



УДК 615.453.4.014.6

## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАТРИЯ АЛЬГИНАТА В МИКРОКАПСУЛИРОВАНИИ ВИНПОЦЕТИНА

### A STUDY OF THE POTENTIAL USE OF SODIUM ALGINATE IN MICROENCAPSULATION OF VINPOCETINE

Ю.А. Полковникова<sup>1</sup>, А.А. Глушко<sup>2</sup>  
Yu.A. Polkovnikova<sup>1</sup>, A.A. Glushko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>) Воронежский государственный университет, Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 3

<sup>2</sup>) Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России  
Россия, 357500, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11

<sup>1</sup>) Voronezh State University, Russia, 394036, Voronezh, Student St., 3

<sup>2</sup>) Pyatigorsky Medical and Pharmaceutical Institute –  
branch of FGBOU in VolgGMU Ministry of Health of Russia  
Russia, 357500, Pyatigorsk, Kalinin Ave., 11

E-mail: juli-polk@mail.ru

#### Аннотация

Микрокапсулирование является способом получения традиционных материалов в уникальной форме, которая способна защитить вещества от воздействия факторов окружающей среды, вызывающих их разложение. Этот прием находит применение в медицине и фармации, где лекарственные средства и ферменты заключены в биологически разлагаемые микрокапсулы. В статье с использованием методов квантовой химии рассмотрена возможность использования натрия альгината в качестве пленкообразователя в микрокапсулировании лекарственной субстанции винпоцетина. Проведено молекулярное моделирование процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул в различные среды: вода с pH=2 и 7, спирт этиловый 95%. Методом молекулярной динамики в программе Биоэврика проведено моделирование систем «полимер – винпоцетин» в средах воды и этанола. Рассчитаны значения энтальпии, энтропии и энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из полимера. Проведенные исследования моделирования молекулярной динамики высвобождения винпоцетина показали, что высвобождение винпоцетина из альгината натрия в воду с pH=2 является энергетически более выгодным процессом по сравнению с высвобождением в воду с pH=7 и этанол. Сродство винпоцетина к альгинату натрия в среде этанола выше по сравнению с водной средой. Полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности использования натрия альгината натрия в качестве пленкообразователя и проведения биофармацевтических исследований в среду с pH=2.

#### Abstract

Microencapsulation is a method of producing traditional materials in a unique shape that is able to protect substances from the action of environmental factors that cause their decomposition. This technique finds application in medicine and pharmacy, where medicines and enzymes are enclosed in biodegradable microcapsules. In the article using the methods of quantum chemistry the possibility of the use of sodium alginate as the film former in the microencapsulation of the drug substance Vinpocetine. The molecular simulation of the process of release of Vinpocetine from the microcapsules in different environments: water with pH=2 and 7, 95% ethyl alcohol. The method of molecular dynamics in the program of Bioeurica used to simulate "polymer-Vinpocetine" systems in water and ethanol environments. Calculated values of enthalpy, entropy and Gibbs energy of Vinpocetine release from the polymer. The studies of the molecular dynamics modeling of the release of Vinpocetine showed that the release of Vinpocetine from sodium alginate in water with

pH=2 is energetically more favorable process than release in water with pH=7 and ethanol. The affinity of Vinpocetine to sodium alginate in the environment of ethanol is higher compared to the aqueous medium. The obtained results allow to conclude about the prospects of the use of sodium of sodium alginate and conduct pharmaceutical research in the environment of hydrochloric acid.

**Ключевые слова:** микрокапсулы, винпоцетин, натрия альгинат, молекулярная динамика, степень высвобождения, квантовая химия.

**Keywords:** microcapsules, vinpocetine, sodium alginate, molecular dynamics, release rate, quantum chemistry.

## Введение

Научный и практический интерес к проблеме микрокапсулирования остается высоким, о чем свидетельствует обширная литература по этой теме [Полковникова, Степанова, 2011; Сардушкин, 2013; Полковникова, Степанова, 2014].

Выбор полимера в качестве носителя биологически активного вещества при микрокапсулировании определяется требуемой скоростью высвобождения последнего, в значительной мере зависящей от физических свойств последнего [Автина и др., 2011; Жаворонок и др., 2015].

В качестве оболочки часто используется водорастворимый и биodeградируемый полимер – альгинат натрия [Грехнёва, Домашева, 2013; Грехнёва, Кудрявцева, 2014; Киржакова и др., 2016].

Лекарственные препараты, закапсулированные в оболочку из альгината натрия, значительно более устойчивы к действию факторов окружающей среды, а приобретенная ими способность образовывать устойчивые нанодисперсные суспензии, визуально не отличающиеся от истинных растворов, может служить источником для создания новых лекарственных форм [Постраш, 2010; Полковникова, 2014].

Микрокапсулы с оболочкой натрия альгинат преимущественно получают методом экструзии [Dolça et al., 2015; Silva et al., 2016]. 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 [Глушко, Халилова, 2015]. При этом необходимость проведения реального эксперимента сводится к минимуму.

Теоретическое моделирование позволяет снизить количество проводимых экспериментов и привести оптимизацию пути решения практической задачи. Следует отметить также и возможность прогнозирования высвобождения лекарственных веществ в различные среды [Лосенкова и др., 2015].

Современная химическая теория позволяет с высокой степенью достоверности производить численный прогноз как самой возможности существования данной молекулярной системы, так и ее отдельных параметров (пространственное строение, распределение электронной плотности внутри молекулы и др.). При этом многие из свойств молекул, которые трудно (либо невозможно) определить экспериментально, становятся доступны для описания [Лосенкова и др., 2014]. Использование методов квантовой химии позволит сделать вывод о перспективности и необходимости использования натрия альгината в качестве оболочки микрокапсул винпоцетина.

Перспективным лекарственным веществом для создания микрокапсулированной формы является винпоцетин [Полковникова, 2014].

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 [Полковникова, Сливкин 2016]. Проведенные на предыдущем этапе исследования моделирования молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из альгината натрия показали возможность высвобождения винпоцетина в водную среду с  $pH=2$  и в этанол. Полученные результаты позволяют предположить более низкую степень высвобождения винпоцетина из альгината натрия в этанол по сравнению с водной средой с  $pH=2$ .

В то же время метод молекулярной динамики, основанный на применении молекулярно-механических силовых полей, является более приближенным методом молекулярного моделирования по сравнению с методом квантовой химии.

Исходя из этого, расчет термодинамических характеристик высвобождения из полимера квантово-химическим методом позволяет с большей достоверностью оценить сродство винпоцетина к альгинату натрия. Полученные в результате проведенных исследований данные позволяют сделать сравнительные выводы об эффективности высвобождения винпоцетина и возможности применения альгината натрия с целью микрокапсулирования данного вещества.

### Цель

Цель исследования: определение возможности использования альгината натрия для микрокапсулирования винпоцетина на основе сравнительного анализа термодинамических характеристик эффективности высвобождения винпоцетина из альгината натрия в воду и этанол.

Задачи исследования:

1. Предсказание пространственных структур комплексов «винпоцетин – альгинат натрия» в воде при  $pH=2$  и  $pH=7$  и в среде этанола на основе результатов моделирования молекулярной динамики.
2. Выделение фрагментов систем «винпоцетин – альгинат», «винпоцетин – вода», «винпоцетин – этанол», доступных для квантово-химического моделирования.
3. Проведение колебательного анализа полученных молекулярных моделей для определения энтропии, энтальпии и энергии Гиббса высвобождения винпоцетина в растворители – вода и этанол.

### Материалы и методы исследования

Для моделирования взаимодействия винпоцетина с альгинатом натрия были использованы химические структуры альгиновой кислоты и винпоцетина, на основе которых были построены пространственные модели молекул.

В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из полимера была использована конформация системы «полимер – винпоцетин» после термодинамического уравнивания методом молекулярной динамики в программе Биоэврика [Глушко, Халилова, 2015; Гендугов, 2015] в течение 5 нс. В качестве конечного состояния использовался момент времени моделирования молекулярной динамики, соответствующий полному выходу молекулы винпоцетина из полимера 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 [Cornell et al., 1995.] в программе Биоэврика.

Для выделенных систем проводился колебательный анализ [Вуков et al., 2015] с использованием неограниченного метода Хартри – Фока в базисе STO-3G [Минкин, 1997] в

программе Orca 4.0. 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 полимера по формулам:

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

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

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

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

где  $T$  – температура, К.

### Результаты и их обсуждение

Для квантово-химического расчета термодинамических характеристик из систем, использовавшихся при моделировании молекулярной динамики, были выделены фрагменты начального (винпоцетин – полимер, растворитель) и конечного (полимер, винпоцетин – растворитель) состояний. Полученные молекулярные модели были использованы для квантово-химического расчета термодинамических характеристик процесса высвобождения винпоцетина из альгината натрия.

На рисунке 1 приведены структуры молекулярных моделей состояний системы при высвобождении винпоцетина из полимера в воду в кислой среде (рН=2). В качестве начального состояния рассматривается комплекс фрагмента альгиновой кислоты и катиона винпоцетина в окружении молекул воды. Конечное состояние представлено фрагментом альгиновой кислоты с сольватной оболочкой и катионом винпоцетина в водной среде.

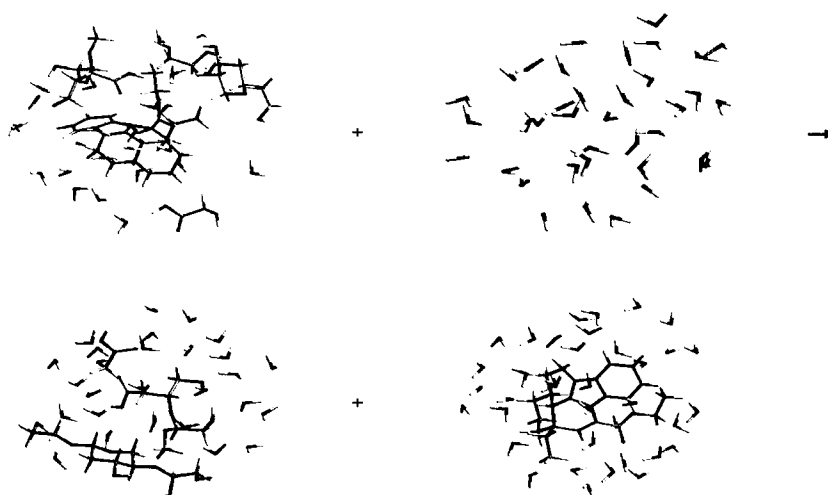


Рис. 1. Высвобождение винпоцетина из альгиновой кислоты в воду при рН 2

Fig. 1. The release of Vinpocetine from alginic acid in water at pH 2

На рисунке 2 приведены структуры молекулярных моделей состояний системы при высвобождении винпоцетина из полимера в воду в нейтральной среде (рН=7). При рН=7

нейтральная молекула винпоцетина переходит в водную среду, при этом полимер частично ионизирован (рис. 2).

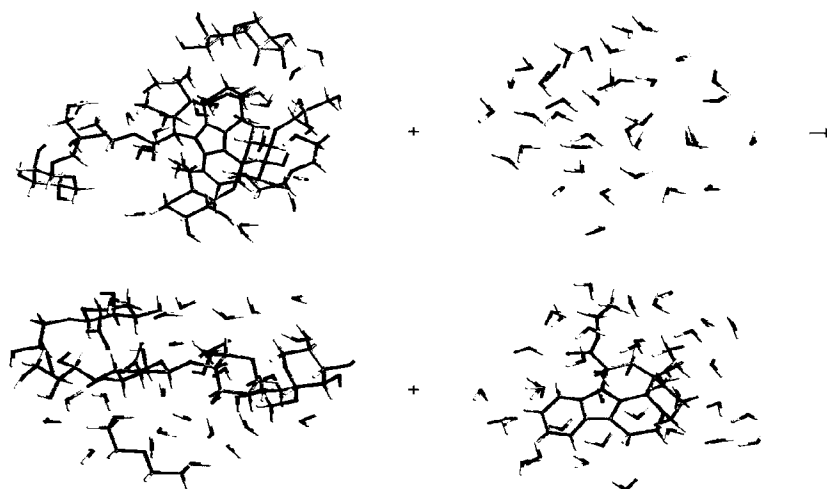


Рис. 2. Высвобождение винпоцетина из альгината натрия в воду при pH 7

Fig. 2. The release of Vinpocetine from sodium alginate in water at pH 7

В качестве начального состояния использован винпоцетин в контакте с фрагментом альгината натрия и молекулами воды, а также фрагмент растворителя (вода). Конечное состояние представлено фрагментом альгината натрия в контакте с молекулами воды и молекулой винпоцетина с сольватной оболочкой. Винпоцетин включен в моделируемую систему в виде основания в соответствии с величиной водородного показателя pH=7 (рис. 2).

На рисунке 3 представлены модели начального и конечного состояний процесса высвобождения винпоцетина из альгината натрия в этанол.

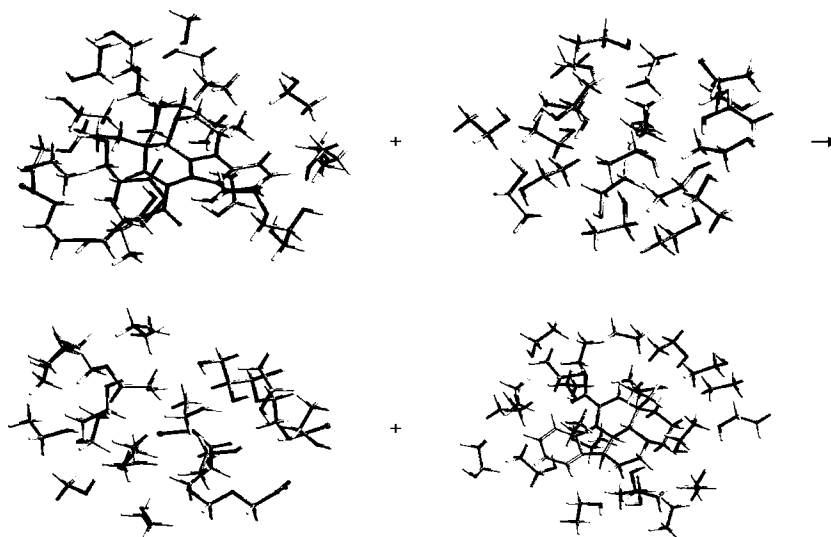


Рис. 3. Высвобождение винпоцетина из альгината натрия в этанол

Fig. 3. The release of Vinpocetine from sodium alginate into ethanol

В качестве начального состояния использован винпоцетин в контакте с фрагментом альгината натрия и молекулами этанола, а также фрагмент растворителя (этанол). Конечное состояние представлено фрагментом альгината натрия в контакте с молекулами этанола и молекулой винпоцетина с сольватной оболочкой. Винпоцетин включен в моделируемую систе-



му в виде основания (рис. 3). В начальном состоянии частично ионизированный полимер связан с молекулой винпоцетина и окружен сольватной оболочкой, состоящей из молекул этанола. В конечном состоянии фрагмент макромолекулы альгината натрия связан только с сольватной оболочкой, молекула винпоцетина находится в окружении молекул этанола.

С целью определения сродства винпоцетина к альгинату натрия при различных значениях водородного показателя (2 и 7) в различных средах (этанол и вода) были проведены квантово-химические расчеты энтальпии, энтропии и энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из полимера в растворитель. Энтальпия, энтропия и энергия Гиббса рассчитывались как разница данных термодинамических функций конечного и начального состояний системы.

Результаты расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина представлены в табл. 1–3.

Таблица 1  
Table 1

Результаты квантово-химического расчета энтальпии высвобождения винпоцетина из альгината натрия в растворитель  
The results of quantum-chemical calculation of the release enthalpy of Vinpocetine from sodium alginate in a solvent

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
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

Из результатов расчета энтальпии высвобождения винпоцетина можно сделать вывод о том, что данный процесс является экзотермическим как для высвобождения в воду, так и для высвобождения в этанол. При этом высвобождение в воду в кислой среде (pH=2) является наиболее интенсивным процессом с точки зрения термохимии. Предположительно это связано с тем, что катион винпоцетина, существующий при pH=2, является более полярным по сравнению с основанием и имеет более высокое сродство к воде.

Таблица 2  
Table 2

Результаты квантово-химического расчета энтропии высвобождения винпоцетина из альгината натрия в растворитель  
The results of quantum-chemical calculation of the release entropy of Vinpocetine from sodium alginate in a solvent

Система	Энтропия системы, кДж/моль				Энтропия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
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

Из результатов, приведенных в таблице 2, можно сделать вывод о том, что термодинамическая вероятность нахождения винпоцетина в воде выше, чем для связанного с полимером состояния, т. к. энтропия высвобождения в данный растворитель положительная. Для высвобождения из альгината натрия в этанол, наоборот, термодинамическая ве-



роятность выше для связанного с альгинатом натрия винпоцетина, учитывая отрицательную энтропию высвобождения.

Из результатов квантово-химических расчетов энтальпии и энтропии высвобождения винпоцетина в растворитель можно сделать вывод о том, что 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  $pH=2$ .

Заключение о термодинамическом средстве к полимеру, а соответственно, и эффективности высвобождения винпоцетина можно сделать на основе величин энергии Гиббса, представленных в табл. 3.

Таблица 3  
Table 3

Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из альгината натрия в растворитель  
The results of quantum-chemical calculation of the release Gibbs energy of Vinpocetine from sodium alginate in a solvent

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
$pH=2$	-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 имеет положительную энергию Гиббса, что говорит о более высоком средстве винпоцетина к альгинату натрия в среде этанола по сравнению с водной средой. Предположительно это объясняется более низкой степенью набухания и диссоциации альгината натрия в этаноле по сравнению с водной средой. Вследствие этого полимер более гидрофобен в среде этанола по сравнению с водной средой, что является фактором, повышающим прочность связывания винпоцетина-основания с альгинатом натрия. В воде средство винпоцетина к альгинату натрия более высокое в нейтральной среде ( $pH=7$ ) и меньшее для кислой среды ( $pH=2$ ).

Полученные данные о термодинамических характеристиках высвобождения винпоцетина позволяют предположить наибольшую степень высвобождения данного вещества из альгината натрия в воду при  $pH=2$ .

### Выводы

1. С использованием методов квантовой химии изучено высвобождение винпоцетина из природного полисахарида натрия альгинат в среды: воду с  $pH=2$  и 7; спирт этиловый 95%.
2. Установлено, что высвобождение винпоцетина наиболее энергетически выгодно в среду воды с  $pH=2$ , чем в среду воды с  $pH=7$  и спирт этиловый 95%.
3. Полученные результаты совпадают с результатами моделирования молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из альгината натрия и позволяют рекомендовать данный полимер к использованию в качестве пленкообразователя.

## Список литературы

## References

1. Автина Н.В., Писарев Д.И., Спичак И.В., Панкрушева Д.Л., Воронкова О.С. 2011. Разработка детской лекарственной формы на основе микрокапсул с метронидазолом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 13 (4): 170–176.  
Avtina N.V., Pisarev D.I., Spichak I.V., Pankrusheva D.L., Voronkova O.S. 2011. Razrabotka detskoj lekarstvennoj formy na osnove mikrokapusul s metronidazolom [Development of pediatric dosage forms based on microcapsules with metronidazole]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija. 13 (4): 170–176. (in Russian)
2. Гендугов Т.А., Щербакова Л.И., Глушко А.А., Кодониди И.П., Сочнев В.С. 2015. Изучение взаимодействия производных 4-оксопиримидина с активным центром циклооксигеназы-2 методом молекулярной динамики. Современные проблемы науки и образования. 2: 503.  
Gendugov T.A., Shcherbakova L.I., Glushko A.A., Kodonidi I.P., Sochnev V.S. 2015. 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]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2: 503. (in Russian)
3. Глушко А.А., Халилова С.В. 2015. Новая методика математического моделирования процесса жидкостной экстракции на основе молекулярной динамики. В сборнике: Беликовские чтения материалы IV Всероссийской научно-практической конференции. Пятигорск, Издательство ПМФИ: 60.  
Glushko A.A., Khalilova S.V. 2015. Novaja metodika matematicheskogo modelirovaniya procesa zhidkostnoj jekstrakcii na osnove molekulyarnoj dinamiki [New methodology for mathematical modeling of the process of liquid extraction based on molecular dynamics]. In: Belikovskie chtenija materialy IV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Pyatigorsk, Publisher PMFI: 60. (in Russian)
4. Грехнёва Е.В., Домашева О.Ю. 2013. Получение и анализ микрокапсул фурацилина в водорастворимых полимерах. Всероссийский журнал научных публикаций, 5 (20): 5–8.  
Grekhneva, E.V. Domasheva O.Yu. 2013. Poluchenie i analiz mikrokapusul furacilina v vodorastvorimyh polimerah [Preparation and analysis of furacilin microcapsules in water-soluble polymers]. Vserossijskij zhurnal nauchnyh publikacij. 5 (20): 5–8. (in Russian)
5. Грехнёва Е.В., Кудрявцева Т.Н. 2014. Особенности микрокапсулирования некоторых лекарственных препаратов в альгинат натрия. Auditorium, 3 (3): 12–16.  
Grekhneva E.V., Kudryavtseva T.N. 2014 Osobennosti mikrokapsulirovaniya nekotoryh lekarstvennyh preparatov v al'ginat natrija [Features of the microencapsulation of certain drugs in sodium alginate]. Auditorium, 3 (3): 12–16. (in Russian)
6. Жаворонок Е.С., Кедик С.А., Панов А.В., Петрова Е.А., Суслов В.В. 2014. Полимерные микрочастицы для медицины и биологии. М., ИФТ, 480.  
Zhavoronok E.S., Kedik S.A., Panov A.V., Petrova E.A., Suslov V.V. 2014. Polimernye mikrochasticy dlja mediciny i biologii [Polymer microparticles for medicine and biology]. Moscow. Institute of pharmaceutical technologies, 480. (in Russian)
7. Киржанова Е.А., Печенкин М.А., Демина Н.Б., Балабушевич Н.Г. 2016. Микро- и наночастицы из альгината и хитозана для трансмукозальной доставки белка. Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2(57) :103–111.  
Kirzhanova E.A., Pechenkin M.A., Demina N.B., Balabushevich N.G. 2016. Mikro- i nanochasticy iz al'ginata i hitozana dlja transmukozal'noj dostavki belka [Micro - and nanoparticles of alginate and chitosan for transmucosal protein delivery]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 2: Himiya. 2(57) :103–111. (in Russian)
8. Лосенкова С.О., Погребняк А.В., Максименкова К.И., Пархомец С.И. 2015. Использование компьютерного дизайна при разработке лекарственных препаратов на кафедре фармацевтической технологии. Смоленский медицинский альманах. 2: 85–91.  
Losenkova S.O., Pogrebnyak A.V., Maksimenkova K.I., Parkhomets S.I. 2015. Ispol'zovanie komp'yuternogo dizajna pri razrabotke lekarstvennyh preparatov na kafedre farmaceuticheskoj tehnologii [The use of computer-aided design in drug development at the Department of pharmaceutical technology]. Smolenskij medicinskij al'manah. 2: 85–91. (in Russian)
9. Лосенкова С.О., Погребняк А.В., Морозов Ю.А., Степанова Э.Ф. 2014. Компьютерное моделирование как один из современных методов прогнозирования в фармацевтической технологии. Фармация и фармакология. 6 (7):105–113.





Losenkova S.O., Pogrebnyak A.V., Morozov Yu.A., Stepanova E.F. 2014. Komp'yuternoe modelirovanie kak odin iz sovremennyh metodov prognozirovaniya v farmacevticheskoj tehnologii [Computer simulation as one of the modern methods of forecasting in pharmaceutical technology]. *Farmacija i farmakologija*. 6 (7):105–113. (in Russian)

10. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. 1997. Структура молекул. Ростов-на-Дону, Феникс, 560.

Minkin V.I., Simkin B.A., R. Minaev R.M. 1997. Stroenie molekul [The structure of molecules]. *Rostov-na-Donu, Phoenix*, 560. (in Russian)

11. Полковникова Ю.А., Сливкин А.И. 2015. Изучение влияния покрытий на кинетику высвобождения афобазола из микрокапсул. *Биофармацевтический журнал*, 7 (6):17–18.

Polkovnikova Yu.A., Slivkin A.I. 2015. Izuchenie vlijaniya pokrytij na kinetiku vysvobozhdenija afobazola iz mikrokapusul [Study of the effect of coatings on the kinetics of the release of afobazole from microcapsules]. *Biofarmaceuticheskij zhurnal*, 7 (6):17–18. (in Russian)

12. Полковникова Ю.А., Степанова Э.Ф. 2011. Возможности создания пролонгированных лекарственных форм афобазола (обзор). *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*, 4 (13): 190–193.

Polkovnikova Yu.A., Stepanova E.F. 2011. Vozmozhnosti sozdaniya prolongirovannyh lekarstvennyh form afobazola (obzor) [Possibilities of creating prolonged dosage forms of afobazole (review)]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 4 (13): 190–193. (in Russian)

13. Полковникова Ю.А., Степанова Э.Ф. 2014. Экспериментальное обоснование технологических параметров микрокапсулирования афобазола методом математического планирования. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2: 121–124.

Polkovnikova Yu.A., Stepanova E.F. 2014. Jeksperimental'noe obosnovanie tehnologicheskikh parametrov mikrokapsulirovaniya afobazola metodom matematicheskogo planirovaniya [Experimental substantiation of technological parameters of microencapsulation of afobazole by the method of mathematical planning]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija*. 2: 121–124. (in Russian)

14. Полковникова Ю.А. 2014. Разработка методов исследования винпоцетина в микрокапсулах. *Успехи современного естествознания*. 4: 75–78.

Polkovnikova Yu.A. 2014. Razrabotka metodov issledovaniya vinpocetina v mikrokapsulah [Development of methods for the study of vinpocetine in microcapsules]. *Uspexi sovremennogo estestvoznaniya*. 4: 75–78. (in Russian)

15. Постраш Я.В., Хишова О.М. 2010. Микрокапсулирование в фармации – современное состояние и перспективы. *Вестник фармации*, 2(48): 1–7.

Postrash Ya.V., Khishova O.M. 2010. Mikrokapsulirovanie v farmacii – sovremennoe sostojanie i perspektivy [Microencapsulation in pharmacy – current state and prospects]. *Vestnik farmacii*, 2 (48): 1–7. (in Russian)

16. Сардушкин М.В. 2013. Синтез и основные коллоидно-химические характеристики микрокапсул рифампицина, полученных методом простой коацервации. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. Москва, 18 с.

Sardushkin M.V. 2013. Sintez i osnovnye kolloidno-himicheskie harakteristiki mikrokapusul rifampicina, poluchennyh metodom prostoj koacervacii [Synthesis and basic colloid-chemical characteristics of rifampicin microcapsules obtained by simple coacervation] *Avtoref. dis. ... cand. biol. sciences. Moscow*, 18. (in Russian)

17. Vykov D., Petrenko T., Izsák R., Neese F. 2015. Efficient implementation of the analytic second derivatives of Hartree-Fock and hybrid DFT energies: a detailed analysis of different approximations. *Mol. Phys.*, 113: 1961.

18. 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. 1995. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, 117: 5179–5197.

19. Silva M.P., Tulini F.L., Marcela M.R., Penning M., Fávares-Trindade C.S., Poncet D. 2016. 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*, 89(1): 582–590.

20. Dolça C., Ferrándiz M., Capablanca L., Franco E., Mira E., López F., García D. 2015. Microencapsulation of Rosemary Essential Oil by Co-Extrusion. Gelling Using Alginate as a Wall Material. *Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences*, 5: 121–130.