

УДК 615.453.4.014.6



ВЫБОР ПЛЕНКООБРАЗОВАТЕЛЕЙ ПРИ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИИ ВИНПОЦЕТИНА

Ю.А. Полковникова¹, А.А. Глушко²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 3

E-mail: juli-polk@mail.ru

²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357500, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

Введение. Научный и практический интерес к проблеме микрокапсулирования остается высоким, о чем свидетельствует обширная литература по этой теме. Выбор плёнкообразователя в качестве носителя биологически активного вещества при микрокапсулировании определяется требуемой скоростью высвобождения лекарственного вещества, в значительной мере, зависящей от физических свойств последнего. В качестве оболочки часто используются биodeградируемые полимеры – альгинат натрия и желатин. **Цель работы** – сравнительный анализ термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из микрокапсул, содержащих в качестве оболочки желатин, натрия альгинат, в воду и в этанол. **Материалы и методы.** В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из полимеров была использована конформация системы «полимер-винпоцетин» после термодинамического уравнивания методом молекулярной динамики в программе Биоэврика. **Результаты и обсуждение.** Высвобождение винпоцетина из альгината натрия в воду с рН=2 является энергетически выгодным процессом, а также сопровождается увеличением энтропии, что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе). Высвобождение винпоцетина в этанол из альгината натрия энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду. Высвобождение винпоцетина из желатина в этанол энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду. **Заключение.** Сравнительный анализ результатов квантово-химического вычисления термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из альгината натрия и желатина позволяет сделать вывод о большем средстве винпоцетина к альгинату натрия в различных средах. Следствием этого, может быть более высокая степень высвобождения винпоцетина в раствор HCl 0,01 M и спирт из желатина по сравнению с альгинатом натрия.

Ключевые слова: микрокапсулы, винпоцетин, желатин, натрия альгинат, квантово-химический расчет, степень высвобождения

SELECTION OF FILM-PROOFERS IN MICROCAPSULATION OF VINPOCETIN

Yu.A. Polkovnikova¹, A.A. Glushko²

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Voronezh State University”,

3, Student Str., Voronezh, Russia, 394036

E-mail: juli-polk@mail.ru

²Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357500

E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

Introduction. The scientific and practical interest in the problem of microencapsulation remains high, as evidenced by the extensive literature on this subject. The choice of a film former as a carrier of the active substance in microencapsulation is determined by its required release rate of the latter, which depends largely on the physical properties of the latter. Biodegradable polymers, sodium alginate and gelatin, are often used as a coating. **The aim**

Для цитирования:

Полковникова Ю.А., Глушко А.А.
ВЫБОР ПЛЕНКООБРАЗОВАТЕЛЕЙ ПРИ
МИКРОКАПСУЛИРОВАНИИ ВИНПОЦЕТИНА.
Фармация и фармакология. 2018;6(2):197-210.
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-197-210
© Полковникова Ю.А., Глушко А.А., 2018

For citation:

Polkovnikova Yu.A., Glushko A.A.
SELECTION OF FILM-PROOFERS
IN MICROCAPSULATION OF VINPOCETIN.
Pharmacy & Pharmacology.2018;6(2):197-210. (In Russ.)
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-197-210

*of the research is a comparative analysis of the thermodynamic characteristics of the release of vinpocetine from microcapsules containing gelatin, sodium alginate as a shell, into water and ethanol. **Materials and methods.** For calculating the thermodynamic characteristics of the release of vinpocetine from polymers, the conformation of the "polymer-vinpocetine" system after thermodynamic equilibration by the molecular dynamics method in the Bioevrica program was the initial state. **Results and discussion.** The release of vinpocetine from sodium alginate to water with $pH = 2$ is an energetically beneficial process, and is accompanied by an increase in entropy, which indicates a higher thermodynamic probability of the final state (vinpocetine in solution). The release of vinpocetine from gelatin into water at $pH = 2$ is an energetically favorable process, as well as accompanied by an increase in entropy, which indicates a higher thermodynamic probability of the final state (vinpocetine in solution). The release of vinpocetine from sodium alginate to ethanol is energetically less favorable than its release to water. The release of vinpocetine from gelatin to ethanol is energetically less favorable than its release into water. **Conclusion.** A comparative analysis of the results of the quantum-chemical calculation of the thermodynamic characteristics of the release of vinpocetine from sodium alginate and gelatin makes it possible to conclude that vinpocetine has more affinity for sodium alginate in various environments. As a consequence, there may be a higher degree of vinpocetine release into a solution of HCl 0.01 M and an ethanol from gelatin compared to sodium alginate.*

Keywords: microcapsules, vinpocetine, gelatin, sodium alginate, quantum-chemical calculation, release degree

ВВЕДЕНИЕ. Одной из проблем современной фармации является непродолжительное нахождение многих лекарственных веществ в организме. Этим объясняется невозможность создания в крови и тканях равномерной терапевтической концентрации действующего вещества в течение длительного времени.

Одним из основных способов повышения эффективности фармакотерапии является создание лекарственных препаратов пролонгированного действия, которые, в свою очередь, имеют ряд преимуществ. Это, прежде всего, уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, обеспечение поддержания терапевтического уровня концентрации лекарственного вещества в крови, возможность регулирования скорости высвобождения, а также удобство в применении такого рода препаратов.

Эти и другие задачи могут быть решены посредством одного из наиболее интенсивно развивающихся направлений в фармацевтике, косметологии и других химических отраслях промышленности – микрокапсулирования.

При этом одной из частных задач становится поиск пленкообразователей, регулирующих длительность действия лекарственного вещества и отвечающих медико-фармацевтическим требованиям [1].

Микрокапсулирование является способом получения традиционных материалов в уникальной форме, которая способна защитить вещества от воздействия факторов окружающей среды, вызывающих их разложение [2, 3]. Этот прием находит применение в медицине и фармации, где лекарственные средства и ферменты заключены в биологически разлагаемые микрокапсулы [4, 5].

Высокомолекулярные вещества природного происхождения довольно устойчивы к биодеструкции в тканях живых организмов, хотя способны собственно к деструкции. Они биологически совместимы и сравнительно недорогие, поэтому в ряде случаев используются для включения биологически активных веществ [6–8].

Перспективным лекарственным веществом для

создания микрокапсулированной формы является винпоцетин [9, 10].

Методом диспергирования в системе жидкость-жидкость получены микрокапсулы винпоцетина с оболочкой сплав масло какао:воск в соотношении 3:2. Проведенные биофармацевтические исследования образцов показали, что наиболее полное высвобождение лекарственного вещества происходит из микрокапсул с гидрофобным покрытием, содержащим воск пчелиный и масло какао в соотношении 3:2 и размером 0,5–1 мм, дисперсионной средой при получении которых являлся 2% раствор Na-КМЦ [11].

К числу пленкообразователей, перспективных для исследования в качестве оболочек для микрокапсул винпоцетина, относятся, в частности, желатин и натрия альгинат [12–14]. Микрокапсулы с оболочкой из желатина преимущественно получают методом диспергирования в системе «жидкость-жидкость» [15, 16]. Микрокапсулы с оболочкой из натрия альгината – методом экструзии [17, 18].

Винпоцетин плохо растворяется в воде, и для проведения предварительных исследований по обоснованию состава микрокапсул и определению условий их получения в качестве среды растворения использовали этиловый спирт, что позволило более четко определить влияние вспомогательных веществ и технологических факторов.

Однако зачастую сложность аппаратурного 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.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – сравнительный анализ термодинамических характеристик высвобо-

ждения винпоцетина из желатина и натрия альгината в воду и в этанол.

Целевые задачи:

1. Выделение фрагментов систем «винпоцетин – альгинат», «винпоцетин – желатин», «винпоцетин – вода», «винпоцетин – этанол», доступных для квантово-химического моделирования;
2. Проведение колебательного анализа компонентов исследуемых систем;
3. Определение энтропии, энтальпии и энергии Гиббса высвобождения винпоцетина в растворителе – воду и этанол.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для моделирования процесса высвобождения винпоцетина из альгината натрия и желатина в различных средах предварительно были построены модели компонентов исследуемых систем и вычислены заряды их атомов квантово-химическим методом. Аминокислотная последовательность молекулы коллагена была получена из базы данных *Uniprot.org* (P02453) и использована далее в процессе моделирования желатина. Сборка аминокислотной цепи производилась автоматически с использованием программы *OpenBabel* на основе кода FASTA. Аминокислоты, способные ионизироваться, были протонированы в зависимости от величины pH.

В качестве компонентов исследуемых систем были использованы модели молекулы винпоцетина в виде основания и в виде катиона, а также модели фрагментов макромолекул альгината натрия и альги-

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

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

С использованием полученных энтальпий и энтропий рассчитывались энергии Гиббса (ΔG) высвобождения винпоцетина в различные среды для температуры 310 К по формуле:

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

где T – температура, К.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из желатина показало возможность высвобождения винпоцетина в воду с pH = 2 и в этанол. Винпоцетин практически не растворим в воде, растворим в спирте этиловом. В некоторых работах описывается возможность использования в таких случаях воды очищенной с добавлением поверхностно-активных веществ в качестве акцепторной среды с целью повышения растворимости вещества. Однако, в данном исследовании для предотвращения взаимодействия вспомогательных веществ, входящих в состав микрокапсул, с поверхностно-активными веществами в качестве среды растворения использован спирт этиловый 95%. Полученные результаты позво-

новой кислоты по 6 мономеров каждая; модели фрагментов макромолекулы коллагена.

Пространственные модели компонентов были построены с использованием программы *HyperChem* 8.01.

В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из полимеров была использована конформация системы «полимер – винпоцетин» после термодинамического уравнивания методом молекулярной динамики в программе Биоэврика в течение 5 нс [19, 20]. В качестве конечного состояния использовался момент времени моделирования молекулярной динамики, соответствующий полному выходу молекулы винпоцетина из полимеров в растворитель. В качестве критерия выхода винпоцетина в растворитель использовался модуль энергии Ван-дер-Ваальсова взаимодействия между молекулой винпоцетина и полимером ($|E| < 0,1$ кДж/моль). Для обоих состояний проводилась оптимизация геометрии в силовом поле *Amber94* в программе Биоэврика [21].

Для выделенных систем проводился колебательный анализ [22] с использованием неограниченного метода Хартри-Фока в базе *STO-3G* в программе *Orca* 4.0 [23]. В результате были получены термодинамические характеристики моделируемых фрагментов систем (энтальпия и энтропия).

Далее производился расчет энтальпии (ΔH) и энтропии (ΔS) высвобождения винпоцетина из полимера по формулам:

ляют предположить более низкую степень высвобождения винпоцетина из желатина в этанол по сравнению с раствором HCl 0,01 M.

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из натрия альгината показало, что высвобождение винпоцетина в этанол из альгината натрия энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду. Предположительно это объясняется более низкой степенью набухания и диссоциации альгината натрия в этаноле по сравнению с водной средой. Вследствие этого, полимер менее полярен, что может быть причиной более прочного связывания винпоцетина.

Для квантово-химического расчета термодинамических характеристик из систем, использовавшихся при моделировании молекулярной динамики были выделены фрагменты начального и конечного состояний (рис. 1 – 6):

- винпоцетин – полимер,
- растворитель,
- полимер,
- винпоцетин – растворитель.

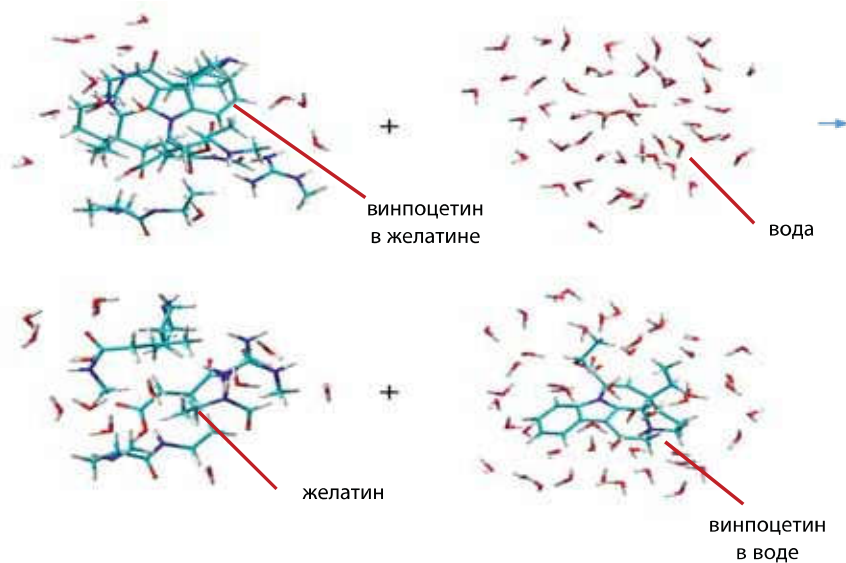


Рисунок 1 – Высвобождение винпоцетина из желатина в воду при pH 2

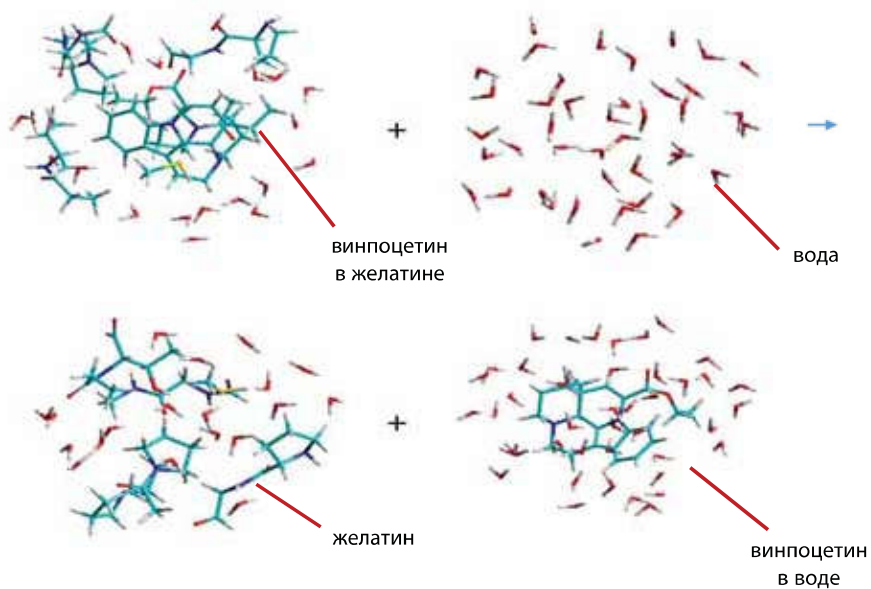


Рисунок 2 – Высвобождение винпоцетина из желатина в воду при pH 7

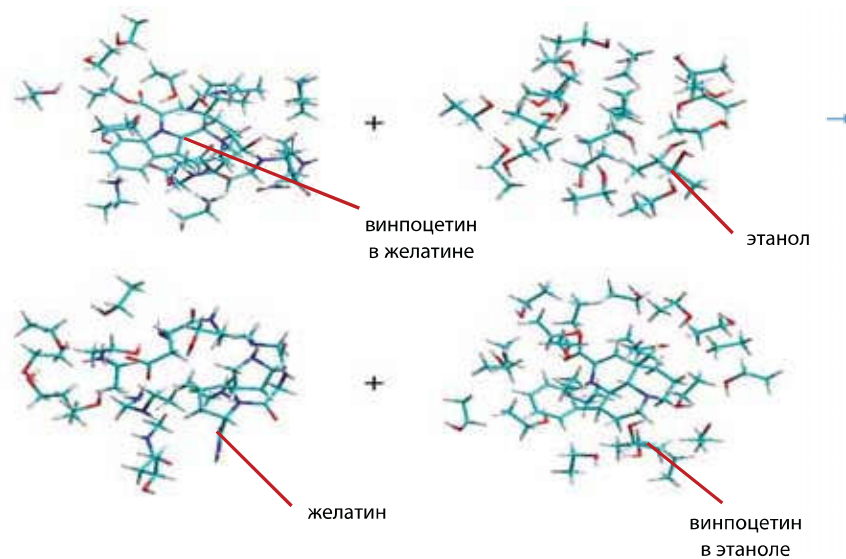


Рисунок 3 – Высвобождение винпоцетина из желатина в этанол

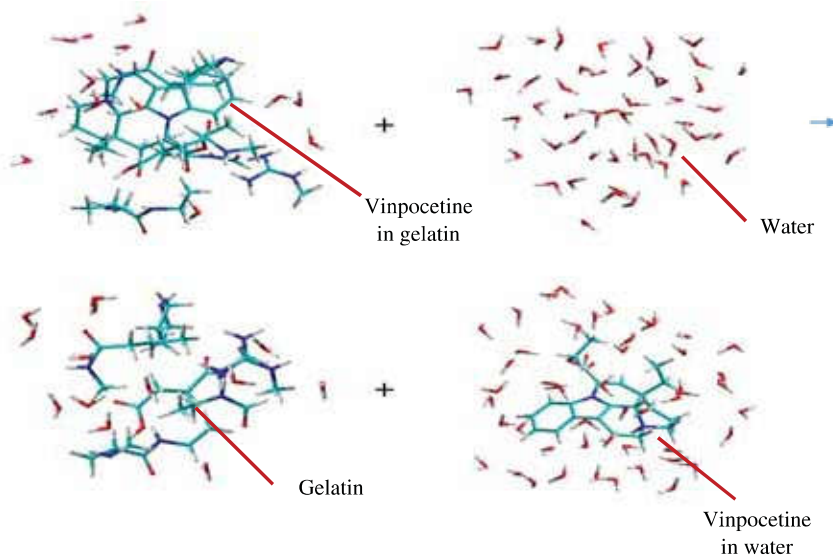


Рисунок 4 – Высвобождение винпоцетина из альгиновой кислоты в воду при pH 2

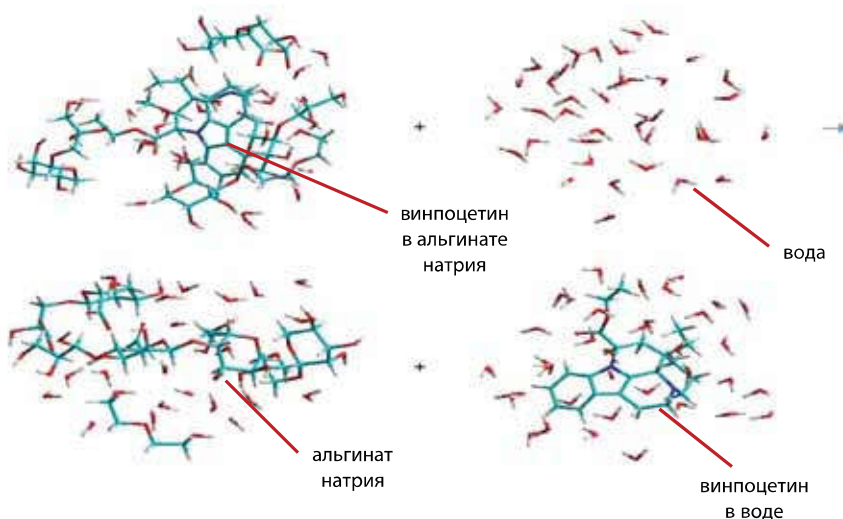


Рисунок 5 – Высвобождение винпоцетина из альгината натрия в воду при pH 7

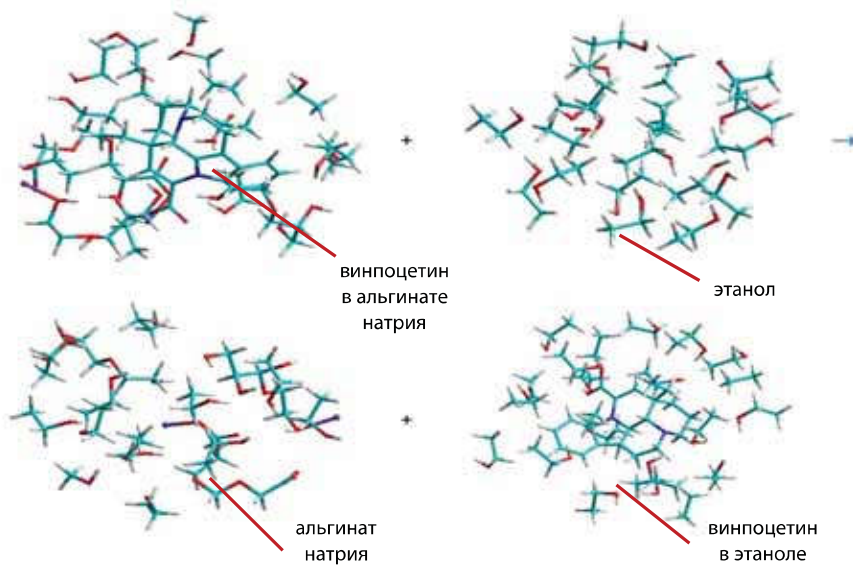


Рисунок 6 – Высвобождение винпоцетина из альгината натрия в этанол

Результаты термодинамических характеристик моделируемых фрагментов систем представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Результаты квантово-химического расчета энтальпии высвобождения винпоцетина из полимеров в растворитель

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
Желатин					
pH=2	-10604545,97	-9450228,56	-7733273,32	-12322871,38	-1370,17
pH=7	-13321305,03	-4725065,66	-10450648,86	-7595963,74	-241,92
Этанол	-12063161,03	-8000056,02	-9192888,69	-10870588,77	-260,41
Натрия альгинат					
pH=2	-12916834,42	-7284492,27	-10044950,29	-10156853,84	-477,44
pH=7	-17333888,15	-7284608,01	-14463147,62	-10155553,84	-205,31
Этанол	-16173836,89	-8000056,02	-13303372,49	-10870588,77	-68,35

Таблица 2 – Результаты квантово-химического расчета энтропии высвобождения винпоцетина из полимеров в растворитель

Система	Энтропия системы, кДж/моль				Энтропия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
Желатин					
pH=2	1,4633	1,9408	1,4311	2,0721	0,0991
pH=7	1,7888	0,9101	1,6679	1,0108	-0,0201
Этанол	1,3711	1,9652	1,4290	1,7424	-0,1649
Натрия альгинат					
pH=2	1,7361	1,4434	1,6231	1,6059	0,0494
pH=7	2,0070	1,4759	1,9391	1,6409	0,0971
Этанол	1,9313	1,9652	1,5261	1,7424	-0,6281

Высвобождение винпоцетина из альгината натрия в воду с pH=2 является энергетически выгодным процессом, а также сопровождается увеличением энтропии, что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе).

Высвобождение винпоцетина из альгината натрия в воду с pH=7 энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с pH=2.

Высвобождение винпоцетина из желатина в воду

с pH=2 является энергетически выгодным процессом, а также сопровождается увеличением энтропии, что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе).

Высвобождение винпоцетина из желатина в воду с pH=7 энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с pH=2.

Значения энергии Гиббса высвобождения винпоцетина в различные среды представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из полимеров в растворитель

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
Желатин					
pH=2	-10604999,59	-9450830,21	-7733716,96	-12323513,74	-1400,90
pH=7	-13321859,54	-4725347,78	-10451165,92	-7596277,076	-235,68
Этанол	-12063586,07	-8000665,24	-9193331,67	-10871128,92	-209,28
Натрия альгинат					
pH=2	-12917372,63	-7284939,72	-10045453,44	-10157351,66	-492,75
pH=7	-17334510,31	-7285065,55	-14463748,74	-10156062,51	-235,40
Этанол	-16174435,61	-8000665,24	-13303845,58	-10871128,92	126,35

Высвобождение винпоцетина в этанол из альгината натрия энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду. Предположительно это объясняется более низкой степенью набухания и диссоциации альгината натрия в этаноле по сравнению с водной средой. Вследствие этого, полимер менее полярен, что может быть причиной более прочного связывания винпоцетина.

Равновесие при высвобождении в воду с $\text{pH}=2$ из желатина сильнее смещено в сторону воды по сравнению с процессом высвобождения из альгината натрия, т.к. энергия Гиббса для высвобождения из желатина значительно меньше ($-1400,90$ кДж/моль для желатина и $-492,75$ кДж/моль для альгината натрия). Это позволяет предположить более высокую степень высвобождения в воду в кислой среде ($\text{pH} = 2$) винпоцетина из желатина по сравнению с альгинатом натрия.

Высвобождение винпоцетина из желатина в этанол энергетически менее выгодно по сравнению с

высвобождением в воду. Предположительно это объясняется более низкой степенью набухания желатина в этаноле по сравнению с водной средой, в результате чего сродство винпоцетина к белку возрастает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведены исследования по выбору оптимального пленкообразователя для микрокапсулирования субстанции винпоцетина. Сравнительный анализ результатов квантово-химического вычисления термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из альгината натрия и желатина позволяет сделать вывод о большем сродстве винпоцетина к альгинату натрия в различных средах. Следствием этого, может быть более высокая степень высвобождения винпоцетина в кислую среду желудочного сока и спирт этиловый из желатина по сравнению с альгинатом натрия.

БЛАГОДАРНОСТИ. Исследования выполнены при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ СП-95.2018.4

INTRODUCTION. One of the problems of modern pharmacy is a short-term presence of many drugs in the body. This explains the impossibility of creating a uniform therapeutic concentration of the active substance blood and tissues for a long time. One of the main ways to increase the effectiveness of pharmacotherapy is the creation of drugs with prolonged action, which, in turn, have a number of advantages. This primarily reduces the incidence of side effects, ensuring the maintenance of a therapeutic level of drug concentration in the blood, the possibility of regulating the release rate, as well as the convenience in using such drugs.

These and other tasks can be solved using one of the most intensively developing areas in pharmacy, cosmetology and other chemical industries - microencapsulation.

In this case, one of the particular problems is the search for film formers-regulating duration of the action of a medicinal substance and meeting medical and pharmaceutical requirements [1].

Microencapsulation is a method of obtaining traditional materials in a unique form that is able to protect substances from the effects of environmental factors that cause their degradation [2, 3]. This method finds an application in medicine and pharmacy, where drugs and enzymes are encapsulated in biodegradable microcapsules [4, 5].

High-molecular substances of natural origin are quite resistant to biodegradation in tissues of living organisms, although they are actually capable of degradation. They are biocompatible and relatively inexpensive, so in some cases they are used to include biologically active substances [6–8].

A promising drug for creating a microencapsulated form is vinpocetine [9, 10].

By dispersing in a liquid-liquid system, microcapsules of vinpocetine were prepared with a shell of a melt of Cacao butter and wax at the ratio of 3:2. The biopharmaceutical studies of the samples showed that the most

complete release of the drug was observed from microcapsules with a hydrophobic coating containing beeswax and Cacao butter at the ratio of 3:2 and the size of 0.5–1 mm, the dispersion medium in the preparation of which was a 2% solution of Na-CMC [11].

Among the film formers, promising for investigation as envelopes for vinpocetine microcapsules, are, in particular, gelatin and sodium alginate [12–14]. Microcapsules with a gelatin shell are advantageously prepared by a dispersion method in a “liquid-liquid” system [15, 16]. Microcapsules with a shell of sodium alginate are produced by extrusion [17, 18].

Vinpocetine is poorly soluble in water, and for performing preliminary studies to justify the composition of microcapsules and to determine the conditions for their preparation, ethanol was used as a solving medium which allowed a more precise determination of the effect of auxiliary substances and technological factors.

However, the complexity of the process design and low efficiency often make the selection of the microencapsulation technique a long and expensive study. In the study of the process of drug release from microcapsules, modeling molecular dynamics of solutions allows us to select the optimal film former, pH, the release medium and other factors important for the successful microencapsulation process. Thereby, the need for a real experiment is minimized.

THE AIM OF THE RESEARCH is a comparative analysis of-thermodynamic characteristics of the release of vinpocetine from gelatin and sodium alginate to water and ethanol.

Targets:

1. Fragments separation of the systems “vinpocetine-alginate”, “vinpocetine-gelatin”, “vinpocetine-water”, “vinpocetine-ethanol” available for quantum-chemical modeling.
2. Carrying out a vibrational analysis of the components of the investigated systems.
3. Determination of entropy, enthalpy and Gibbs

energy of vinpocetine release to the solvents – water and ethanol.

MATERIALS AND METHODS. To simulate the process of vinpocetine release from sodium alginate and gelatin to different media, models of the components of the studied systems were preliminarily constructed and the charges of their atoms by the quantum-chemical method were calculated. The amino acid sequence of the collagen molecule was obtained from the Uniprot.org database (P02453) and used further in the gelatin modeling process. The amino acid chain was assembled automatically using the OpenBabel program based on the FASTA code. Amino acids capable of ionizing were protonated depending on the pH value. As components of the studied systems, models of the vinpocetine molecule in the form of a base and in the form of a cation were used, as well as models of fragments of macromolecules of sodium alginate and alginic acid with 6 monomers each; and also a model of fragments of the macromolecule of collagen.

Spatial component models were built using HyperChem 8.01.

As the initial state, for the calculation of the ther-

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

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

Using the enthalpies and entropies obtained, the Gibbs energies (ΔG) of vinpocetine release to various media were calculated by the following formula for the temperature of 310 K:

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

where T was the temperature K.

RESULTS AND DISCUSSION. Simulation of the molecular dynamics of vinpocetine release from gelatin showed the possibility of vinpocetine release to water with pH = 2 and to ethanol. Vinpocetine is practically insoluble in water, but soluble in ethyl alcohol. In such cases, some papers describe the possibility of using purified water with the addition of surface active substances as an acceptor medium in order to increase the solubility of the substance. However, to prevent the interaction of the excipients that make up the microcapsules with the surface active substances, 95% ethyl alcohol was used in this study. The results obtained allow to suggest a lower

dynamic characteristics of the release of vinpocetine from polymers, the conformation of the “polymer-vinpocetine” system was used after thermodynamic equilibration by the molecular dynamics method in the Bioeureka program for 5 ns [19, 20].

As the final state, the time of molecular dynamics simulation was used, corresponding to the complete yield of the vinpocetine molecule from the polymers to the solvent. As a criterion for the yield of vinpocetine to the solvent, the energy modulus of van der Waals interaction between the vinpocetine molecule and the polymer was used ($|E| < 0,1$ kJ/mol). For both states, geometry optimization was carried out in the Amber94 force field in the Bioeureka program [21]. For the isolated systems, a vibrational analysis was carried out [22] using the unrestricted Hartree-Fock method in the STO-3G basis in the Orca 4.0 program [23].

As a result, the thermodynamic characteristics of the modeled fragments of the systems (enthalpy and entropy) were obtained.

Further, the enthalpy (ΔH) and entropy (ΔS) of vinpocetine release from polymer were calculated by the following formulas:

degree of vinpocetine release from gelatin into ethanol in comparison with the solution of HCl 0,01M.

Modeling of molecular dynamics of vinpocetine release from sodium alginate showed that the release of vinpocetine to ethanol from sodium alginate is energetically less advantageous compared to the release to water. Presumably, this is due to the lower degree of swelling and dissociation of sodium alginate in ethanol compared to the aqueous medium. Because of this, the polymer is less polar, which may be the reason for stronger binding of vinpocetine.

For the quantum-chemical calculation of the thermodynamic characteristics, from the systems used in modeling molecular dynamics, fragments of the initial and final states were separated (fig. 1–6):

- vinpocetine – polymer;
- solvent;
- polymer;
- vinpocetin – solvent.

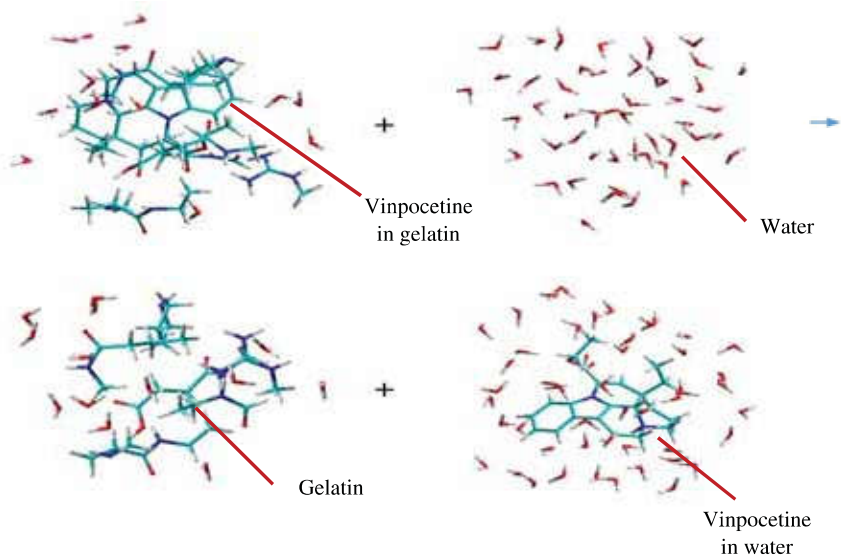


Figure 1 – Release of vinpocetine from gelatin to water at pH 2

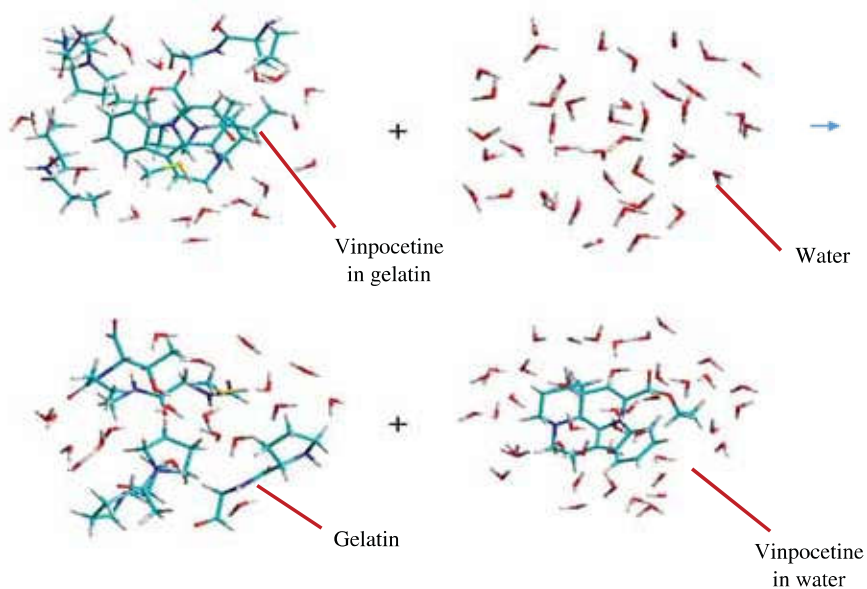


Figure 2 – Release of vinpocetine from gelatin to water at pH 7

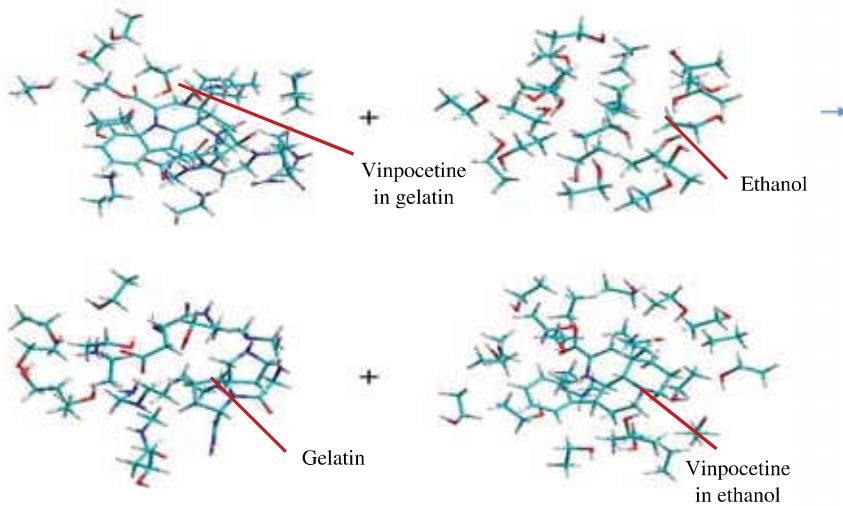


Figure 3 – Release of vinpocetine from gelatin to ethanol

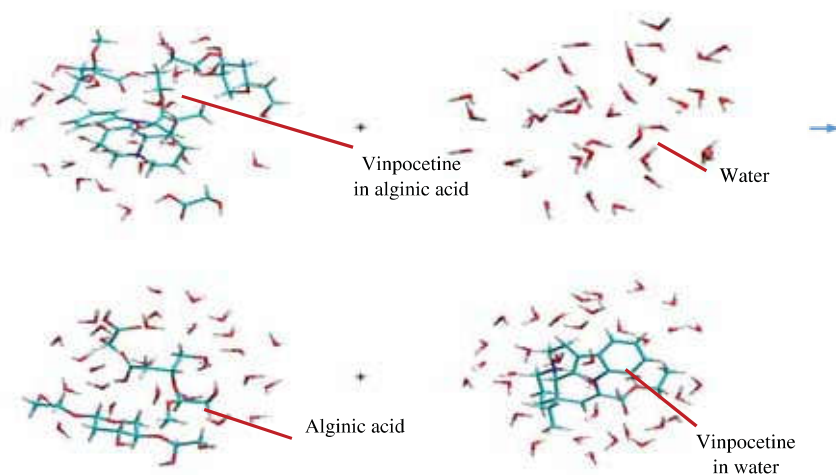


Figure 4 – The release of vinpocetine from alginic acid to water at pH 2

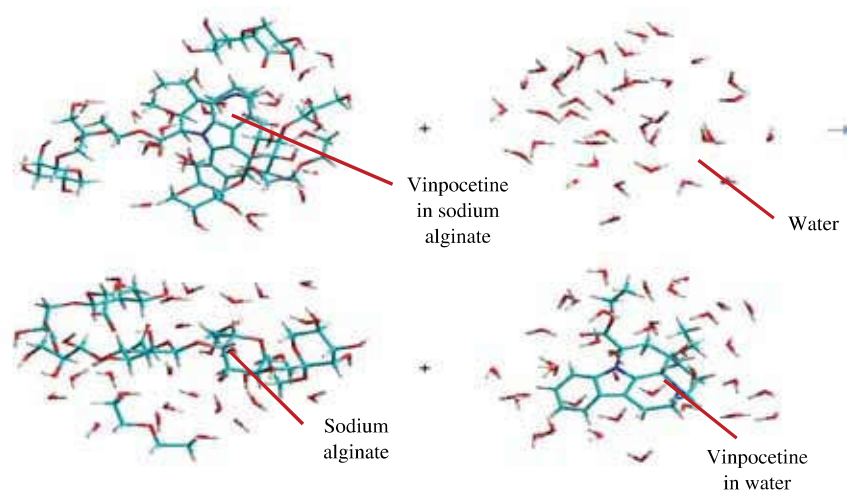


Figure 5 – The release of vinpocetine from sodium alginate to water at pH 7

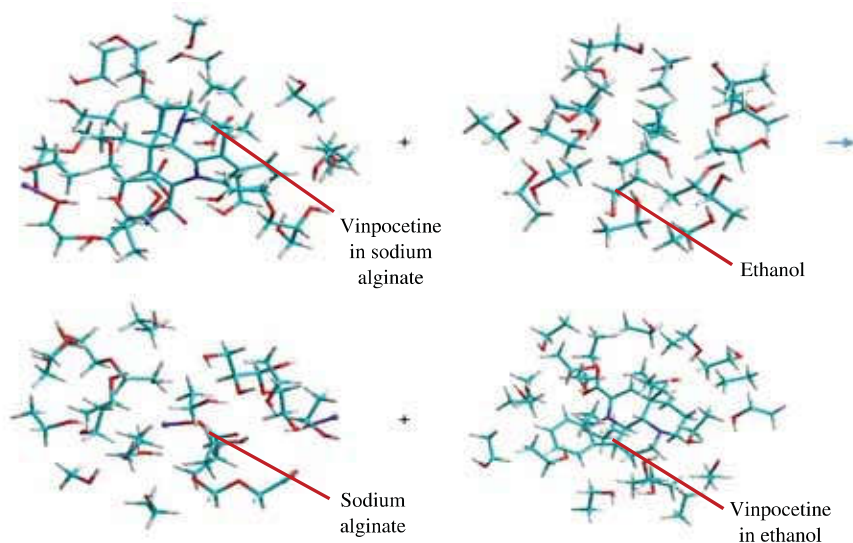


Figure 6 – The release of vinpocetine from sodium alginate to ethanol

The results of calculating the thermodynamic characteristics of the modeled fragments of the systems are presented in Table 1.

Table 1 – Quantum-chemical calculation of the enthalpy of vinpocetine release from polymers to solvent

System	Enthalpy of the system, kJ/mol				Enthalpy of release, kJ/mol
	Vinpocetine in polymer	Solvent	Polymer without vinpocetine	Vinpocetine in solvent	
Gelatin					
pH=2	-10604545.97	-9450228.56	-7733273.32	-12322871.38	-1370.17
pH=7	-13321305.03	-4725065.66	-10450648.86	-7595963.74	-241.92
Ethanol	-12063161.03	-8000056.02	-9192888.69	-10870588.77	-260.41
Sodium alginate					
pH=2	-12916834.42	-7284492.27	-10044950.29	-10156853.84	-477.44
pH=7	-17333888.15	-7284608.01	-14463147.62	-10155553.84	-205.31
Ethanol	-16173836.89	-8000056.02	-13303372.49	-10870588.77	-68.35

Table 2 – Quantum-chemical calculation of the entropy of vinpocetine release from polymers to solvent

System	Entropy of the system, kJ/mol				Entropy of release, кДж/моль
	Vinpocetine in polymer	Solvent	Polymer without vinpocetine	Vinpocetine in solvent	
Gelatin					
pH=2	1.4633	1.9408	1.4311	2.0721	0.0991
pH=7	1.7888	0.9101	1.6679	1.0108	-0.0201
Ethanol	1.3711	1.9652	1.4290	1.7424	-0.1649
Sodium alginate					
pH=2	1.7361	1.4434	1.6231	1.6059	0.0494
pH=7	2.0070	1.4759	1.9391	1.6409	0.0971
Ethanol	1.9313	1.9652	1.5261	1.7424	-0.6281

The release of vinpocetine from sodium alginate to water with pH = 2 is an energetically beneficial process, and is accompanied by an increase in entropy, which indicates a higher thermodynamic probability of the final state (vinpocetine in solution). The release of vinpocetine from sodium alginate to water at pH = 7 is less energet-

ically favorable compared to the release to water with pH = 2.

The release of vinpocetine from gelatin to water at pH = 7 is less energetically favorable compared to the release to water with pH = 2. The Gibbs energy values of vinpocetine release into various media are presented in Table 3.

Table 3 – Quantum-chemical calculation of Gibbs energy for the release of vinpocetine from polymers to solvent

System	Gibbs energy of the system, kJ/mol				Gibbs energy of release, kJ/mol
	Vinpocetine in polymer	Solvent	Polymer without vinpocetine	Vinpocetine in solvent	
Gelatin					
pH=2	-10604999.59	-9450830.21	-7733716.96	-12323513.74	-1400.90
pH=7	-13321859.54	-4725347.78	-10451165.92	-7596277.076	-235.68
Ethanol	-12063586.07	-8000665.24	-9193331.67	-10871128.92	-209.28
Sodium alginate					
pH=2	-12917372.63	-7284939.72	-10045453.44	-10157351.66	-492.75
pH=7	-17334510.31	-7285065.55	-14463748.74	-10156062.51	-235.40
Ethanol	-16174435.61	-8000665.24	-13303845.58	-10871128.92	126.35

The release of vinpocetine to ethanol from sodium alginate is energetically less advantageous compared to the release to water. Presumably, this is due to the lower degree of swelling and dissociation of sodium alginate in ethanol compared to the aqueous medium. Because of this, the polymer is less polar, which may be the reason for stronger binding of vinpocetine.

When vinpocetine is released to water with pH =

2 from gelatin, the equilibrium is more biased towards water compared to the process of release from sodium alginate, because Gibbs energy of release from gelatin is much less (-1400.90 kJ/mol for gelatin and -492.75 kJ/mol for sodium alginate). This allows to suggest a higher degree of release of vinpocetine from gelatin to water in acidic medium (pH = 2) in comparison with sodium alginate. The release of vinpocetine from gelatin to ethanol is

less energy-efficient than its release into water. Presumably, this is due to the lower degree of swelling of gelatin in ethanol compared to the aqueous medium, resulting in the affinity increase of vinpocetine for protein.

CONCLUSION. The studies were performed on the selection of the optimal film former for microencapsulation of vinpocetine substance. A comparative analysis of the results of the quantum-chemical calculation of the thermodynamic characteristics of the release of vinpocetine

from sodium alginate and gelatin suggests a greater affinity of vinpocetine for sodium alginate in various media. A consequence of this may be a higher degree of vinpocetine release to the acidic environment of the gastric juice and ethanol from gelatin compared to sodium alginate.

ACKNOWLEDGMENTS. The research was carried out with the financial support of the Council on Grants of the President of the Russian Federation SP-95.2018.4

Библиографический список

1. Грехнёва Е.В., Белоконь В.Л., Орлова С.В. Микрокапсулирование биологически активных веществ в водонерастворимые полимеры // Auditorium. 2016. № 2 (10). С. 15–19.
2. Постраш Я.В., Хишова О.М. Микрокапсулирование в фармации – современное состояние и перспективы // Вестник фармации. 2010. №2 (48). С. 73–79.
3. 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» / под ред. Боева С.А. 2010. С. 303–305.
4. 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.
5. Сардушкин М.В. Синтез и основные коллоидно-химические характеристики микрокапсул рифампицина, полученных методом простой коацервации / Автореф. дис. ... канд. техн. наук. Москва, 2013. 18 с.
6. Жаворонок Е.С., Кедик С.А., Панов А.В., Петрова Е.А., Суслов В.В. Полимерные микрочастицы для медицины и биологии. 2014. М.: ИФТ, 480 с.
7. Полковникова Ю.А. Сливкин А.И. Изучение влияния покрытий на кинетику высвобождения афобазола из микрокапсул // Биофармацевтический журнал. 2015. Т. 7. № 6. С. 17–18.
8. Грехнёва Е.В., Домашева О.Ю. Получение и анализ микрокапсул фурацилина в водорастворимых полимерах // Всероссийский журнал научных публикаций. 2013. №5 (20). С. 5–8.
9. 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 объёмной скорости мозгового кровотока в норме у лабораторных животных // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011. Т. 16. № 22–2. С. 32–34.
10. Полковникова Ю.А., Глушко А.А. Изучение возможности использования натрия альгината в микрокапсулировании винпоцетина // Научные Ведомости БелГУ. Серия: Медицина, фармация. 2017. Вып.40. № 26(275). С. 176–184.
11. Polkovnikova Y.A., Slivkin A.I. Vinpocetine release from a microencapsulated form // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2016. С. 1–3.
12. Писарев Д.И., Автина Н.В., Новиков О.О. Разработка микрокапсул антиоксидантного действия // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2012. Т. 18–3. № 10 (129). С. 94–97.
13. Киржанова Е.А., Печенкин М.А., Демина Н.Б., Балабушевич Н.Г. Микро- и наночастицы из альгината и хитозана для трансмукозальной доставки белка // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2016. Т. 57. № 2. С. 103–111.
14. Грехнёва Е.В., Кудрявцева Т.Н. Особенности микрокапсулирования некоторых лекарственных препаратов в альгинат натрия // Auditorium. 2014. Т.3. № 3. С. 12–16.
15. Шевченко А.В., Бирюкова Л.А., Кудрявцев В.Ф. Аппарат для диспергирования и микрокапсулирования гидрофобных жидкостей / Патент 2161063 РФ, В01F11/02. № 2000100442/12. Заявлено 11.01.2000; опубл. 27.12.2000. 9 с. URL: <http://www.freepatent.ru> (дата обращения: 21.01.2018)
16. Полковникова Ю.А. Исследование по разработке капсулированной лекарственной формы винпоцетина // Биофармацевтический журнал. 2015. Т. 7. № 4. С. 10–15.
17. Silva M.P., Ribas M.M., Favaro-Trindade C.S. Microcapsules loaded with the probiotic *Lactobacillus paracasei* BGP-1 produced by co-extrusion technology using alginate/shellac as wall material: Characterization and evaluation of drying processes // Food Research International. 2016. Vol. 89. Pt. 1. P. 582–590. DOI: 10.1016/j.foodres.2016.09.008
18. Dolça C., Ferrandiz M., Capablanca L., Franco E., Mira E., Lopez F., Garcia D. Microencapsulation of Rosemary Essential Oil by Co-Extrusion/ Gelling Using Alginate as a Wall Material // Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences. 2015. Vol. 5. No. 3. P. 121–130.

19. 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. Пятигорск, 2015. Издательство ПМФИ: 60 с.
20. Гендугов Т.А., Щербакова Л.И., Глушко А.А., Кодониди И.П., Сочнев В.С. Изучение взаимодействия производных 4-оксопиримидина с активным центром циклооксигеназы-2 методом молекулярной динамики // Современные проблемы науки и образования. 2015. №2-2.
21. 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. 1995. No. 117. P. 5179–5197.
22. Вукоч Д., Петренко Т., Иза́к Р., Неесе Ф. Efficient implementation of the analytic second derivatives of Hartree-Fock and hybrid DFT energies: a detailed analysis of different approximations // Mol. Phys. 2015. No. 113. P. 1961.
23. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Строение молекул. Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. 560 с.

References

1. Grekhneva EV, Belokon VL, Orlova SV. Mikroapsulirovanie biologicheski aktivnyh veshchestv v vodorastvorimye polimery [Microencapsulation of biologically active substances in water insoluble polymers]. Auditorium. 2016;2(10):15–9. Russian.
2. Pozrast YaV, Hishova OM. Mikroapsulirovanie v farmacii – sovremennoe sostoyanie i perspektivy [Microencapsulation in pharmacy – current state and prospects]. Bulletin of Pharmacy. 2010;2(48):73–9. Russian.
3. Polkovnikova YuA, Ganzyuk KO. Razrabotka prolongirovannoy peroral'noj lekarstvennoj formy dlya kompozicii vinpocetina s retinola acetatom [Development of a prolonged oral dosage form for the composition of vinpocetine with retinol acetate]. V sbornike: Puti i formy sovershenstvovaniya farmacevticheskogo obrazovaniya. Poisk novykh fiziologicheskii aktivnykh veshchestv. Materialy 4-j Vserossijskoj s mezhdunarodnym uchastiem nauchno-metodicheskoy konferencii “Farmobrazovanie-2010” [In the collection: Ways and forms of improving pharmaceutical education. Search for new physiologically active substances. Materials of the 4th All-Russian Scientific and Methodological Conference “Pharmaceutical Education–2010” with international participation]. Boyeva SA, editor. 2010:303–5. Russian.
4. Polkovnikova YuA, Stepanova EF. Vozmozhnosti sozdaniya prolongirovannykh lekarstvennykh form afobazola (obzor) [Possibilities of creating prolonged pharmaceutical forms of afobazole (review)]. Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia.2011;4(13):190–3. Russian.
5. Sardushkin MV. Sintez i osnovnye kolloidno-himicheskie harakteristiki mikroapsul rifampicina, poluchennykh metodom prostoj koacervacii [Synthesis and basic colloid-chemical characteristics of rifampicin microcapsules obtained by simple coacervation] [dissertation]. Moscow;2013. 18 p. Russian.
6. Zhavoronok ES, Kedik SA, Panov AV, Petrova EA, Suslov VV. Polimernye mikrochasticy dlya mediciny i biologii [Polymeric microparticles for medicine and biology]. Moskva;2014. 480 p. Russian.
7. Polkovnikova YuA, Slivkin AI. Izuchenie vliyaniya pokrytij na kinetiku vysvobozhdeniya afobazola iz mikroapsul [Study of the effect of coatings on the kinetics of the release of afobazole from microcapsules]. Biopharmaceutical Journal.2015;7(6):17–8. Russian.
8. Grekhneva EV, Domasheva OYu. Poluchenie i analiz mikroapsul furacilina v vodorastvorimyh polimerah [The preparation and analysis of furacilin microcapsules in water-soluble polymers]. All-Russian Journal of Scientific Publications. 2013;5(20):5–8. Russian.
9. Stepanova EF, Polkovnikova YuA, Ganzyuk KO, Arlt AV. Issledovanie vliyaniya rastvora vinpocetina i suspenzii iz mikroapsul s vinpocetinom na dinamiku izmeneniya ob'emnoj skorosti mozgovogo krovotoka v norme u laboratornykh zhivotnykh [Investigation of the influence of vinpocetine solution and suspension from microcapsules with vinpocetine on the dynamics of the change in the volume velocity of cerebral blood flow in norm in laboratory animals]. Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2011;16(22, Pt 2):32–4. Russian.
10. Polkovnikova YuA, Glushko AA. Izuchenie vozmozhnosti ispol'zovaniya natriya al'ginata v mikroapsulirovanii vinpocetina [Study of the possibility of using sodium alginate in the microencapsulation of vinpocetine]. Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2017;40(26):176–84. Russian.
11. Polkovnikova YA, Slivkin AI. Vinpocetine release from a microencapsulated form. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2016:1–3.
12. Pisarev DI, Avtina NV, Novikov OO. Razrabotka mikroapsul antioksidantnogo dejstviya [Development of microcapsules of antioxidant action]. Scientific statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2012;18/3(10(129)):94–7. Russian.
13. Kirzhanova EA, Pechenkin MA, Demina NB, Balabushevich NG. Mikro- i nanochasticy iz al'ginata i hitozana dlya transmukozal'noj dostavki belka [Micro- and nanoparticles from alginate and chitosan for transmucosal protein delivery]. Bulletin of Moscow University. Series 2: Chemistry. 2016;57(2):103–11. Russian.
14. Grekhneva EV, Kudryavtseva TN. Osobennosti mikroapsulirovaniya nekotorykh lekarstvennykh preparatov v

- al'ginat natriya [Features of microencapsulation of some drugs in sodium alginate]. Auditorium. 2014;3(3):12–6. Russian.
15. Shevchenko AV, Biryukova LA, Kudryavtsev VF. Apparat dlya dispergirovaniya i mikrokapulirovaniya gidrofobnyh zhidkostej [Apparatus for dispersing and microencapsulating hydrophobic liquids]. Russian Federation patent 2161063 RF, B01F11/02. [Internet]. №. 2000100442/12; 2000 Jan 27. [cited 2018 Jan 21]. Available from: <http://www.freepatent.ru> Russian.
 16. Polkownikova YuA. Issledovanie po razrabotke kapsulirovannoj lekarstvennoj formy vinpocetina [Study on the development of a capsular dosage form of vinpocetine]. Biopharmaceutical Journal. 2015;7(4):10–5. Russian.
 17. Silva MP, Ribas MM, Favaro-Trindade CS. Microcapsules loaded with the probiotic *Lactobacillus paracasei* BGP–1 produced by co–extrusion technology using alginate / shellac as wall material: Characterization and evaluation of drying processes. Food Research International. 2016 Nov 7;89(Pt 1):582–90. DOI: 10.1016/j.foodres.2016.09.008
 18. Dolça C, Ferrandiz M, Capablanca L, Franco E, Mira E, Lopez F, Garcia D. Microencapsulation of Rosemary Essential Oil by Co–Extrusion / Gelling Using Alginate as a Wall Material. Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences. 2015;5(3):121–30.
 19. Glushko AA, Khalilova SV. Novaya metodika matematicheskogo modelirovaniya processa zhidkostnoj ekstrakcii na osnove molekulyarnoj dinamiki [New method of mathematical modeling of the process of liquid extraction based on molecular dynamics]. Belikovskie chteniya materialy IV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii. PMFI: Pyatigorsk; 2015. 60 p.
 20. Gendugov TA, Shcherbakova LI, Glushko AA, Kodonidi IP, Sochnev VS. Izuchenie vzaimodejstviya proizvodnyh 4-oksopirimidina s aktivnym centrom ciklooksigenazy-2 metodom molekulyarnoj dinamiki [Study of the interaction of 4-oxopyrimidine derivatives with the active center of cyclooxygenase–2 by the molecular dynamics method]. Modern problems of science and education. 2015;2(Pt 2). Russian.
 21. Cornell WD, Cieplak P, Bayly CI, Gould IR, Merz KM, Ferguson DM, Spellmeyer DC, Fox T, Caldwell JW, Kollman PA. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. J. Am. Chem. Soc. 1995;117:5179–97.
 22. Bykov D, Petrenko T, Izsák R, Neese F. DFT energies: a detailed analysis of different approximations. Mol. Phys. 2015;113:1961.
 23. Minkin VI, Simkin B. Ya., Minyaev R.M. Stroenie molekul [The structure of molecules]. Rostov-on-Don: Phoenix; 1997. 560 p.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Полковникова Юлия Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «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

Yulia Aleksandrovna Polkownikova – PhD (Pharmacy), Associate Professor 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 Alekseevich – PhD (Pharmacy), teacher of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the State Public Health Service of Volgograd Federal Medical University. Research interests: computer chemistry, software development for molecular modeling, molecular docking, molecular dynamics, QSAR. E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

Поступила в редакцию: 15.01.2018
Отправлена на доработку: 02.02.2018
Принята к печати: 30.03.2018

Received: 15.01.2018
Sent back for revision: 02.02.2018
Accepted for publication: 30.03.2018