. 1994. P. 11623–11627.
19. Гендугов Т.А., Щербакова Л.И., Глушко А.А., Кодонида И.П., Сочнев. В.С. 2015. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ОКСОПИРИМИДИНА С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. N 2-2. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22796> (дата обращения: 22.06.2017).
20. Cornell W. D., Cieplak P., Bayly C.I., Gould I. R., Merz K.M., Ferguson D.M., Spellmeyer D.C., Fox T., Caldwell J.W., Kollman P.A. A SECOND GENERATION FORCE FIELD FOR THE SIMULATION OF PROTEINS, NUCLEIC ACIDS, AND ORGANIC MOLECULES // *J. Am. Chem. Soc. Vol. 117*. 1995. P. 5179–5197. DOI: 10.1021/ja955032e
21. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R. MOLECULAR DYNAMICS WITH COUPLING TO AN EXTERNAL BATH // *J. Chem. Phys. Vol. 81*. 1984. P. 3684–3690. DOI: 10.1063/1.448118
22. Bykov D., Petrenko T., Izsák R., Kossman S., Becker U., Neese F. EFFICIENT IMPLEMENTATION OF THE ANALYTIC SECOND DERIVATIVES OF HARTREE-FOCK AND HYBRID DFT ENERGIES: A DETAILED ANALYSIS OF DIFFERENT APPROXIMATIONS // *Mol. Phys. 2015*. 113. P. 1961. DOI: 10.1080/00268976.2015.1025114
23. Темнов В.А. Технология продуктов пчеловодства. Москва: «Колос». 1967. 192 с.
24. Государственная фармакопея СССР. X изд. М.: Медицина. 1968. С. 597.
25. M. Greiner, Sonnleitner B., Mailänder M., Briesen H. MODELING COMPLEX AND MULTI-COMPONENT FOOD SYSTEMS IN MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS ON THE EXAMPLE OF CHOCOLATE CONCHING // *Food Funct. N. 5*. 2014. P. 235-242. DOI: 10.1039/c3fo60355e
26. Feller S.E. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF LIPID BILAYERS // *Current Opinion in Colloid & Interface Science. Vol. 5*. 2000. P. 217-223. DOI: 10.1016/S1359-0294(00)00058-3
27. Рапапорт Д. К. Искусство молекулярной динамики. Ижевск: ИКИ, 2012. 632 с.
28. H. Miyamoto, Rein D.M., Kazuyoshi U., Yamane C., Cohen Y. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF CELLULOSE-COATED OIL-IN-WATER EMULSIONS // *Cellulose. Vol. 24. Is. 7*. 2017. P. 2699–2711. DOI: 10.1007/s10570-017-1290-1
29. D. Leo, J. Maranon. CONFINED WATER/OIL INTERFACE. MOLECULAR DYNAMICS STUDY // *J. Mol. Struct. (Theochem). Vol. 672*. 2004. P. 221–229. DOI: 10.1016/j.theochem.2003.11.032
30. M. Sedghi, M. Piri, L. Goual. ATOMISTIC MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF CRUDE OIL/BRINE DISPLACEMENT IN CALCITE MESOPORES // *Langmuir*. 2016. Vol. 32. P. 3375–3384. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b04713.

### References

1. Postrash Y.V., Hishova O.M. MIKROKAPSULIROVANIYE V FARMATSII – SOVREMENNOYE SOSTOYANIYE I PERSPEKTIVY [MICROENCAPSULATION IN PHARMACY – CURRENT STATE AND PROSPECTS]. *Vestnik farmatsii [Bulletin of Pharmacy]*. 2010. №2. p. 1–7. (In Russ.)
2. Polkovnikova Yu.A., Stepanova E.F. VOZMOZHNOСТИ SOZDANIYA PROLONGIROVANNYKH LEKARSTVENNYKH FORM AFOBAZOLA (OBZOR) [POSSIBILITIES TO CREATE PROLONGED DOSAGE FORMS OF AFOBAZOLE (REVIEW)] *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya [Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy]*. 2011. № 4. P. 190–193. (In Russ.)
3. Avtina et al. RAZRABOTKA DETSKOY LEKARSTVENNOY FORMY NA OSNOVE MIKROKAPSUL S METRONIDAZOLOM [DEVELOPMENT OF A CHILDREN'S DOSAGE FORM BASED ON MICROCAPSULES WITH METRONIDAZOLE] *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya [Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy]* 2011. № 13. p. 170–176. (In Russ.)
4. Kojn B., Faraer D., Guen S., Hansen K.B., Ingram R., Isak T., Tomas L.V., Tse K. L. Mikro kapsuly [Microcapsules]. Pat. 2359662. Russia. MPK A61K9/56. No. 2006108860/15; Registration date 06.08.2004; Published 27.06.2009. (In Russ.)
5. Polkovnikova Yu.A., Ganzuk K.O. RAZRABOTKA PROLONGIROVANNYKH PERORAL'NOY LEKARSTVENNOY FORMY DLYA KOMPOZITSII VINPOTSETINA S RETINOLA ATSETATOM [DEVELOPMENT OF A PROLONGED ORAL DOSAGE FORM FOR THE COMPOSITION OF VINPOTSETINEE WITH RETINOL ACETATE] Puti i formy sovershenstvovaniya farmatsevticheskogo obrazovaniya. Poisk novykh fiziologicheskii aktivnykh veshchestv Materialy 4-y Vserossiyskoy s mezhdunarodnym uchastiyem nauchno-metodicheskoy konferentsii "Farmobrazovaniye-2010". Pod obshchey redaktsiyey: Boyeva S.A. [Ways and forms of perfection of pharmaceutical education. Search for new physiologically active substances Materials of the 4th All-Russian International Scientific and Methodological Conference "Pharmaceutical Education-2010". Under the general editorship: Boeva S.A.]. 2010. P. 303–305. (In Russ.)
6. Stepanova E.F., Polkovnikova Yu.A., Ganzuk K.O., Arlt A.V. ISSLEDOVANIYE VLIYANIYA RASTVORA VINPOTSETINA I SUSPENZII IZ MIKROKAPSUL S VINPOTSETINOM NA DINAMIKU IZMENENIYA OB'YOMNOY SKOROSTI MOZGOVOGO KROVOTOKA V NORME U LABORATORNYKH ZHIVOT-

- NYKH [INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF VINPOCETINEE SOLUTION AND SUSPENSION FROM MICROCAPSULES WITH VINPOCETINEE ON THE DYNAMICS OF THE CHANGE IN THE VOLUMETRIC RATE OF CEREBRAL BLOOD FLOW IS NORMAL IN LABORATORY ANIMALS]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* [Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy]. 2011. № 22-2. p. 32–34. (In Russ.)
7. Polkovnikova Yu.A., Slivkin A.I. VYSVOBOZHDENIYE VINPOTSETINA IZ MIKROKAPSULIROVANNOY FORMY [RELEASE OF VINPOCETINEE FROM THE MICROENCAPSULATED FORM]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical-Pharmaceutical Journal]. 2016. V. 50. № 8. P. 56–58. (In Russ.)
  8. Shevchenko A.V., Biryukova L.A., Kudryavcev V.F. Apparat dlya dispergirovaniya i mikrokapulirovaniya gidrofobnykh zhidkostey [Apparatus for dispersing and microencapsulating hydrophobic liquids]. Pat. 2161063.Russia. B01F11/02.No. 2000100442/12; Registration date 11.01.2000; Published 27.12.2000. – 9p. URL: <http://www.freepatent.ru>.(In Russ.)
  9. Glushko A.A., Khaliliva S.V. NOVAYA METODIKA MATEMATICHESKOGO MODELIROVANIYA PROTSESSA ZHIDKOSTNOY EKSTRAKTSII NA OSNOVE MOLEKULYARNOY DINAMIKI [A NEW TECHNIQUE FOR MATHEMATICAL MODELING OF THE LIQUID EXTRACTION PROCESS BASED ON MOLECULAR DYNAMICS]. BelikovskiyechteniyamaterialyIVVserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Belikov Readings materials of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference].Pyatigorsk, Izdatel'stvo PMFI [Pyatigorsk, Publishing house PMPI], 2015. P. 60. (In Russ.)
  10. Golob S., Perry M., Lusi M., Chierotti M.R., Grabnar I., Lassiani L., Voinovich D., Zaworotko M.J. IMPROVING BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF VINPOCETINEE THROUGH COCRYSTALLIZATION. *J. Pharm. Sci.* Vol. 105. N. 12. 2016. P. 3626–3633.DOI: 10.1016/j.xphs.2016.09.017
  11. Hills A.G. PH AND THE HENDERSON-HASSELBALCH EQUATION // *Am. J. Med.* Vol. 55. 1973. P. 131–133.
  12. Ding J., Li J., Mao Sh. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF VINPOCETINE INCLUSION COMPLEX FOR BRAIN TARGETING. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* N. 10. 2015. P. 114–120. DOI:10.1016/j.ajps.2014.08.008
  13. Hui-dong Zheng, Wu F., Wang B., Wu Y. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION ON THE INTERFACIAL FEATURES OF PHENOL EXTRACTION BY TBP/DODECANE IN WATER. *Computational and Theoretical Chemistry.* Vol. 970. 2011. P. 66–72. DOI: 10.1016/j.comptc.2011.05.028
  14. Clare B.W., Supuran C.T. SEMI-EMPIRICAL ATOMIC CHARGES AND DIPOLE MOMENTS IN HYPERVALENT SULFONAMIDE MOLECULES: DESCRIPTORS IN QSAR STUDIES. *J. Mol. Struct. (Theochem).* Vol. 428. 1998. P. 109–121. DOI:10.1016/S0166-1280(97)00265-0
  15. Khalilova S.V. Modelirovaniye protsessa zhidkostnoy ekstraktsii biologicheskii aktivnykh veshchestv metodom molekulyarnoy dinamiki v programme Bioeurica [Modeling of the process of liquid extraction of biologically active substances by the molecular dynamics method in the Bioeurica program]. *Farmatsiya: Sbornik materialov VI Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiyem «Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego»*, Sankt-Peterburg, 2016 g. [Pharmacia: Collection of materials of the VI All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation “Young Pharmacy is the Potential of the Future”, St. Petersburg, 2016.]. Sankt-Peterburg: Izd-vo SPKHFA [St. Petersburg: Publishing house SPSFA], 2016. p. 118 – 120. (In Russ.)
  16. Brian J. Teppen. HYPERCHEM, RELEASE 2: MOLECULAR MODELING FOR THE PERSONAL COMPUTER. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* Vol. 32. 1992. P. 757–759.
  17. Minkin V.I., Simkin B.Ya., Minyaev R.M. Stroyeniye molekul [The structure of molecules]. Rostov-na-Donu: Feniks [Rostov-on-Don: Phoenix], 1997. p. 560. (In Russ.)
  18. Devlin P.J., Finley J.W., Stephens P.J., Frisch M.J. AB INITIO CALCULATION OF VIBRATIONAL ABSORPTION AND CIRCULAR DICHROISM SPECTRA USING DENSITY FUNCTIONAL FORCE FIELDS: A COMPARISON OF LOCAL, NONLOCAL, AND HYBRID DENSITY FUNCTIONALS.*J. Phys. Chem.* Vol. 98. 1994. P. 11623–11627.
  19. Gendugov T.A., Shcherbakova L.I., Glushko A.A., Kodonidi I.P., Sochnev V.S. IZUCHENIYE VZAIMODEYSTVIYA PROIZVODNYKH 4-OXSOPIRIMIDINA S AKTIVNYM TSENTROM TSIKLOOKSIGENAZY-2 METODOM MOLEKULYARNOY DINAMIKI [STUDY OF THE INTERACTION OF 4-OXOPYRIMIDINE DERIVATIVES WITH THE ACTIVE CENTER OF CYCLOOXYGENASE-2 BY THE MOLECULAR DYNAMICS METHOD]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22796> (access data: 22.06.2017). (In Russ.)
  20. Cornell W. D., Cieplak P., Bayly C.I., Gould I. R., Merz K.M., Ferguson D.M., Spellmeyer D.C., Fox T., Caldwell J.W., Kollman P.A. A SECOND GENERATION FORCE FIELD FOR THE SIMULATION OF PROTEINS, NUCLEIC ACIDS, AND ORGANIC MOLECULES. *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 117. 1995. P. 5179–5197.DOI:10.1021/ja955032e
  21. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R. MOLECULAR DYNAMICS WITH COUPLING TO AN EXTERNAL BATH. *J. Chem. Phys.* Vol. 81. 1984. P. 3684–3690.DOI: 10.1063/1.448118
  22. Bykov D., Petrenko T., Izsák R., Kossman S., Becker U., Neese F. EFFICIENT IMPLEMENTATION OF THE ANALYTIC SECOND DERIVATIVES OF HARTREE-FOCK AND HYBRID DFT ENERGIES: A DETAILED ANALYSIS OF DIFFERENT APPROXIMATIONS. *Mol. Phys.* 2015. 113. P. 1961. DOI: 10.1080/00268976.2015.1025114
  23. Temnov V.A. Tekhnologiya produktov pchelovodstva [Technology of beekeeping products]. Moskva: «Kolos». [Moscow: «Kolos».], 1967. P. 192. (In Russ.)

24. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR - X izd. [State Pharmacopoeia of the USSR. – X ed.]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine], 1968. p. 597. (In Russ.)
25. Greiner M., Sonnleitner B., Mailänder M., Briesen H. MODELING COMPLEX AND MULTI-COMPONENT FOOD SYSTEMS IN MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS ON THE EXAMPLE OF CHOCOLATE CONCHING. *Food Funct.* N. 5. 2014. P. 235-242. DOI: 10.1039/c3fo60355e
26. Feller S.E. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF LIPID BILAYERS. *Current Opinion in Colloid & Interface Science.* Vol. 5. 2000. P. 217-223. DOI: 10.1016/S1359-0294(00)00058-3
27. Rapaport D.K. ISKUSSTVO MOLEKULYARNOY DINAMIKI [THE ART OF MOLECULAR DYNAMICS]. Izhevsk: IKI [Izhevsk: ICS], 2012. P. 632. (In Russ.)
28. Miyamoto H., Rein D.M., Kazuyoshi U., Yamane C., Cohen Y. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF CELLULOSE-COATED OIL-IN-WATER EMULSIONS. *Cellulose.* Vol. 24. Is. 7. 2017. P. 2699–2711. DOI: 10.1007/s10570-017-1290-1
29. Leo D., Maranon J. CONFINED WATER/OIL INTERFACE. MOLECULAR DYNAMICS STUDY. *J. Mol. Struct. (Theochem).* Vol. 672. 2004. P. 221–229. DOI: 10.1016/j.theochem.2003.11.032
30. Sedghi M., Piri M., Goual L. ATOMISTIC MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF CRUDE OIL/ BRINE DISPLACEMENT IN CALCITE MESOPORES. *Langmuir.* 2016. Vol. 32. P. 3375–3384. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b04713.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Авторы:**

**Полковникова Юлия Александровна** – кандидат фармацевтических наук, доцент ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». Область научных интересов: лекарственные формы, микрокапсулы, пролонгирование, биофармацевтические исследования. E-mail: Juli-polk@mail.ru.

**Глушко Александр Алексеевич** – кандидат фармацевтических наук, преподаватель Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: компьютерная химия, разработка программного обеспечения для молекулярного моделирования, молекулярный докинг, молекулярная динамика, QSAR. E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

**Михайловская Ирина Юрьевна** – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». Область научных интересов: лекарственные формы, микрокапсулирование, пролонгирование E-mail: 473435459m@gmail.com

**Кариева Ёшут Саидкаримовна** – доктор фармацевтических наук, доцент, зав. кафедрой технологии лекарственных форм Ташкентского фармацевтического института. Область научных интересов: мягкие лекарственные формы, гели, мази, основы-носители, математическое планирование эксперимента. E-mail: yosk@mail.ru

**Autors:**

**Polkovnikova Yulia Alexandrovna** – Candidate of Sciences (Pharmacy), docent of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Voronezh State University”. Research interests: dosage forms, microcapsules, prolongation, biopharmaceutical research. E-mail: juli-polk@mail.ru

**Glushko Alexander Alexeevich** – Candidate of Sciences (Pharmacy), Lecturer of the Department of Inorganic, Physical and Colloidal Chemistry of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: computer chemistry, software development for molecular modeling, molecular docking, molecular dynamics, QSAR. E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

**Mikhailovskaya Irina Yurievna** – student of the Faculty of Pharmacy of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Voronezh State University”. Research interests: dosage forms, microencapsulation, prolongation. E-mail: 473435459m@gmail.com

**Kariyeva Yoshut Saidkarimovna** – Doctor of Sciences (Pharmacy), associate professor, head. Department of Technology of Medicinal Forms of Tashkent Pharmaceutical Institute. Research interests: soft dosage forms, gels, ointments, carrier bases, mathematical experiment planning. E-mail: yosk@mail.ru

Поступила в редакцию: 15.06.17  
Отправлена на доработку: 10.07.17  
Принята к печати: 08.08.17

Received: 15.06.17  
Sent back for revision: 10.07.17  
Accepted for publication: 08.08.17