

УДК 615.453.4.014.6



МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬГИНАТ-ХИТОЗАНОВЫХ МИКРОКАПСУЛ С ВИНПОЦЕТИНОМ

Ю.А. Полковникова¹, Н.А. Северинова¹, К.Н. Корянова², У.А. Тульская¹, М.В. Гречкина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», 394018 г. Воронеж, Университетская площадь, 1.

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

E-mail: juli-polk@mail.ru

Получено 25.09.2019

Рецензия (1) 10.10.2019

Рецензия (2) 15.10.2019

Принята к печати 21.10.2019

Цель: изучение морфологических, технологических и биофармацевтических свойств альгинат-хитозановых микрокапсул с винпоцетином.

Материалы и методы. Получены альгинат-хитозановые микрокапсулы с различной концентрацией натрия альгината (0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5% и 3%) и раствором хитозана средней вязкости (0,25–0,5%), а также микрокапсулы, не обработанные раствором хитозана. Исследования морфологии поверхности проводились методом атомно-силовой микроскопии с помощью сканирующего зондового микроскопа корпорации NT-MDT модели Solver P47 Pro. Для изучения биофармацевтических свойств микрокапсул использовался аппарат «Вращающаяся корзинка».

Результаты. Установлено, что микрокапсулы, не обработанные раствором хитозана, имеют гладкую, поперечно исчерченную поверхность с крупными высотами и глубокими впадинами. С увеличением концентрации натрия альгината поверхность становится более гладкой, пики – крупнее, выше и шире, впадины – глубже и более извилистыми. Микрокапсулы, обработанные раствором хитозана, напротив, имеют шероховатую поверхность, небольшие высоты и неглубокие впадины, и с увеличением концентрации натрия альгината поверхность становится более шероховатой, высоты равномерно распределяются в микрокапсуле. Методом спектрофотометрии определена эффективность микрокапсулирования и степень высвобождения винпоцетина из микрокапсул в единицу времени. При концентрации раствора натрия альгината 2,5% эффективность микрокапсулирования максимальна (86,8%). При данной концентрации происходит насыщение и при её дальнейшем увеличении эффективность снижается. Максимальная степень высвобождения винпоцетина наблюдается из образцов микрокапсул с концентрацией раствора натрия альгината 1% и составляет 41,17%.

Заключение. Амплитудные параметры поверхности микрокапсул имеют отличия при разных концентрациях. Существует закономерность чередования знака асимметрии и эксцесса у образцов с хитозаном. При изменении масштабов сканирования происходит изменение характеристик поверхности микрокапсул. Наиболее четко отличительные детали структуры видны при масштабе 2×2 мкм². При концентрации натрия альгината 2,5% эффективность микрокапсулирования максимальна (86,8%). При изучении влияния концентрации раствора натрия альгината на степень высвобождения винпоцетина из образцов микрокапсул установлено, что при концентрации 1% степень высвобождения составляет 41,17%, а при 2,5–4,5%. Данные микрокапсулы можно использовать для изготовления капсул с модифицированных высвобождением.

Ключевые слова: альгинат натрия, хитозан, альгинат-хитозановые микрокапсулы, атомно-силовая микроскопия, амплитудные параметры, эффективность микрокапсулирования, степень высвобождения

Для цитирования: Ю.А. Полковникова, Н.А. Северинова, К.Н. Корянова, У.А. Тульская, М.В. Гречкина. Морфологические, технологические и биофармацевтические исследования альгинат-хитозановых микрокапсул с винпоцетином. *Фармация и фармакология*. 2019;7(5): 279-290. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-279-290

© Ю.А. Полковникова, Н.А. Северинова, К.Н. Корянова, У.А. Тульская, М.В. Гречкина, 2019

For citation: Morphological, technological and biopharmaceutical studies of alginate-chitosan microcapsules with vinpocetine. Yu.A. Polkovnikova, N.A. Severinova, K.N. Koryanova, U.A. Tul'skaya, M.V. Grechkina. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(5): 279-290. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-279-290

MORPHOLOGICAL, TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF ALGINATE-CHITOSAN MICROCAPSULES WITH VINPOCETINE

Yu.A. Polkovnikova¹, N.A. Severinova¹, K.N. Koryanova², U.A. Tul'skaya¹, M.V. Grechkina¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Voronezh State University", 1, Universitetskaya Sq., Voronezh, Russia 394006

² Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: juli-polk@mail.ru

Received 25 September 2019

Review (1) 10 October 2019

Review (2) 15 October 2019

Accepted: 21 October 2019

The aim of the investigation is to study morphological, technological and biopharmaceutical properties of alginate-chitosan microcapsules with Vinpocetine.

Materials and Methods: Alginate-chitosan microcapsules with different concentrations of sodium alginate (0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5% and 3%) and a medium viscosity chitosan solution (0.25–0.5%), as well as microcapsules not treated with a solution of chitosan, were obtained. The surface morphology was studied by methods of atomic-powered microscopy with the use of an NT-MDT Corporation probe scanning microscope (model Solver P47 Pro). To study biopharmaceutical properties of the obtained microcapsules, the "Rotating Basket" apparatus was used.

Results: It has been found out that the microcapsules not treated with a chitosan solution, have a smooth, transversely striated surface with large heights and deep cavities. With an increase in the concentration of sodium alginate, the surface becomes smoother, the peaks become larger, higher and wider, the cavities get deeper and more sinuous. The microcapsules treated with a chitosan solution, on the contrary, have a rough surface, low heights and shallow cavities, and with an increase in the concentration of sodium alginate, the surface becomes rougher, the heights are evenly distributed along the microcapsule. The spectrophotometry method was used to determine the efficiency of microencapsulation and the release rate of Vinpocetine from the microcapsules per unit time. When the concentration of a sodium alginate solution is 2.5%, the efficiency of microencapsulation is maximum (86.8%). At this concentration, saturation occurs and with its further increase, the efficiency decreases. The maximum release rate of Vinpocetine from microcapsule samples is observed when the concentration of a sodium alginate solution is 1%: it amounts to 41.17%.

Conclusion. The amplitude parameters of the microcapsules surface are different at different concentrations. There is a pattern of alternating signs of asymmetry and excess in the samples with chitosan. With a change in the scale of scanning, the surface characteristics of the microcapsules change. The most distinctive details of the structure are visible at the scale of $2 \times 2 \mu\text{m}^2$. At the concentration of sodium alginate of 2.5%, the efficiency of microencapsulation is maximum (86.8%). Studying the effect of the concentration of a sodium alginate solution on the release rate of Vinpocetine from the microcapsule samples has shown that at the concentration of 1%, the release rate is 41.17%, and at the concentration of 2.5% it is 4.5%. These microcapsules can be used in order to produce capsules with modified release.

Keywords: sodium alginate, chitosan, alginate-chitosan microcapsules, atomic-powered microscopy, amplitude parameters, microencapsulation efficiency, release rate

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всём мире всё большее значение придаётся использованию комплексов с хитином и хитозаном. Проводятся исследования их количественного и качественного анализа, а также получения этих полимеров, физико-химических свойств и возможности расширения применения хитина и хитозана в медицине [1]. Одним из наиболее перспективных и активно развивающихся направлений в фармации и фармакологии является разработка систем контролируемой доставки лекарственных средств [2, 3].

Также проводятся исследования по формированию плёночного покрытия на основе хитозана с включением антибиотиков [4].

Помимо исследований комплексов лекарственных веществ с хитозаном, научный интерес представляет использование хитозана в качестве лекарственного средства. В ходе изучения действия хитозана на модели контактного аллергического дерматита установлено, что хитозан способен снижать концентрацию металла в коже экспериментальных животных, при применении фотофореза. Эти результаты свидетельствуют об эффективности применения хитозана при лечении кожных заболеваний [5–8].

Хитозан – естественный поликатионник, линейный полисахарид, производный хитина. Является универсальным биоматериалом из-за отсутствия токсичности и хорошей биоразлагаемости и биосовместимости. Смеси моно-, поли- и олигомеров хитозана

высокой чистоты действуют как регенерирующие, ранозаживляющие и противоопухолевые препараты. Хитозан проявляет большой спектр положительных свойств, что даёт возможность использовать его в различных областях биомедицинской науки [9–13].

Использование хитозана в качестве наноносителя лекарственных средств является перспективным направлением науки, так как комплексы хитозан–лекарство обладают большей устойчивостью к разрушению под действием внутренней среды организма, а также повышают доставку лекарственного средства к мишени в неизменном виде.

В качестве оболочки часто используется водорастворимый и биodeградируемый полимер – альгинат натрия [14]. Альгинат натрия в качестве полимера для микрокапсул имеет широкое применение. В одном из исследований использовался альгинат натрия в виде 2% раствора для получения микрокапсул с бактериофагом. Получена инновационная кишечнорастворимая лекарственная форма, которая может применяться в качестве антибактериального препарата [15–17].

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) является одним из самых современных методов исследования свойств поверхности. Традиционно этот метод применяется для определения поверхностной морфологии различных объектов с высоким пространственным разрешением. Изучение шероховатости микрокапсул проводится с той целью, что истинная площадь поверхности чаще всего больше геометрической, так как структура микрорельефа влияют на неё. Обработка данных о рельефе поверхности даёт возможность глубокого анализа различных ее характеристик [18–20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение морфологических, технологических и биофармацевтических исследований альгинат-хитозановых микрокапсул с винпоцетином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования выбраны альгинат-хитозановые микрокапсулы с различной концентрацией натрия альгината (0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5% и 3%) и раствором хитозана средней вязкости (0,25–0,5%), а также микрокапсулы, не обработанные раствором хитозана. Получение образцов микрокапсул осуществлялось методом экструзии.

Исследования морфологии поверхности проводились методом АСМ с помощью сканирующего зондового микроскопа корпорации NT-MDT модели Solver P47 Pro (Россия, г. Зеленоград).

Сканирование осуществляли кантилеверами типа HA_NC (для микрокапсул без хитозана с концентрацией натрия альгината 0,5% и 1%), HA_FM (для микрокапсул без хитозана с концентрацией натрия альгината 2% и 3%) и NSG03 (для микрокапсул без

хитозана с концентрацией натрия альгината 1,5% и 2,5% и для микрокапсул с хитозаном со всеми используемыми концентрациями натрия альгината). Длиной 90 ± 5 мкм, резонансной частотой (260 ÷ 630) кГц и радиусом кривизны острия зонда 10 нм. Эксперименты проводили на воздухе при температуре $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Поля сканирования достигали (5×5) мкм² при перепаде высот рельефа не более 2,5 мкм. С помощью зонда и сканера атомно-силового микроскопа удалось получить изображения поверхности с латеральным разрешением до 10 нм и вертикальным до 1 нм.

Визуализация результатов измерений состояла в представлении рельефа в виде трехмерных изображений. Обработка полученных АСМ-изображений осуществлялась с помощью ПО ACM Solver P47 Pro Nova RC1 и заключалась в анализе амплитудных среднестатистических параметров шероховатости поверхности в соответствии с международными стандартами:

R_a – средняя арифметическая шероховатость;

R_q – средняя квадратичная шероховатость;

R_z – максимальная высота профиля;

R_{sk} – асимметрия;

R_{ku} – эксцесс.

Обработку полученных АСМ-изображений для определения истинной и геометрической площадей поверхности микрокапсул проводили с помощью ПО Gwyddion 2.11.

Эффективность микрокапсулирования определяли «прямым» методом. Для прямого определения рассчитывалось фактическое содержание винпоцетина в микрокапсулах после микрокапсулирования. Для этого навеску микрокапсул растворяли в 0,0 1М HCl, нагревали в течение 20 минут, затем охлаждали и доводили объём той же кислотой до метки. Методом спектрофотометрии определяли оптическую плотность полученного раствора в максимуме поглощения 312 нм. После определения количества выделившегося при растворении винпоцетина, зная его исходную концентрацию, рассчитывали эффективность микрокапсулирования с учетом количества включенного в микрокапсулы вещества $m_{\text{канс}}$ исходным количеством вещества, которое подвергалось растворению $m_{\text{исх}}$ согласно формуле:

$$\varepsilon = m_{\text{канс}} / m_{\text{исх}} * 100\% \quad (1)$$

Изучение биофармацевтических свойств проводилось в соответствии с ОФС 1.4.2.0014.15. Методом спектрофотометрии определялась оптическая плотность полученных растворов на каждом этапе отбора проб при максимуме поглощения 314 ± 2 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микрокапсулы представляют собой непрозрачные, желтовато-белые или жёлтые среднетяжёлые крупные изодиаметрические (равноосные) кристаллы, обладающие хорошей сыпучестью, что является

основанием для использования их при изготовлении капсул.

Сравнение поверхности микрокапсул и их микропрофили с различной концентрацией натрия альгината, обработанных раствором хитозана и без обработки, представлено на рис. 1–6.

На рис. 1а поверхность имеет характерную продольную исчерченность, выступы и впадины различной высоты и глубины, соответственно. Структура гомогенная, видимых включений нет, наружная поверхность гладкая. На рис. 1б поверхность ячеистая, морщинистая, шероховатая. Имеются небольшие выступы. На микропрофиле с хитозаном (рис. 1в) виден выраженный рельеф поверхности с волнообразной поверхностью, пики сглажены. Микропрофиль без хитозана отсутствует, так как поверхность не имеет каких-либо характерных особенностей рельефа.

На рис. 2а поверхность слегка шероховатая, имеет редкую продольную исчерченность, глубокие впадины и пологие морщинистые высоты. На рис. 2б микрокапсулы имеют поперечно морщинистую структуру. Поверхность гладкая, присутствуют глубокие впадины, углубления и объёмные заострённые выступы. Микропрофили поверхности схожи. Оба имеют резкие разбросы в максимумах и минимумах высот. Пики слегка пильчатые. Видимые отличия в структуре рельефа практически отсутствуют.

На рис. 3а поверхность сильно шероховатая, с выступами различной высоты и ширины. Углубления и впадины небольшие. На вершинах высот имеются редкие мелкие шаровидные включения. На подъёмах и спусках поверхность продольно морщинистая. На рис. 3б поверхность гладкая, местами имеет продольную исчерченность. Встречаются одиночные каменистые и шарообразные включения разных размеров, а также группы таких включений. Углубления практически отсутствуют, но имеются небольшие выступы и подъёмы. Микропрофиль поверхности с хитозаном (рис. 3в) имеет менее сглаженную поверхность, но

меньшие перепады высот, а также пильчатые верхушки пиков, чем микропрофиль без хитозана (рис. 3г).

На рис. 4а поверхность слегка шероховатая, имеются характерные, встречающиеся группами, высокие пики с широким основанием и заострённой верхушкой. Впадины неглубокие, но протяжённые. На рис. 4б поверхность неровная, шероховатая, с многочисленными шаровидными выступами и включениями. Микропрофиль микрокапсул с хитозаном (рис. 4в) имеет скачкообразный рельеф, что значительно отличается от микропрофиля без хитозана (рис. 4г) с пилообразной поверхностью. При данной концентрации натрия альгината начинают проявляться различия в поверхности микрокапсул с хитозаном и без него.

На рис. 5а поверхность морщинистая, слабо ячеистая, видимые включения отсутствуют. На рис. 5б поверхность микрокапсулы гладкая, с длинными, извилистыми, неглубокими впадинами. Выступы крупные, пологие, со слабой поперечной исчерченностью. Включения отсутствуют. Микропрофили (рис. 5в и 5г) имеют характерные отличия. Поверхность с хитозаном имеет крупнозубчатый профиль с узкими и мелкопильчатыми пиками, а без хитозана наоборот, более ровная и сглаженная, а также имеет волнообразный сглаженный вид. Амплитудные параметры профиля для образцов (см. табл. 1) сильно разнятся по отношению друг к другу, что позволяет судить об отличиях микрокапсул с хитозаном и без него.

На рис. 6а микрокапсула сильно морщинистая, покрыта неглубокими многочисленными впадинами. Поверхность неравномерно шероховатая. Имеются пологие высоты различной формы. На рис. 6б поверхность микрокапсулы гладкая, глубоко извилистая, выступы крупные, пологие, поперечно исчерченные. Включения отсутствуют. На рис. 6в микропрофиль имеет крупнозубчатый вид с вытянутыми пильчатыми пиками. Микропрофиль без хитозана волнообразный, сглаженный.

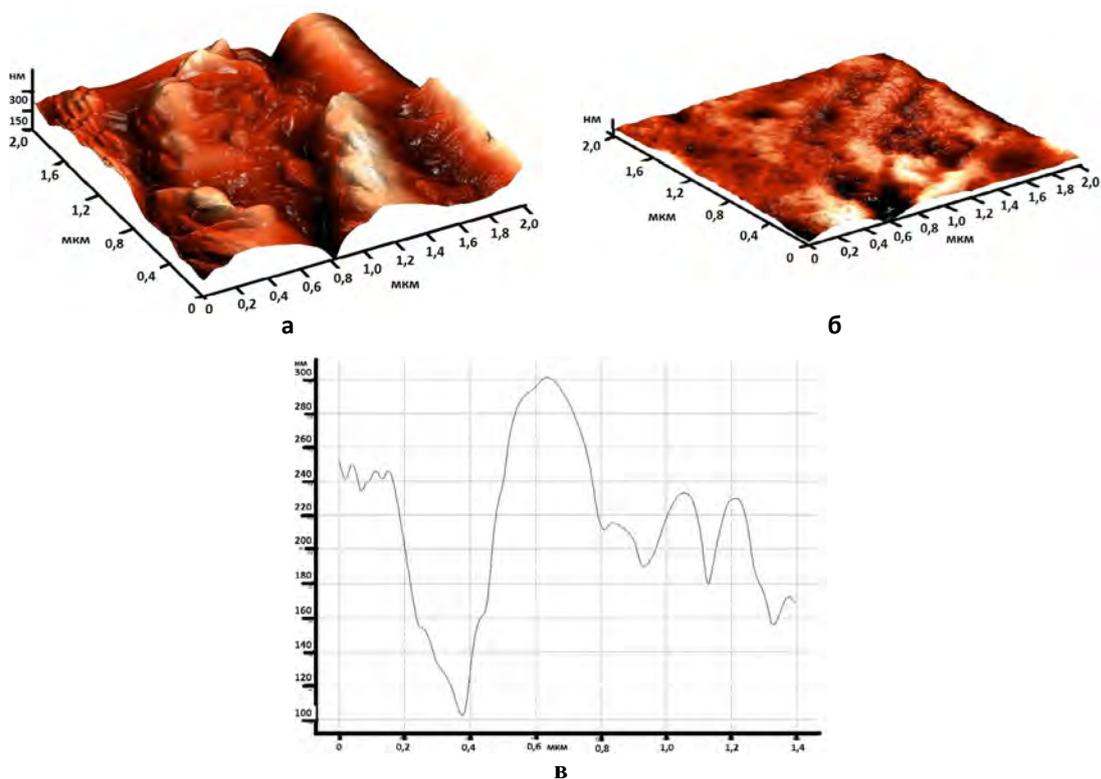


Рисунок 1 – Трёхмерное АСМ-изображение поверхности микрокапсул с концентрацией натрия альгината 0,5%, обработанных раствором хитозана (а) и его микропрофиль (в) и без хитозана (б) при площади сканирования 2×2 мкм²

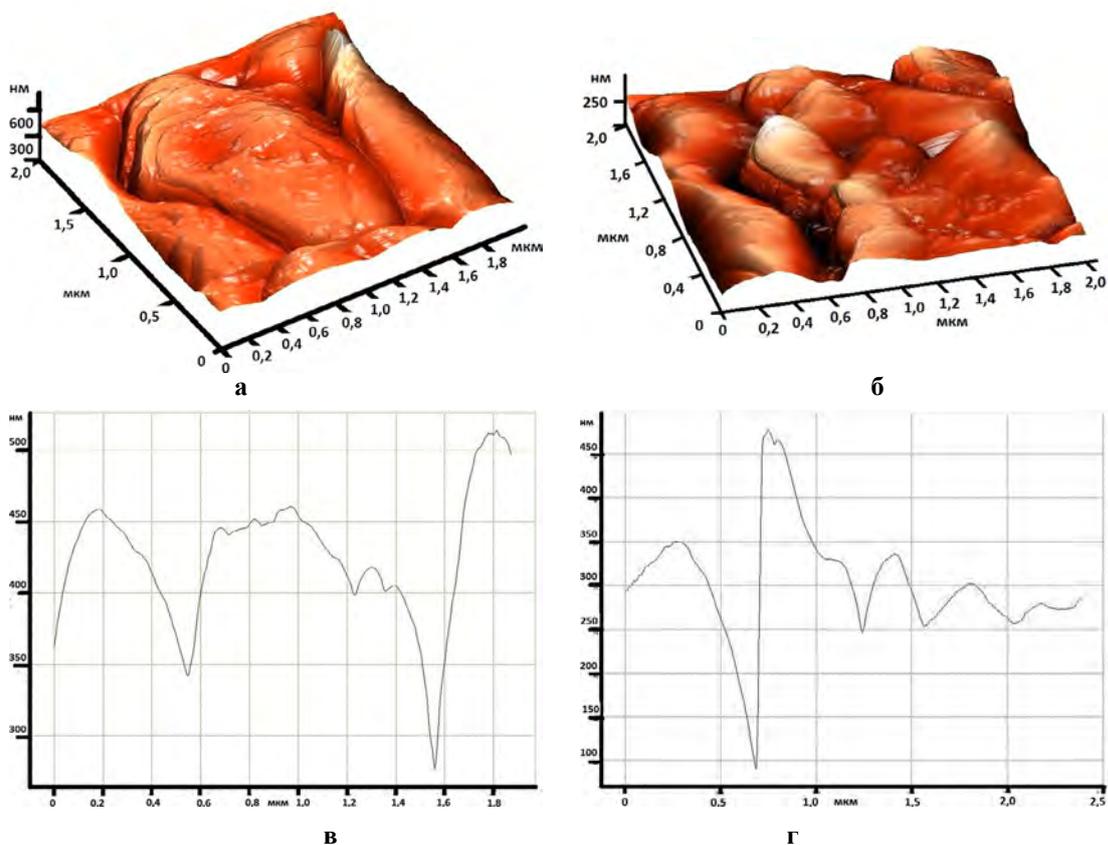


Рисунок 2 – Трёхмерное АСМ-изображение поверхности микрокапсул с концентрацией натрия альгината 1%, обработанных раствором хитозана (а) и без хитозана (б) и их микропрофили (в и г) при площади сканирования 2×2 мкм²

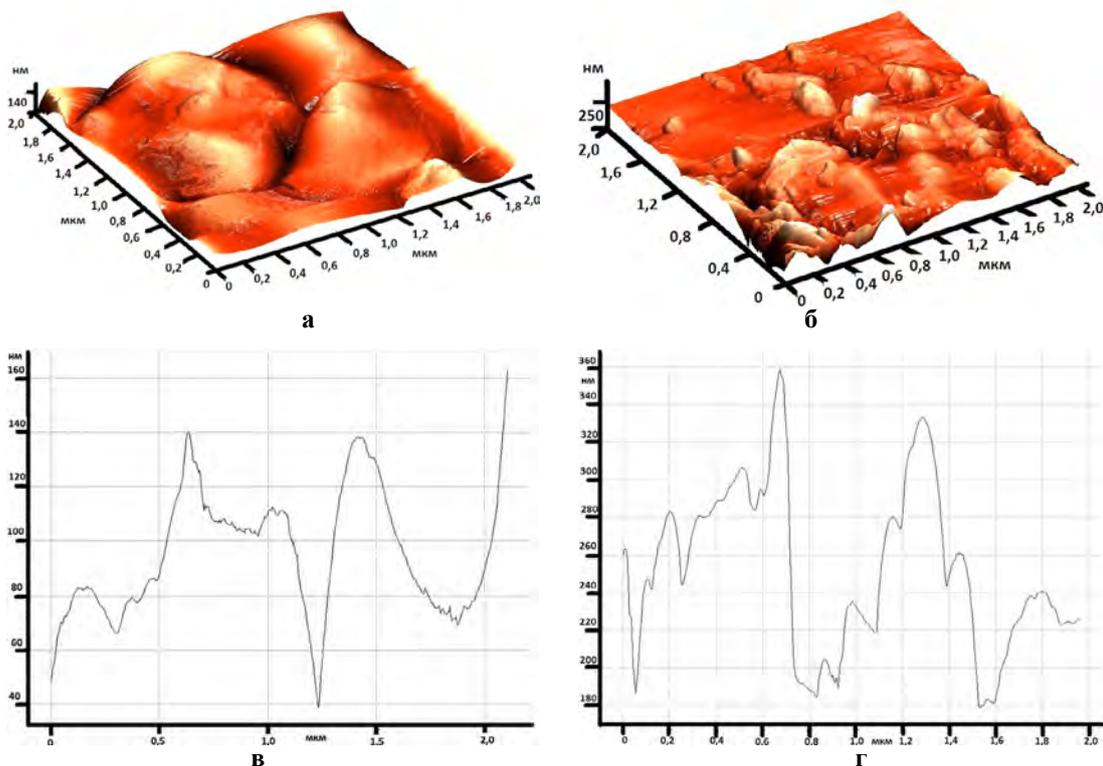


Рисунок 3 – Трёхмерное АСМ-изображение поверхности микрокапсул с концентрацией натрия альгината 1,5%, обработанных раствором хитозана (а) и без хитозана (б) и их микропрофили (в и г) при площади сканирования 2×2 мкм²

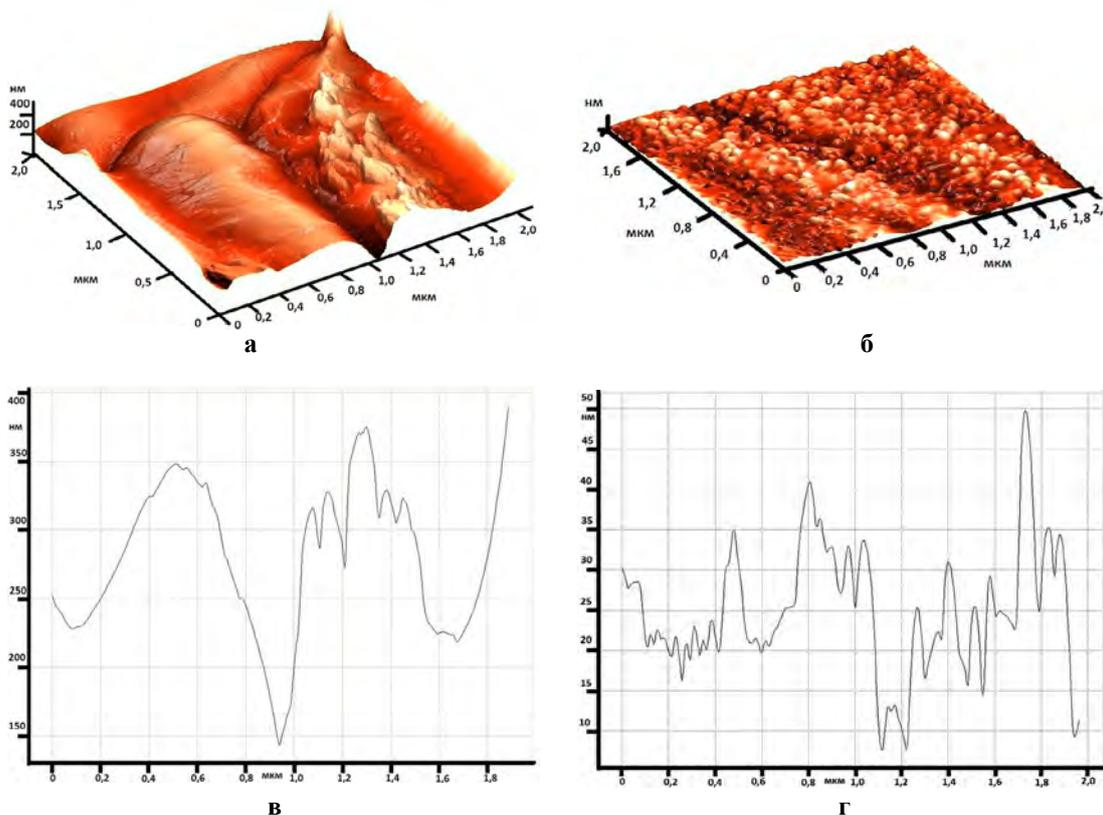


Рисунок 4 – Трёхмерное АСМ-изображение поверхности микрокапсул с концентрацией натрия альгината 2%, обработанных раствором хитозана (а) и без хитозана (б) и их микропрофили (в и г) при площади сканирования 2×2 мкм²

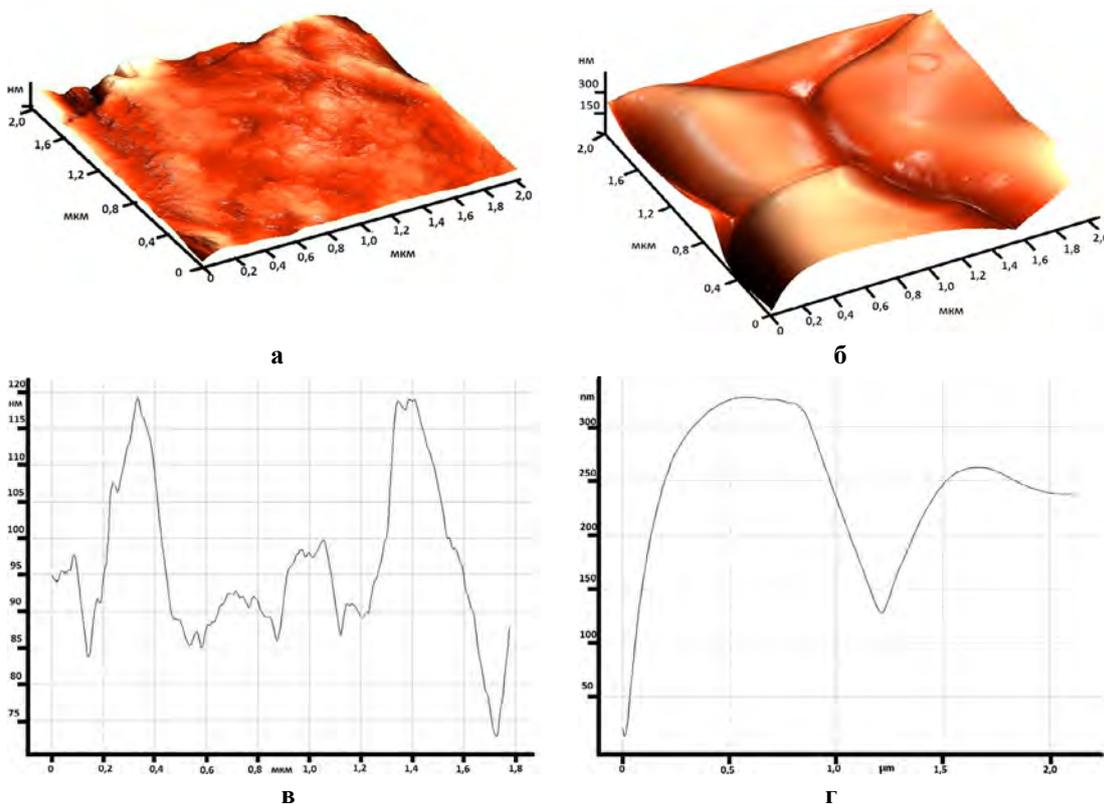


Рисунок 5 – Трёхмерное АСМ-изображение поверхности микрокапсул с концентрацией натрия альгината 2,5%, обработанных раствором хитозана (а) и без хитозана (б) и их микропрофили (в и г) при площади сканирования 2×2 мкм²

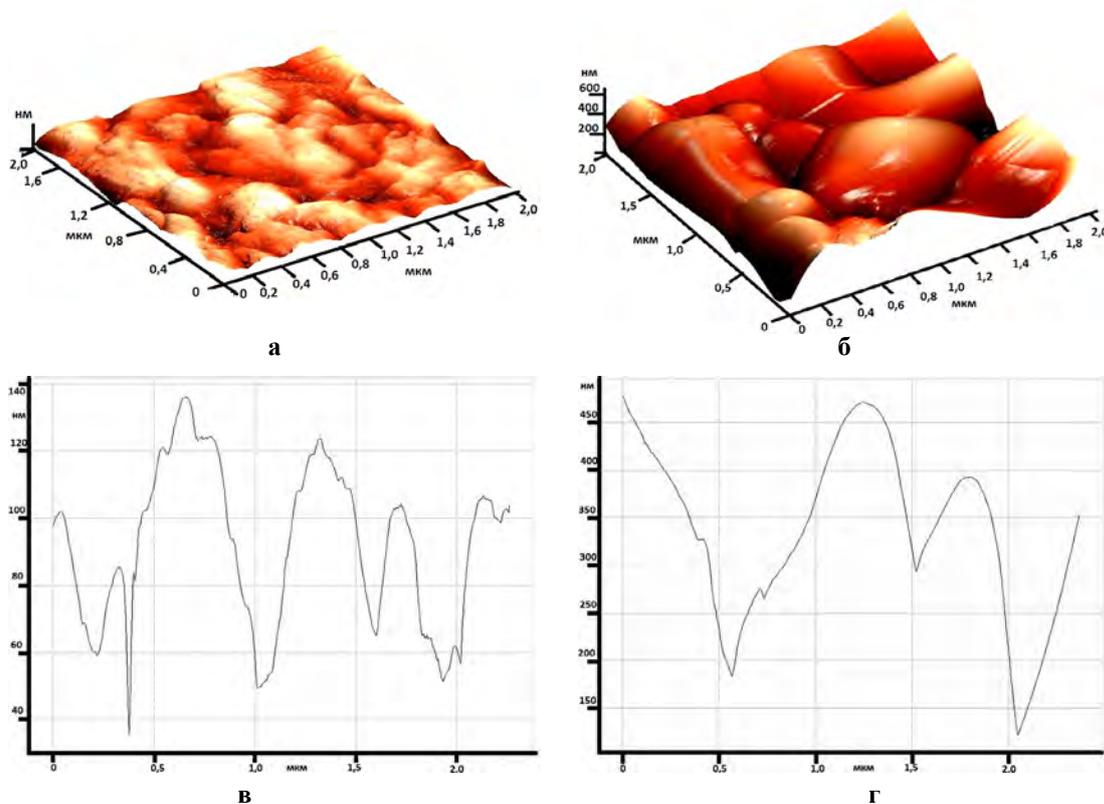


Рисунок 6 – Трёхмерное АСМ-изображение поверхности микрокапсул с концентрацией натрия альгината 3%, обработанных раствором хитозана (а) и без хитозана (б) и их микропрофили (в и г) при площади сканирования 2×2 мкм²

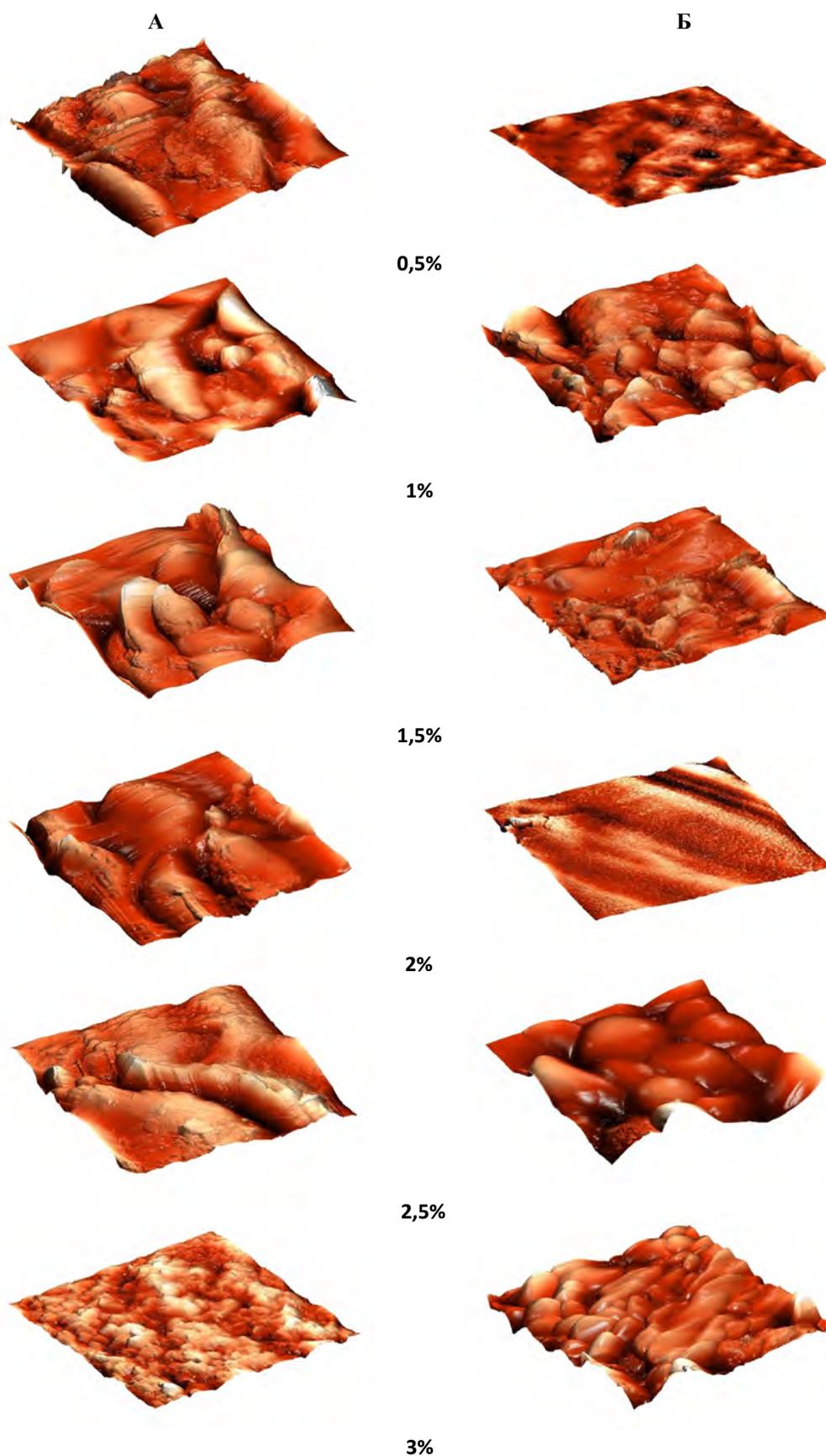


Рисунок 7 – Трёхмерные АСМ-изображения поверхности микрокапсул с различными концентрациями натрия альгината, обработанных раствором хитозана (А) и без хитозана (Б) при площади сканирования 5×5 мкм²

Таблица 1 – Параметры шероховатости поверхности микропрофиля при площади сканирования 2×2 мкм²

Концентрация раствора натрия альгината	Вид микрокапсул	R _z , нм	R _a , нм	R _q , нм	R _{sk} , нм	R _{ku} , нм
0,5%	С хитозаном	199	41,8	51,4	-0,3	-0,5
	Без хитозана	-	-	-	-	-
1%	С хитозаном	240	31,9	46,7	-1,5	3,6
	Без хитозана	390	49,2	73,5	0,1	2,6
1,5%	С хитозаном	126	19,4	23,9	0,3	1,2
	Без хитозана	180	39,4	48,4	0,6	-0,4
2%	С хитозаном	232	47,0	56,0	-0,4	-0,3
	Без хитозана	42	6,3	8,2	0,5	0,6
2,5%	С хитозаном	46,5	8,3	10,8	0,8	0,1
	Без хитозана	314	57,4	85,9	-1,5	2,4
3%	С хитозаном	101	24,8	27,2	-0,2	-1,4
	Без хитозана	680	77,8	95,8	-0,2	-0,6

На основании микропрофилей проведены вычисления амплитудных параметров шероховатости. Результаты приведены в табл. 1.

На основе проведённых исследований, установлено, что, микрокапсулы, не обработанные раствором хитозана, имеют гладкую, поперечно исчерченную поверхность с крупными высотами и глубокими впадинами. С увеличением концентрации натрия альгината поверхность становится более гладкой, пики – крупнее, выше и шире, впадины – глубже и более извилистыми. Микрокапсулы, обработанные раствором хитозана, напротив, имеют шероховатую поверхность, небольшие высоты и неглубокие впадины, и с увеличением концентрации натрия альгината поверхность становится более шероховатой, высоты равномерно распределяются микрокапсуле. При концентрации натрия альгината 0,5%, 1% и 1,5% отличия между микрокапсулами с хитозаном и без хитозана неявные, но при концентрациях 2,0%, 2,5% и 3% характерные особенности становятся чёткими. Микропрофили позволили рассчитать необходимые параметры шероховатости. Вычисленные данные подтвердили различия в характере поверхности микрокапсул. Для образцов с хитозаном и концентрацией натрия альгината 0,5%, 1%, 2% и 3% характерна отрицательная асимметрия, что свидетельствует о том, что распределение имеет длинный левый «хвост», и отрицательный эксцесс (кроме образца с 1%). Микрокапсулы без хитозана с концентрацией натрия альгината 1–2% имеют положительную асимметрию с близкими показателями, т.е. длинный правый «хвост». Образцы с хитозаном и без хитозана при концентрации 1,5% имеют разную положительную асимметрию при разных эксцессах, а при концентрации 3% – одинаковую отрицательную асимметрию с разными, но отрица-

тельными эксцессами. Наблюдается некоторое чередование знака асимметрии и эксцесса у образцов с увеличением концентрации.

На рис. 7 представлены поверхности микрокапсул с различной концентрацией натрия альгината, обработанных раствором хитозана и без обработки при площади сканирования 5×5 мкм².

При площади сканирования 5×5 мкм² также можно наблюдать проявление различий в структуре поверхности микрокапсул с хитозаном и без хитозана, но чётко видные отличия заметны только при концентрации натрия альгината 2,5% и 3%. При концентрации 2% наблюдаются слабо различимые характерные признаки. Также при данной площади сканирования, описанные выше характерные признаки и структурные особенности поверхности микрокапсул при различной концентрации натрия альгината, менее заметны, вследствие чего при концентрации 2% трудно отличить микрокапсулы с хитозаном и без него.

На следующем этапе исследований методом спектрофотометрии была определена эффективность микрокапсулирования. На основе полученных данных построен график зависимости эффективности микрокапсулирования винпоцетина от концентрации натрия альгината (рис. 8.).

Так, при концентрации натрия альгината 2,5% эффективность микрокапсулирования максимальна и составляет 86,8%. При данной концентрации происходит насыщение, и при её дальнейшем увеличении эффективность снижается.

В результате проведенных биофармацевтических исследований показано влияние на высвобождение винпоцетина концентрации раствора натрия альгината, используемой при получении микрокапсул (рис. 9).

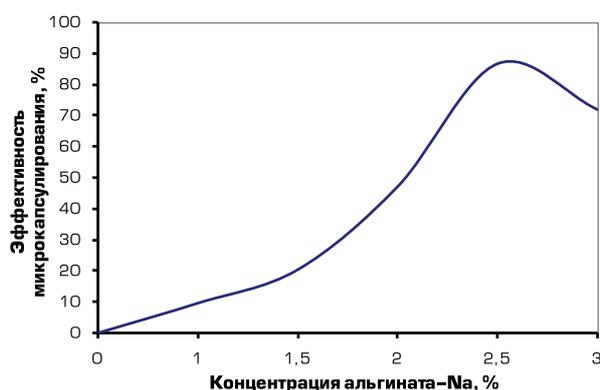


Рисунок 8 – Зависимость эффективности микрокапсулирования от концентрации натрия альгината

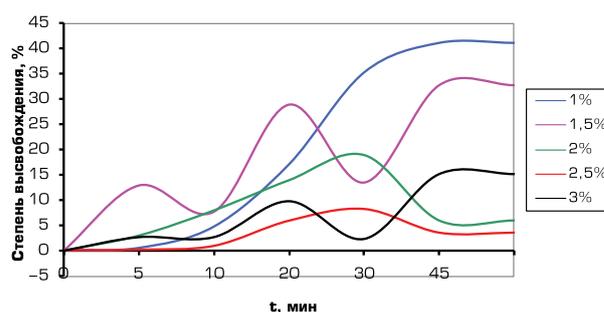


Рисунок 9 – Степень высвобождения винпоцетина из микрокапсул

Таблица 2 – Технологические свойства микрокапсул

Исследуемый показатель	Методика определения	Значения, полученные экспериментальным путем	Референтные значения
Размер микрокапсул	<u>ОФС.1.1.0015.15</u>	1,0–2,0 мм	Очень крупные: >1,4 мм
		0,5–1,0 мм	Крупные: 0,355–1,4 мм
Форма микрокапсул	<u>ОФС.1.2.1.0009.15</u>	0,2–0,5 мм	Среднемелкие: 0,18–0,355 мм
		(Среднемелкие, крупные и очень крупные)	Мелкие: 0,125–0,18 мм
		Равноосная	Очень мелкие: 0,09–0,125 мм
Сыпучесть	<u>ОФС.1.4.2.0016.15</u>	Насыпная плотность 714,3 кг/м ³ (Средние)	Удлиненная: >3:1 Пластинчатая: 3:1 Равноосная: 1:1
		Сыпучесть 14,17 г/с (Хорошая)	Весьма тяжелые: >2000 кг/м ³ Тяжелые: 1100–2000 кг/м ³ Средние: 600–1100 кг/м ³ Легкие: < 600 кг/м ³
		Угол естественного откоса 34° (Хорошая)	Отличная: 8,6–12,0 г/с Хорошая: 6,6–8,5 г/с Удовлетворительная: 3,0–6,5 г/с Допустимая: 2,0–3,0 г/с Плохая: 1,0–2,0 г/с Очень плохая: <1,0 г/с
			Очень хорошая: 25–30° Хорошая: 31–35° Удовлетворительная: 36–45° Неудовлетворительная: 46–55° Плохая: 56–65° Очень плохая: >66°

Степень высвобождения винпоцетина из образцов микрокапсул с концентрацией раствора натрия альгината 1% максимальна и составляет 41,17%. Из микрокапсул с 2,5% концентрацией раствора натрия альгината наблюдается более медленное высвобождение, к 45 минутам эксперимента составляет 4,5%.

Далее были изучены технологические свойства микрокапсул (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что микрокапсулы представляют собой непрозрачные, желтовато-белые или жёлтые среднемелкие, крупные и очень крупные изодиаметрические (равноосные) среднетяжёлые частицы, обладающие хорошей

сыпучестью, что позволяет использовать их в качестве наполнителя для капсулированных форм.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены модельные образцы микрокапсул винпоцетина. Методом атомно-силовой микроскопии проведено исследование морфологических особенностей альгинат-хитозановых микрокапсул. Обработанные хитозаном микрокапсулы имеют характерные отличия в структуре поверхности от микрокапсул без хитозана. Различия наиболее чётко проявляются при концентрации натрия альгината 2,5% и 3%. Амплитудные параметры имеют отличия при разных концентрациях. У образцов с хитозаном

преобладает отрицательная асимметрия (0,5%, 1%, 2%, 3%), эксцесс распределён равномерно. У образцов без хитозана преобладает положительная асимметрия (1%, 1,5%, 2%) и положительный эксцесс. Существует некая закономерность чередования знака асимметрии и эксцесса у образцов с хитозаном. При изменении масштабов сканирования происходит изменение характеристик поверхности микрокапсул. Наиболее чётко отличительные детали структуры видны при масштабе 2×2 мкм².

При концентрации раствора натрия альгината 2,5% эффективность микрокапсулирования максимальна (86,8%).

При изучении влияния концентрации раствора натрия альгината на степень высвобождения винпоцетина из образцов микрокапсул установлено, что концентрации 1% степень высвобождения составляет 41,17%, а при 2,5–4,5%. Данные микрокапсулы

можно использовать для изготовления капсул с модифицированных высвобождением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что с увеличением степени шероховатости микрокапсул происходит повышение эффективности микрокапсулирования. С увеличением концентрации раствора натрия альгината происходит снижение степени высвобождения вещества. Это может быть объяснено тем, что винпоцетин обладает сродством к натрию альгинату, который связывает его в комплекс, и с повышением концентрации раствора натрия альгината в водной среде прочность связывания возрастает.

Полученные при исследовании результаты перспективны для дальнейшего детального изучения микрокапсулированного винпоцетина с целью создания его лекарственных форм.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-50008.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Li J., Zhang J.J., Zhao X.J. Preparation of porcine hemoglobin microcapsules of chitosan-sodium alginate // *Frontiers of Chemistry in China*. – 2007. – Vol. 2, №3. – P. 315–317.
- El-Gibaly I. Development and in vitro evaluation of novel floating chitosan microcapsules for oral use: comparison with non-floating chitosan microspheres // *Int J Pharm*. – 2002. – Vol. 249, № 1–2. – P. 7–21.
- Goh C.H., Heng P.W.S., Chan L.W. Alginates as a useful natural polymer for microencapsulation and therapeutic applications // *Carbohydr Polym*. – 2012. – Vol. 88. – P. 1–12.
- Xu J., Li S., Tan J., Luo G. Controllable preparation of monodispersed calcium alginate microbeads in a novel microfluidic system // *Chem Eng Technol*. – 2008. – Vol. 31. – P. 1223–1226.
- Lin W.C., Yu D.G., Yang M.C. pH-Sensitive polyelectrolyte complex gel microspheres composed of chitosan/sodium tripolyphosphate/dextran sulfate: swelling kinetics and drug delivery properties // *Colloid Surface B: Biointerfaces*. – 2005. – Vol. 19544, №2–3. – P. 143–151.
- Полковникова Ю.А. Разработка методов исследования винпоцетина в микрокапсулах // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – №4. – С. 75–78.
- Солодовник В.Д. Микрокапсулирование. – М: Химия, 1980. – 216 с.
- Mano J.F. Stimuli-responsive polymeric systems for biomedical applications // *Adv Eng Mater*. – 2008. – Vol. 10. – P. 515–27.
- Белова С.В., Бабушкина И.В., Гладкова Е.В., Мамонова И.А., Карякина Е.В., Коршунов Г.В. Регенерация экспериментальной гнойной раны и процессы свободнорадикального окисления при использовании наночастиц металлов и хитозана // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2014. – №3. – С. 79–82.
- Tzi Bun Ng, Jack Ho Wong, Wai Yee Chan Chitosan: An Update on Potential Biomedical and Pharmaceutical Applications // *Mar. Drugs* – 2015. – Vol. 13, №8. – P. 5156–5186.
- Islam S., Rahman Bhuiyan M.A., Islam M.N. Chitin and Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering // *Journal of Polymers and the Environment*. – 2017. – Vol. 25. – P. 854–866.
- Agnihotri S.A., Aminabhavi T.M. Controlled release of clozapine through chitosan microparticles prepared by a novel method // *Journal of Controlled Release*. – 2004. – Vol. 96, № 2. – P. 245–259.
- Chan E.S., Wong S.L., Lee P.P., Lee J.S., Ti T.B., Zhang Z., Poncelet D., Ravindra P., Phan S.H., Yim ZH. Effects of starch filler on the physical properties of lyophilized calcium-alginate beads and the viability of encapsulated cells // *Carbohydr. Polym*. – 2011. – Vol. 83, №1. – P. 225–232.
- Бровко О.С., Паламарчук И.А., Вальчук Н.А., Бойцова Т.А., Боголицын К.Г., Чухчин Д.Г. Структура интерполимерных комплексов на основе натрия альгината и хитозана // *Известия Уфимского научного центра Российской академии наук*. – 2016. – №3–1. – С. 19–22.
- Fuentsanta M., Grau A., Romero-Sánchez M.D. Effect of the polymer shell in imidazole microencapsulation by solvent evaporation method // *Polym. Bull*. – 2013. – Vol. 70. – P. 3055
- Polkovnikova Y.A., Glushko A.A. Selection of filmformers in microcapsulation of vinpocetin // *Pharmacy &*

- Pharmacology. – 2018. – 6(2). – 197–210. (In Russ.) DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-2-197-210.
17. Hojjati M., Razavi S.H., Rezaei K. Spray drying microencapsulation of natural canthaxanthin using soluble soybean polysaccharide as a carrier // Food Sci Biotechnol. – 2011. – Vol. 20. – P. 63.
18. Трасатти С. Петрий О.А. Измерения истинной площади поверхности в электрохимии / С. Трасатти, // Электрохимия. – 1993. Т. 29, №4. – С. 557–575.
19. Дьяконова О.В., Соколова С.А., Зяблов А.Н., Жиброва Ю.А. Исследование состояния поверхности мембранных материалов методом сканирующей зондовой микроскопии // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 863–868.
20. ГОСТ 25142-82. Шероховатость поверхности. Термины и определения. Москва, Государственный комитет СССР по стандартам. 1982, 22 с.

АВТОРЫ

Полковникова Юлия Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии и фармацевтической химии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия; ORCID: 0000-0003-0123-9526. E-mail: juli-polk@mail.ru.

Северинова Наталья Александровна – студентка 4 курса фармацевтического факультета. Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия; ORCID: 0000-0002-3507-5665. E-mail: natali-sewer@yandex.ru

Корянова Ксения Николаевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии. Пятигорский медико-фармацев-

тический институт – филиал ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, Пятигорск, Россия; ORCID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Тульская Ульяна Анатольевна – соискатель кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета. Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия; ORCID: 0000-0001-5775-9884. E-mail: tulskaia1994@mail.ru

Гречкина Маргарита Владимировна – ведущий инженер кафедры физики полупроводников и микроэлектроники, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия; ORCID: 0000-0002-7873-8625, тел.: +7(473) 2208481. E-mail: grechkina_m@mail.ru