

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Полковникова Юлия Александровна

**Теоретическое и экспериментальное обоснование совершенствования
разработки лекарственных средств ноотропного действия**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Научный консультант:

доктор фармацевтических наук, профессор

Сливкин Алексей Иванович

Воронеж – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	21
1.1 Применение биофармацевтической классификационной системы при разработке и модификации лекарственных форм.....	21
1.2 Перспективные ноотропные лекарственные средства для фармацевтической практики	23
1.3 Информационный анализ состояния разработок в области создания систем доставки лекарственных средств.....	31
1.3.1 Микрокапсулы в современной фармацевтической практике	31
1.3.2 Наночастицы как перспективные носители лекарственных средств	34
1.4 Применение методов молекулярного моделирования для разработки лекарственных препаратов	37
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Материалы исследования	48
2.2 Методы исследования.....	50
ГЛАВА 3. НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕТОДОЛОГИИ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ	74
3.1 Совершенствование методологии фармацевтической разработки	74
3.2 Методологические подходы к дизайну разработки состава лекарственных средств с применением компьютерного моделирования.....	78
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3	87
ГЛАВА 4. РЕАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ КАПСУЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С МИКРОКАПСУЛАМИ	88

4.1 Компьютерное моделирование процесса высвобождения аминофенилмасляной кислоты из оболочек микрокапсул	88
4.2 Компьютерное моделирование процесса высвобождения винпоцетина из оболочек микрокапсул.....	93
4.2.1 Моделирование молекулярной динамики системы «альгинат натрия–винпоцетин»	94
4.2.2 Квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из альгината натрия в растворителе.....	97
4.2.3 Моделирование молекулярной динамики системы «альгинат натрия–винпоцетин- хитозан»	99
4.2.4 Моделирование молекулярной динамики системы «желатин–винпоцетин»	102
4.2.5 Квантово–химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из желатина в растворителе.....	104
4.2.6 Моделирование молекулярной динамики системы «сплав пчелиного воска и масла какао – винпоцетин»	106
4.2.7 Квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао в растворители	107
4.3 Разработка состава, технологии микрокапсулированной лекарственной формы с аминофенилмасляной кислоты	109
4.4 Разработка методики количественного определения аминофенилмасляной кислоты в микрокапсулах	119
4.5 Валидация методики количественного определения аминофенилмасляной кислоты в микрокапсулах	124
4.6 Разработка норм качества и определение стабильности аминофенилмасляной кислоты в капсулированной лекарственной форме	127
4.7 Разработка состава, технологии микрокапсулированной лекарственной формы винпоцетина	130

4.8 Разработка и валидация методики количественного содержания винпоцетина в микрокапсулах методом спектрофотометрии	147
4.9 Разработка норм качества и определение стабильности винпоцетина в капсулированной лекарственной формы	150
4.10 Изучение фармакологических свойств аминафенилмасляной кислоты, винпоцетина в микрокапсулированных лекарственных форм.....	152
4.10.1 Сравнительное экспериментальное исследование влияния микрокапсулированной формы аминафенилмасляной кислоты и таблетированной формы на уровень тревожности у крыс в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»	152
4.10.2 Влияние микрокапсулированной формы аминафенилмасляной кислоты на основе альгината натрия в сравнении с таблетированной формой на двигательную и эмоциональную активность крыс в тесте «Эвристические решения»	156
4.10.3 Исследование влияния раствора винпоцетина и суспензии из микрокапсул с винпоцетином на динамику изменения объемной скорости мозгового кровообращения в норме у лабораторных животных.....	158
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4	160
ГЛАВА 5. РЕАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ.....	163
5.1 Компьютерное моделирование процесса адсорбции и десорбции винпоцетина с поверхности кристаллического кремния и оксида кремния.....	163
5.1.1 Моделирование и анализ молекулярной динамики систем «кремний–растворитель–винпоцетин» и «диоксид кремния–растворитель–винпоцетин» ...	163
5.1.2 Квантово–химический расчет свободной энергии десорбции молекулы винпоцетина с поверхности частицы кремния и диоксида кремния из растворителей	168

5.1.3 Квантово-химический расчет энергии активации десорбции винпоцетина с поверхности частиц кремния и диоксида кремния в растворители	171
5.2 Изучение состава и реакционной способности образцов пористого кремния.....	174
5.3 Исследования наночастиц на основе пористого кремния с ноотропными лекарственными средствами.....	178
5.4 Компьютерное моделирование направленной доставки винпоцетина, циннаризина с использованием липосом на основе соевого лецитина.....	184
5.4.1 Моделирование процесса сборки липосомы из фосфолипидов соевого лецитина в присутствии винпоцетина методом молекулярной динамики	184
5.4.2 Моделирование взаимодействия липосомы с винпоцетином с плоской клеточной мембраной методом молекулярной динамики	188
5.4.3 Моделирование процесса сборки липосомы из фосфолипидов соевого лецитина в присутствии циннаризина методом молекулярной динамики	191
5.4.4 Моделирование взаимодействия липосомы с циннаризином с плоской клеточной мембраной методом молекулярной динамики	194
5.4.5 Моделирование процесса прохождения липосомы с циннаризином через гематоэнцефалический барьер методом молекулярной динамики.....	197
5.5 Разработка состава и технологии получения липосомальной формы винпоцетина.....	202
5.5.1 Разработка состава и технологии получения липосомальной формы винпоцетина.....	202
5.5.2 Изучение характеристик адсорбции винпоцетина на адсорбенте сравнения.....	207
5.5.3 Изучение характеристик адсорбции винпоцетина на поверхности липосом	211
5.6 Разработка состава и технологии получения липосомальной формы циннаризина.....	218

5.6.1 Разработка технологии липосомальной формы циннаризина.....	218
5.6.2 Изучение адсорбции циннаризина на поверхности липосом, полученных из соевого лецитина	220
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5	228
ГЛАВА 6. РЕАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ КАПСУЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ТВЕРДЫМИ ДИСПЕРСИЯМИ	232
6.1 Капсулированные лекарственные препараты с твердыми дисперсиями винпоцетина.....	232
6.1.1 Компьютерное моделирование процесса высвобождения винпоцетина из полимеров твердых дисперсий в растворители.....	232
6.1.2 Изучение влияния твердых дисперсий на характер высвобождения и растворимость винпоцетина	239
6.1.3 Физико–химические методы исследования и выявления причин изменения растворимости и скорости растворения винпоцетина из твердых дисперсий	241
6.1.4 Разработка технологии капсулированной лекарственной формы, содержащей твердые дисперсии винпоцетина.....	250
6.2 Капсулированные лекарственные препараты с твердыми дисперсиями циннаризина.....	252
6.2.1 Изучение влияния твердых дисперсий на характер высвобождения и растворимость циннаризина	252
6.2.2 Физико–химические методы исследования и выявления причин изменения растворимости и скорости растворения циннаризина из твердых дисперсий	255
6.2.3 Разработка технологии капсулированной лекарственной формы, содержащей твердые дисперсии циннаризина.....	260
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 6	264
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	266

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	268
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	270
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	272
Приложение А. Патенты на изобретение	317
Приложение Б. Материалы технологического трансфера лабораторной разработки лекарственных форм винпоцетина	323
Приложение В. Материалы технологического трансфера лабораторной разработки лекарственных форм аминофенилмасляной кислоты	341
Приложение Г. Материалы технологического трансфера лабораторной разработки лекарственных форм циннаризина	344
Приложение Д. Материалы технологического трансфера лабораторной разработки наночастиц пористого кремния с лекарственными средствами	350
Приложение Е. Акты о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс	351
Приложение Ж. Монографии.....	366

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Разработка новых лекарственных препаратов (ЛП) для удовлетворения потребностей медицины связана со значительными издержками и рисками. Для вывода на рынок лекарственного продукта фармацевтические компании обычно инвестируют в исследования нескольких тысяч соединений на стадии изыскания новых лекарственных средств (ЛС), сотен соединений на стадии доклинических испытаний и ряд неудачных клинических испытаний в течение 9-15 лет. Таким образом, наиболее приемлемым в условиях необходимости расширения ассортимента ЛП является совершенствование существующих, в том числе путем поиска инновационных лекарственных форм (ЛФ) с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Среди биофармацевтических свойств фармацевтических субстанций (ФС), имеющих значение для разработки эффективных и безопасных ЛП, признанными лидерами по силе влияния на биодоступность являются растворимость и проницаемость, именно они заложены в основу биофармацевтической классификационной системы (БКС). В настоящее время БКС является одним из основных векторов в проведении фармацевтической разработки. Знание принадлежности ФС к тому или иному классу БКС делает эту классификацию важным инструментом в процедуре обоснования состава, дизайна и технологии ЛФ с требуемыми биофармацевтическими характеристиками, к которым в первую очередь относится профиль высвобождения.

Ввиду сложности организации создания инновационных форм на макро-, микро-, нано- и молекулярном уровнях применение методов компьютерного моделирования позволяет эффективно решать ряд научно-исследовательских задач, направленных на разработку новых инновационных ЛП и изучение их свойств. Экспериментальные данные не всегда позволяют однозначно интерпретировать поведение молекул и сделать выводы о выборе оптимальной

технологии производства ЛП. Моделирование межмолекулярного взаимодействия в ЛФ позволит с высокой точностью определить направление взаимодействия, свойства молекулярных систем, экспериментальное определение которых затруднительно и аналогичной точности достигнуть не позволяет.

Одним из актуальных направлений фармацевтической науки является решение проблемы разработки ЛС для лечения заболеваний центральной нервной системы. Нарушения мозгового кровообращения – одна из основных причин развития когнитивных нарушений и деменции, особенно у детей, а также причин инвалидизации в пожилом возрасте. Перспективным является выбор в качестве объектов исследования ФС винпоцетина, циннаризина, аминофенилмасляной кислоты (АФМК). Эти ФС являются удобными моделями для разработки научно-практических методологических схем и будут востребованы современной фармацевтической и медицинской практикой, т.к. особенности их физико-химических и фармакологических свойств создают предпосылки для разработки инновационных ЛП. Совершенствование в направлении разработки эффективных ЛФ на их основе вполне целесообразно.

В связи с вышесказанным актуальным направлением с точки зрения обоснования и совершенствования методологических подходов к созданию ЛП является реализация исследований с целью решения задач по разработке инновационных ЛФ с высоким профилем эффективности и безопасности с использованием методов компьютерного моделирования на примере ЛС ноотропного действия.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительное количество проводимых исследований по разработке ЛП, в том числе с модифицированным высвобождением, отсутствуют научно-методические подходы к переходу от компьютерного моделирования к потенциальным путям создания новых или улучшения имеющихся фармацевтических разработок.

Теоретическую основу данной диссертационной работы составляют труды ученых, рассматривающих вопросы использования компьютерного моделирования при разработке ЛП.

Особое место в разработке ЛП уделяется биофармацевтическим характеристикам ЛС как элементу прогнозирования биодоступности ЛП.

В настоящее время важным направлением исследований в мировой науке и практике разработки ЛФ с модифицированным высвобождением является развитие технологий с применением микрокапсул. В то же время исследования свойств наночастиц на основе пористого кремния, разработка их технологии, а также использование подобных структур для биомедицинских применений являются активно развивающимися направлениями изучения наноструктур.

Несмотря на указанные выше работы отсутствуют принципы выбора оптимальной ЛФ с заданными биофармацевтическими характеристиками и высоким профилем эффективности и безопасности ЛП с использованием методов компьютерного моделирования.

Цель исследования

Целью работы является теоретическое обоснование и экспериментальное подтверждение совершенствования методологии фармацевтической разработки ЛС с применением компьютерного моделирования для прогнозирования оптимального способа улучшения биофармацевтических характеристик ЛС ноотропного действия.

Задачи исследования

1. Предложить методологию дизайна фармацевтической разработки и разработки рациональных составов и технологий ЛФ ЛП на основании оценки результатов высвобождения ЛС из ЛФ.

2. На основании сформулированных методологических подходов провести выбор направления разработки ЛФ на основе дифференцировки характера высвобождения ЛС с позиции биофармацевтической оценки и БКС.
3. Предложить методологическую схему проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке микрокапсул, наночастиц, ТД.
4. Провести компьютерное моделирование процессов высвобождения ЛС из микрокапсул, наночастиц, ТД.
5. Предложить подходы к оценке соответствия результатов компьютерного моделирования и исследований биофармацевтических характеристик ЛС.
6. Провести исследования биофармацевтических характеристик ЛС, направленных на доказательство преимуществ использования предложенных ЛФ, разработать состав и рациональные технологические схемы производства оригинальных ЛП АФМК, винпоцетина, циннаризина.
7. Провести оценку соответствия результатов компьютерного моделирования и исследований биофармацевтических характеристик ЛС.
8. Разработать проекты нормативных документов (НД), лабораторных и опытно-промышленных регламентов (ЛР) и (ОПР) и провести работу по их внедрению.

Научная новизна

Дано системное обоснование и разработаны методологические основы совершенствования разработки новых ЛП с использованием методов компьютерного моделирования на примере ноотропных ЛС. С помощью методов компьютерного дизайна проведен выбор способа повышения биодоступности ЛС, влияния вспомогательных веществ (ВВ) на технологические характеристики промежуточных продуктов и готовых ЛП. Моделирование молекулярной динамики (МД) позволило подобрать для изучаемых ЛФ рациональный состав.

Предложены подходы к определению значений характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющих получать ЛС с заданными биофармацевтическими характеристиками.

С использованием предложенных подходов разработаны оригинальный состав и технология производства ЛФ следующих инновационных ЛФ: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г.; циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,025 г.; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,025 г.; винпоцетина с модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г.; аминоксалиновой кислоты, капсул пролонгированного действия 0,25 г.; винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г. Осуществлены необходимые биофармацевтические исследования, направленные на доказательство преимуществ использования предложенных ЛФ инновационных ЛП, разработанных с учетом оценки влияния характера высвобождения ЛС на выбор ЛФ и фармацевтическую доступность.

Разработаны эффективные методики производства нанопорошков из пористого кремния, а также гибридных органо-неорганических систем на их основе для применения в фармацевтической практике. Впервые исследованы особенности физической адсорбции винпоцетина, циннаризина.

Научная новизна подтверждена публикациями в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах, новое технологическое решение подтверждено рядом патентов РФ: «Способ получения частиц микрокапсулированного фенибута в альгинате натрия» (патент РФ № 2662173), «Способ получения альгинат–хитозановых микрокапсул с винпоцетином» (патент РФ № 2716000); «Способ количественного определения фенибута в микрокапсулах методом капиллярного электрофореза» (патент РФ № 2642275), «Способ определения величины адсорбции винпоцетина липосомами» (патент РФ № 2711908), «Способ определения величины адсорбции циннаризина липосомами» (патент РФ № 2750383), «Способ количественного определения фенибута в микрокапсулах методом спектрофотометрии» (патент РФ № 27162947).

Теоретическая и практическая значимость

Существенно расширены теоретические представления о необходимости использования компьютерного моделирования при разработке ЛП ФС, отличающихся принадлежностью к определенному классу по БКС. Предложенная методология проектирования как инструмента фармацевтической разработки с учетом биофармацевтических характеристик ЛС позволяет формировать методический подход при разработке ЛП. Результаты исследования показали универсальность предложенных приемов компьютерного моделирования.

Практическая значимость данного исследования заключается в:

- экспериментальном обосновании создания инновационных ЛФ ноотропных ЛС с разными биофармацевтическими характеристиками;

- проведении стандартизации полученных ЛФ по выбранным показателям качества, разработке ЛР и ОПР (винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г.; циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,025 г.; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы 0,025 г.; винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г.; АФМК, капсул пролонгированного действия 0,25 г.; винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г);

- проведении технологического трансфера лабораторных разработок для этапа масштабирования на опытно-производственный участок Центра коллективного пользования (Научно-образовательного центра) Российского университета дружбы народов, ОАО Научно-производственный концерн «ЭСКОМ», АО «Институт фармацевтических технологий», ООО «БТБ Петрокемикалс».

Методология и методы исследования

Экспериментальные исследования базировались на методологических подходах, изложенных в руководстве ICH Q8 Pharmaceutical Development, и

включали все этапы фармацевтической разработки ЛС. Также методологической основой диссертационного исследования послужили научные труды отечественных и зарубежных ученых по проблеме разработки инновационных ЛП.

В качестве объектов исследования в работе использовались ФС синтетического происхождения различных групп согласно БКС.

В исследованиях использовали современные технологические методы получения ЛФ (экструзия, диспергирование метод удаления растворителя, метод совместного плавления, отслаивание и ультразвуковое дробление пористого кремния, метод гидратации/регидратации) современные инструментальные методы анализа (фотолюминисценция, растровая электронная микроскопия, атомно–силовая микроскопия (АСМ), просвечивающая электронная микроскопия, рентгеновская дифракция, дифференциальная сканирующая калориметрия, УФ-спектрофотометрия, ИК-спектроскопия, капиллярный электрофорез (КЭ), методы молекулярного моделирования (МД, молекулярная механика, квантовая химия), международная и российская нормативная документация на ЛС. Экспериментальные исследования выполнены на сертифицированном оборудовании Центра коллективного пользования Воронежского государственного университета, Центра коллективного пользования «Контроль и управление энергоэффективных проектов» Воронежского государственного университета инженерных технологий.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Методология дизайна фармацевтической разработки и разработки рациональных составов и технологий инновационных ЛФ ЛП выбранных объектов исследования, дифференцированных по БКС по характеру высвобождения на основании оценки результатов высвобождения ЛС из ЛФ.
2. Методологическая схема проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке липосом, микрокапсул, наночастиц на основе пористого кремния, ТД.

3. Результаты комплексного анализа капсул с микрокапсулами на примере микрокапсул АФМК, винпоцетина.
4. Возможность формирования гибридных органо-неорганических композитов на основе пористого кремния с винпоцетином, циннаризином.
5. Результаты комплексного анализа липосомальных ЛФ на примере липосом винпоцетина, циннаризина.
6. Результаты комплексного анализа капсул с ТД на примере ТД винпоцетина, циннаризина.
7. Методологические подходы к оценке соответствия результатов компьютерного моделирования и биофармацевтических характеристик ЛС.

Степень достоверности и апробации результатов проведенных исследований

Результаты диссертационных исследований, выводы и практические рекомендации и их достоверность основаны на обширном количестве экспериментальных данных, полученных современными технологическими, физико-химическими методами анализа. Для экспериментальных работ использовано современное сертифицированное оборудование: аппаратно-программный комплекс для производства наночастиц на основе липосом (Япония), электронный тестер контроля растворимости таблеток и капсул «Erweka» DT 626 (Германия), электронный тестер контроля распадаемости таблеток Erweka ZT221 (Германия). Компьютерное моделирование проведено методами молекулярной механики, молекулярной динамики и квантовой химии с использованием программ Gromacs, Биоэврика, HyperChem, Orca с использованием вычислительного кластера на основе вычислительных модулей CUDA.

Разработанные методики валидированы в соответствии с действующим законодательством по всем основным характеристикам. Достоверность полученных результатов подтверждается также публикациями в рецензируемых высокорейтинговых изданиях, патентами на изобретения и внедрением их в производственные процессы.

Материалы диссертационных исследований были представлены на более, чем 30 международных и всероссийских конференциях и форумах, главными из которых являются: 6-ая, 7-ая, 8-ая Международная научно-методическая конференция «Фармообразование» (Воронеж, 2016, 2018, 2022); 2-ая научно–практическая конференция «Молодые ученые и фармацевция XXI века» (Москва, 2014); Всероссийская научно–практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной фармацевтической технологии» (Пятигорск, 2016); VI Международная научно–практическая конференция телеконференция «Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства» (2016, Белгород); 11–ая Международная конференция «Кремний – 2016» (Новосибирск, 2016); V Всероссийская научно–практическая конференция «Беликовские чтения» (Пятигорск, 2017); научно–практическая конференция «Синтез и анализ биологически активных веществ синтетического и природного происхождения», (Пятигорск, 2018); III-ая, IV-ая, V-ая Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2019, 2020, 2021 гг); II-ая, III-ая, IV-ая научно–практическая конференция «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике» Ташкент, 2019, 2020, 2021) и др.

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании кафедр фармацевтической химии и фармацевтической технологии, управления и экономики фармации, фармакологии и клинической фармакологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», протокол № 1501-13 от 25.05.2022 г.

Внедрение результатов в практику

Проведен трансфер технологии разработанных ЛП на базе ЦКП (НОЦ) РУДН. Акты внедрений от 22.01.2021 по результатам технологического трансфера лабораторных разработок на: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г.; циннаризина модифицированного

высвобождения, капсулы, 0,025 г.; винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г.; аминофенилмасляной кислоты, капсул пролонгированного действия 0,25 г.; винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г.

Апробированы и утверждены лабораторные регламенты на базе ОАО НПК «ЭСКОМ», г. Ставрополь на производство: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г, циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,025 г, винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г, винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г., акты внедрения от 23.06.2021.

Акты внедрений от 21.07.2021 по результатам технологического трансфера лабораторных разработок на базе АО «Институт фармацевтических технологий», г. Москва; от 28.07.2021 на базе ООО «БТБ Петрокемикалс», г. Москва, на: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г.; циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,025 г.; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,025 г.; винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г.; наночастиц пористого кремния с винпоцетином; винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г.

Методические рекомендации по проведению компьютерного моделирования при разработке состава ЛП внедрены в лекционный курс и практические занятия со студентами (акт внедрения №01–2021 от 15.06.2021 г). Методические подходы к созданию капсул с ТД, капсул с микрокапсулами, липосомальных ЛП, наночастиц на основе пористого кремния внедрены в лекционный курс и практические занятия со студентами (акт внедрения №03–2021 от 15.06.2021 г). (акт внедрения №04–2021 от 15.06.2021 г) (акты внедрения №05–2021 от 15.06.2021 г, № 10 от 01.06.2021) (акт внедрения №02–2021 от 15.06.2021 г) (акт внедрения №11 от 01.06.2021 г) соответственно. Акты о внедрении экспериментальных данных, опубликованных в монографиях «Нано– и микрочастицы лекарственных

веществ нейротропного действия» и «Теоретическое обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия» (акты внедрения № 8 от 01.06.2021, № 9 от 01.06.2021, и № 02–2021 от 15.06.2021 г). Акты о внедрении материалов диссертационной работы от 25.03.2021 на фармацевтическом факультете Курского государственного медицинского университета; на кафедре фармацевтической технологии института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета) от 27.05.2021; в группе Биомеханики ИПРИМ РАН от 28.07.2021.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в:

изучении данных научной литературы по теме настоящего исследования, патентном поиске; проведении информационного анализа состояния разработок в области создания систем доставки ЛС;

определении цели и задач исследования, выбору направления научного разработки дизайна фармацевтической разработки и разработки рациональных составов и технологий ЛФ ЛП на основании оценки результатов высвобождения ЛС из ЛФ;

разработке методологической схемы проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке липосом, микрокапсул, наночастиц на основе пористого кремния, ТД;

разработке подхода к разработке состава и технологии создания АФМК, винпоцетина капсул пролонгированного действия; циннаризина модифицированного высвобождения, винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы; винпоцетина липосомального, циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций;

установлении механизм сорбции винпоцетина и циннаризина на поверхность por-Si мезопористого кремния. Полученные системы доставки обладают *in vitro* пролонгированным действием;

разработке методики контроля содержания действующих веществ методом спектрофотометрии в ультрафиолетовом спектре, КЭ. Разработанные методики были валидированы согласно ГФ IV;

участии в обсуждении, статистической обработке, анализе, научном обосновании и обобщении экспериментальных результатов, формулировке выводов исследования и публикации 56 научных работ по теме диссертации.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, по областям исследования пунктов 3,4,6.

Связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно–исследовательских работ ФГБОУ ВО «ВГУ» Минобрнауки России по научной проблеме «Методологические аспекты создания лекарственных форм на основе микрокапсул» (номер государственной регистрации 115042240016). Диссертационные разработки поддержаны Грантом Президента РФ (проект МК-3317.2015.7), дважды поддержаны Стипендиями Президента РФ (проекты СП-95.2018.4 и СП 22.2021.4), дважды – областными и федеральными конкурсами инноваций: «У.М.Н.И.К.–2019», Областной межвузовский конкурс инновационных проектов «Кубок инноваций 2022».

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертации опубликовано 56 печатных работ, в том числе статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России – 10; статей

в изданиях, индексируемых в международных базах данных – 28, патентов на изобретения – 6, монографий – 2, 10 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация включает введение, 6 глав, выводы, список литературы и приложения. Общий объем работы с приложениями составляет 367 страниц, она содержит 108 рисунков и 96 таблиц. Текст диссертации изложен на 316 страницах машинописного текста. Список литературы включает 401 источник, из них 186 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Применение биофармацевтической классификационной системы при разработке и модификации лекарственных форм

За десятилетия биофармацевтических исследований накоплено значительное количество новых знаний, которые сегодня, в XXI веке, успешно применяются в разных направлениях фармацевтической науки и практики. Эти новые знания послужили толчком к развитию индустрии современных ВВ, новых поколений ЛФ, новых требований к ЛП и методам их оценки [12, 46]. В настоящее время БКС является полезным инструментом для принятия решений при разработке новых ЛП. Это связано с тем, что БКС основана на научной основе, описывающей три этапа, ограничивающих скорость перорального всасывания. Три необходимых шага для всасывания ЛС: (1) высвобождение ЛС из ЛФ, (2) поддержание растворенного состояния в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и (3) проникновение молекул ЛС через желудочно-кишечную мембрану в печеночную циркуляцию. Оценка этих стадий перорального всасывания имеет решающее значение для разработки перорально эффективных ЛП. Определение растворимости, проницаемости и метаболической стабильности являются неотъемлемой частью высокопроизводительного скрининга большинства фармацевтических компаний.

Класс I БКС. ФС с высокой растворимостью и высокой проницаемостью, быстро высвобождаются из лекарственной формы и абсорбируются. При введении таких ЛС вероятность достижения пиковых концентраций в биожидкостях, превышающих терапевтические и отвечающих за наличие побочных эффектов, высока. Поэтому лекарственная форма, призванная обеспечивать терапевтическую эффективность и безопасность препарата, должна демонстрировать сглаженный, пролонгированный профиль высвобождения. В первую очередь при разработке ЛФ

для этих субстанций целесообразно применение технологий, обеспечивающих замедление высвобождения.

Примерами таких технологий могут служить следующие:

- Переведение субстанции из аморфного состояния в кристаллическое.
- Создание суспензий в случае жидких лекарственных форм.

Получение соединений включения, например, с циклодекстринами, которые в жидкой среде будут постепенно диссоциировать на индивидуальные молекулы, существенно замедляя растворение легкорастворимой субстанции [47].

Получение матричных ЛФ: таблеток, гранул, пеллет, гелей. Основным фактором успешной разработки ЛП с матричной структурой является соответствие вида и количества матрицеобразующего ингредиента растворимости и абсорбции ФС. В определенных пределах варьирование профиля высвобождения возможно с помощью технологических факторов, таких как вспомогательные вещества, способ введения полимера в лекарственную форму, давление прессования, размеры частиц полимера, размеры лекарственной формы и другие [288].

Почти 90 % новых химических соединений представляют собой плохо растворимые соединения, обычно относящиеся к *Классу II* и *Классу IV* согласно БКС [237]. Для ФС класса II и частично класса IV, биодоступность коррелирует со скоростью их растворения, а на растворение влияет растворимость [317, 393]. Существует несколько способов повышения биодоступности ФС данных классов: мицеллярная солюбилизация, микронизация частиц, комплексообразование (например, комплексообразование циклодекстрина), регулировка значения pH и супер- насыщающие системы доставки лекарств (такие как аморфные лекарственные средства или препараты на основе липидов). Наиболее распространенными перенасыщенными системами являются те, которые используют аморфной формы. Общие процессы получения аморфных формы: сушка распылением, сушка вымораживанием и экструзия горячего расплава. Другие средства для получения аморфной формы заключается в использовании мезопористых носителей [15, 66, 235, 292]. При разработке ЛФ указанных

субстанций рекомендовано использовать комбинацию подходов, применяемых для класса II и III, в том числе и системы с регулируемой скоростью и характером выделения ЛС [15, 243].

Системы с регулируемой скоростью и характером выделения ЛС обладают значительными преимуществами по сравнению со традиционными формами, прежде всего, за счет уменьшения числа приемов в сутки и повышения приверженности к назначенному лечению (*compliance*) пациентами, снижения флуктуаций концентраций ЛС в крови и поддержания их в желаемых границах, локализации места выделения и уменьшения риска появления побочных эффектов [15, 95]. Для перорально применяемых ЛП возможно изменять скорость выделения препарата из таблетки (драже, капсулы), место выделения по ходу желудочно-кишечного тракта, длительность нахождения в определенной зоне ЖКТ (в ограниченных рамках), что в итоге будет определять скорость всасывания, степень прохождения через систему воротной вены и динамику концентраций в крови [301, 338, 383]. К определяющим параметрам для оценки системы по приведенным показателям относятся проницаемость и растворимость ЛС, прямо или косвенно определяющие концентрационные колебания ЛС в крови [15, 46]. БКС, объединяющая биодоступность и растворимость, позволяет с достаточно высокой точностью предсказать общие концентрационные параметры поведения ЛС в организме, а также особенности осуществления инструментом не только в оценке пероральных ЛС, исследований биоэквивалентности готовых ЛФ на основе этих ЛС, но и послужить основой для разработки подходов к созданию рациональных составов и технологий ЛФ [15].

1.2 Перспективные ноотропные лекарственные средства для фармацевтической практики

В настоящее время для терапии цереброваскулярных заболеваний применяют различные группы ЛП, в том числе блокаторы кальциевых каналов [60, 172, 230]. Одними из наиболее ранних клинических проявлений хронических

расстройств мозгового кровообращения (ХРМК) являются когнитивные нарушения. Легкие или умеренные сосудистые когнитивные нарушения могут быть причиной стойкого снижения мозгового кровотока [60, 190, 236]. В дальнейшем у пациентов отмечается высокий риск развития тяжелой деменции [24, 26, 62, 198].

Термин «ноотропы» (от греческих слов «ноос» – мышление и «тропос» – стремление) впервые был использован в 1972 году Cornelia Giurgea. В дальнейшем этот термин стал использоваться для обозначения иных по химической структуре ЛС, способных улучшать познавательные функции, воздействующих на метаболические процессы в нейронах [67, 159, 334].

Спектр показаний для клинического применения ноотропных препаратов достаточно широк [34, 67, 105]. Среди них выделяют острые нарушения мозгового кровообращения, церебральная ишемия, в том числе перинатальная, расстройства интеллектуальной деятельности у детей, детский церебральный паралич, черепно-мозговая травма, трудности обучения детей с синдромом дефицита внимания, синдромом минимальной мозговой дисфункции, астенические состояния после нейроинфекций, тяжелых соматических заболеваний, синдром хронической усталости, энцефалопатии различного генеза [45, 268].

Ноотропные ЛП нашли применение в педиатрии при лечении расстройства памяти, интеллектуальной недостаточности, цереброастенических, энцефалопатических нарушений, для устранения нарушений, возникающих у недоношенных детей вследствие внутриутробной гипоксии плода, при травмах мозга [38, 159].

Ноотропы сегодня являются единственной группой фармакологических средств с направленным нейрометаболическим действием. В его основе лежат два принципиальных эффекта – влияние на интеллектуально-мнестические функции и нейропротекторное действие за счет реализации многостороннего (мембраностабилизирующего, антиоксидантного, нейропластического, антигипоксического, нейромедиаторного) нейротропного эффекта [100, 177].

Ноотропы оказывают влияние на основные нейромедиаторные синаптические системы – адренергическую, холинергическую, дофаминергическую, ГАМК– и глутаматергическую [26, 105, 387].

ЛП с ноотропным действием в комбинации с антигипоксантами и адаптогенами рекомендуются для ранней активации адаптивных механизмов и повышения резистентности, поскольку их действие способствует восстановлению межклеточных связей и высококодифференцированных особенностей тканей, метаболического и информационного обмена, селективных функций клеточных барьеров и т. д. [105, 215, 297].

Выбор объектов исследования обусловлен высоким уровнем заболеваемости, социальной значимостью, отсутствием на фармацевтическом рынке инновационных ЛФ циннаризина, винпоцетина, АФМК, наличием информации об их применении в медицинской практике, а также химическим составом исследуемых объектов и их механизмом действия [34, 60, 67, 172, 174, 230].

Циннаризин Циннаризин относится к ЛП, длительное время применяющимся для лечения пациентов с цереброваскулярными расстройствами, оказывающий положительное воздействие как на состояние артериального кровообращения, так и на микроциркуляцию [9, 34]. Положительные эффекты циннаризина получили подтверждение в результате многочисленных клинических исследований [24, 236, 342].

Циннаризин относится к селективным блокаторам кальциевых каналов и оказывает яркое воздействие на тонус сосудов головного мозга. За счет блокирования работы кальциевых каналов в мембранах клеток происходит уменьшение поступления крови в стенки сосудов, это, в свою очередь, дает эффект снижения тонуса гладких мышц и расслабляет кровеносные сосуды. ЛП приводит к улучшению кровоснабжения головного мозга, почек и конечностей, уменьшению вязкости крови и повышению эластичности мембран эритроцитов, что также способствует улучшению кровоснабжения периферических тканей, в которых проходят многочисленные мелкие сосуды [8, 26, 362].

Научными исследованиями подтверждено выраженное положительное влияние на обменные процессы, а именно: снижение уровня общего холестерина и остаточного азота при атеросклерозе с артериальным и системным давлением. Подтвержден эффект применения циннаризина в лечении недостаточности мозгового кровообращения, атеросклероза сосудов мозга, очаговых постинсультных изменений, а также для улучшения периферического кровообращения при различных заболеваниях, в том числе эндартериитах, диабетической ангиопатии, ИБС, синдроме Рейно [9, 374].

Известны исследования ЛФ циннаризина, которые были проведены как в России, так и за рубежом. В настоящее время ведутся научные разработки по улучшению свойств циннаризина разными методами [106]. Установлено, что для устранения побочных эффектов перспективны ректальные формы введения ЛП. В то же время следует учитывать, что заболевания атеросклерозом, нарушение мозгового кровообращения, возникают у людей в пожилом возрасте, у которых развиты заболевания ЖКТ, поэтому в качестве носителя используют льняное масло, обладающее антисклеротическим действием [193, 198].

Из заявки 2007137435/15 (МПК А61К 31/522 А61К 31/495 А61К 9/52, опубл. 10.10.2010) известна твердая ЛФ циннаризина в виде пеллет, содержащая циннаризин и дименгидрилат, высвобождение активных ингредиентов из которых происходит замедленно. В состав композиции входит связующий агент, замедляющее высвобождение средство и наполнитель, а также дополнительный вспомогательный агент, при этом весовое соотношение связующий агент: наполнитель в ядре пеллет находится между 50:1 и 5:1.

В целях минимизации побочных эффектов ЛП и значительного повышения его биодоступности получена инновационная ЛФ циннаризина на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида, в которой высвобождение активной субстанции является контролируемым. Для получения новой формы ЛС используется способ совместного растворения циннаризина и поли-D,L-лактид-ко-гликолида в

хлороформе с последующим введением в раствор поверхностно–активного вещества [183, 195].

Изучено влияние нескольких факторов на степень извлечения циннаризина из раствора: природа органических растворителей, рН, наличие электролитов, частота и время экстракции [81, 209]. Сегодня известны результаты исследований в области возможного совместного применения экстракта гинкго билоба и циннаризина, а также кислоты янтарной и циннаризина [35, 109, 173].

Циннаризин выпускается в ЛФ таблетки 25 мг и 50 мг. Курс лечения циннаризином должен быть длительным и непрерывным, нарушения приёма приводят к снижению терапевтического эффекта. ЛС обладает побочными действиями, одним из наиболее известных, является способность усугублять проявления паркинсонизма.

Циннаризин относится к практически нерастворимым в воде ЛС [106]. Среди подходов к повышению растворимости и растворения наиболее популярным является образование ТД [69, 371, 381]. Разработка ТД циннаризина и ЛФ с ТД позволит существенно повысить растворимость ЛС.

Винпоцетин Одним из наиболее изученных и широко используемых в неврологической практике ноотропных ЛП является винпоцетин (кавинтон) [255, 290, 379]. Кавинтон был разработан с целью оптимизации лечения больных с хроническими церебральными дисфункциями. Активный ингредиент данного ЛП – винпоцетин, предназначен для усиления церебрального кровотока, снижения цереброваскулярного сопротивления и стимуляции метаболизма в головном мозге [189, 204, 284, 359].

Под патронажем компании «Gedeon Richter» ЛП прошел свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний с участием более 60 тысяч пациентов. Кавинтон продемонстрировал преимущества перед традиционно используемыми лекарственными средствами [59, 90].

Достоинствами винпоцетина являются высокая эффективность, хорошая переносимость, безопасность лечения пациентов (даже при длительном

применении), избирательность действия на центральную нервную систему (ЦНС), отсутствие синдрома «обкрадывания» [91, 367, 369]. При применении винпоцетина в терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью, в том числе с когнитивными расстройствами, продемонстрированы его существенные преимущества и безопасность использования в адекватных дозировках на протяжении длительного курса терапии [218, 304, 311].

Таким образом, учитывая, что с каждым годом открываются новые свойства винпоцетина, показывающие новые возможности его применения, весьма актуальным является изучение механизмов действия винпоцетина и создание его инновационных ЛФ.

В настоящее время на фармацевтическом рынке винпоцетин представлен в форме таблеток по 5 и 10 мг и в форме раствора для инъекций. Курс лечения винпоцетином должен быть длительным и непрерывным, нарушения приёма приводят к снижению терапевтического эффекта. Новые пролонгированные формы ЛС на основе винпоцетина и полимерных носителей могут нивелировать побочные действия, быть более эффективными. Современные фармацевтические технологии позволяют получать новые пролонгированные ЛФ с контролируемым высвобождением активных субстанций на основе полимерных носителей при помощи метода инкапсулирования, а также путем получения наночастиц и липосомальных форм.

АФМК АФМК (γ -амино- β -фенилмасляной кислоты гидрохлорид) по химической структуре представляет собой фенильное производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). АФМК, отнесенная к группе мягких транквилизаторов, широко применяется в медицинской, в том числе в детской практике. АФМК улучшает функциональное состояние головного мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на церебральное кровообращение, оказывает комбинированное транквилизирующее, противосудорожное, антиастеническое, вегетостабилизирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие [29, 177]. Положительное влияние на обменные процессы в головном

мозге приводит к снижению раздражительности, исчезновению или снижению страха, тревоги, ощущения внутренней напряжённости, нормализует процессы сна (улучшает глубину сна). Установлено, что ноотропный и ангиотропный эффекты АФМК превышают действие «типичных» ноотропов, что в конечном итоге стабилизирует вегетососудистые реакции, снижает частоту и интенсивность головной боли, уменьшает выраженность головокружений различного генеза [20, 32, 33].

АФМК не только успокаивает нервную систему, уменьшает напряженность, тревогу, вызывает нормальный физиологический сон, но и обладает ноотропной активностью, т.е. стимулирует умственную деятельность, улучшает процессы памяти, кроме того, он успешно применяется при лечении заикания, облегчая контакт больного с логопедом. Фармакологическое изучение АФМК продолжает развиваться, расширяется диапазон его клинического применения, в том числе и в области неврологии [54, 113]. Особо следует отметить успех в создании уникальных препаратов, обладающих антиишемической, гипотензивной, антигипоксической, а также ноотропной активностью [32, 111, 185].

Механизм действия АФМК заключается в нормализации передачи импульсов нейронов в центральную нервную систему, стимуляции обменных процессов и передачи возбуждения в ЦНС за счет активации ГАМК–энергических процессов [20, 112, 170]. Противотревожное действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического и легкого стимулирующего эффектов [186]. Следует отметить, что наряду с анксиолитическим действием у АФМК наблюдается и ноотропный эффект. В литературе имеются данные исследований, свидетельствующих о том, что ЛС проявляет психотропные и иммунотропные эффекты на различных моделях иммунопатологии [33, 113]. Так как по химической структуре фенибут отличается от ГАМК только наличием фенильного радикала, предполагают, что этот радикал способствует лучшей проницаемости фенибута, улучшая растворимость всего соединения в липидах.

Несмотря на то, что АФМК разработана в 20 веке, в настоящее время ведутся исследования по расширению ассортимента его ЛФ. Так, авторами разработан состав корригированных ЛФ – сиропов АФМК и показано, что оптимальной корригирующей системой является комбинированная – сахар и сорбитол [169]. Изучены фармакотехнологические показатели качества ЛС в форме твердых желатиновых капсул на основе субстанции АФМК [212].

АФМК выпускается в виде ЛФ таблетки (фенибут), средняя терапевтическая доза фенибута взрослым составляет 250-500 мг 3 раза в день курсами по 2-3 недели. И здесь крайне важно учитывать тот факт, что для ЛФ перорального применения определяющими свойствами являются способность защитить заключенное в них ЛС от деструктивного воздействия среды желудка и доставить ЛС в нижние отделы желудочно-кишечного тракта, где оно наиболее эффективно всасывается клетками слизистой, и обеспечить пролонгированное, стабильное высвобождение ЛС. Весьма актуальным является разработка ЛФ с контролируемым высвобождением АФМК, позволяющей не только сократить кратность приема ЛП и повысить комплаентность пациентов, но и повысить профиль безопасности препарата. Данная форма позволит уменьшить частоту развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, что особенно важно для пациентов, если учесть полисистемность проявлений тревоги. Наиболее перспективной ЛФ для перорального применения безусловно можно считать капсулы. Капсулирование обеспечивает точность дозирования за счет высокой точности заполнения капсул наполнителем, высокую стабильность лабильных компонентов и снижение вероятности возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Перечисленные свойства будут также справедливы и в отношении микрокапсул, «загруженных» ФС. Одними из наиболее перспективных основ для подобного рода ЛФ являются природные полисахариды, в частности, соли АК [344].

1.3 Информационный анализ состояния разработок в области создания систем доставки лекарственных средств

1.3.1 Микрокапсулы в современной фармацевтической практике

В последние годы микрокапсулирование ФС активно изучается [3, 86, 156, 239]. Проводится большое количество исследований, посвящённых выбору условий микрокапсулирования для конкретных ФС, особенностям фармакологического действия инкапсулированных ЛП, их высвобождению и биодоступности, подбору полимеров для микрокапсулирования и их влияние на вещество, разработке методик инкапсулирования ФС, проведению качественного и количественного анализа микрокапсул [2, 10, 27, 53, 322].

Данный метод применяется для различных групп препаратов, таких как антибиотики, ноотропы, витамины, пробиотики, противосудорожные препараты, ферменты и ряд других [162, 222, 303, 328].

Иммобилизация ферментов методами микрокапсулирования. Проведено исследование по иммобилизации тиаминкиназы из печени свиньи. В результате исследования установлено, что иммобилизация фермента в гидрофобный носитель на основе бутадиенового каучука повышает её стабильность и термоустойчивость [228, 305]. Гидрофильная оболочка из нитрата целлюлозы за счёт нитрогруппы с отрицательным зарядом сосредотачивает около себя положительно заряженные молекулы тиаминкиназы и катионы магния, что снижает их содержание вокруг каталитического центра фермента и, следовательно, активность. Поэтому для микрокапсулирования предпочтительно использовать гидрофобный носитель тиаминкиназы в качестве препарата с пролонгированным действием [206].

Также проведено исследование по инкапсулированию пепсина в 10%-ный раствор мальтодекстрина. Для проведения микрокапсулирования ферментов был разработан специальный аппарат, в котором проводили струйное диспергирование. Данный аппарат отличался от ранее разработанных тем, что за счёт диффузии мальтодекстрина в фермент обеспечивается его высокая длительная активность

[88]. Получение микрокапсулированной формы транглутаминазы позволяет сохранить активность фермента на длительное время. В исследовании фермент транглутаминаза микрокапсулирован с использованием сублимационной сушки. Покрытие – манит, гуммиарабик и казеин [336].

Микрокапсулы – новая ЛФ известных ЛП. Методы микрокапсулирования используются для создания ЛП пролонгированного действия [53, 71, 272, 273]. Разработано получение микрокапсул урсодезоксихолевой кислоты. Урсодезоксихолевую кислоту для микрокапсулирования брали в виде суспензии в концентрации 1 мг/мл. В качестве матрицы использовался 2%-ный раствор АН. Сшивку проводили 2%-ным раствором кальция хлорида [337].

Описаны результаты исследования по микрокапсулированию дутастерида – препарата для лечения заболеваний предстательной железы. Полимером являлась этилцеллюлоза в соотношении с ЛС 1:1, 1:3 и 1:5 [357].

Заключение веществ в микрокапсулы позволяет не только повысить биодоступность и снизить вероятность развития побочных эффектов, но и маскировать неприятный вкус препаратов [19, 82, 114]. Ярким примером служит инкапсуляция противоаллергического препарата – цетиризина дигидрохлорида – в наночастицы хитозана. Для получения микрокапсул использовали метод ионотропного гелеобразования с последующей распылительной сушкой [314]. Микрокапсулирование как способ преодоления резистентности к антибактериальным ЛП. Микрокапсулирование активно применяется для антибактериальных препаратов. Поскольку антибиотики необходимо принимать несколько раз в сутки (перорально и/или парентерально), а также они имеют, как правило, невысокую биодоступность, помещение этих веществ в микрокапсулы позволит решить подобные проблемы. В этой области проведено исследование процесса микрокапсулирования таких антибактериальных препаратов, как окситетрацилин и цефтриаксон в двойные оболочки, включающие два вида полимера: водорастворимый (альгинат натрия (АН), поливиниловый спирт (ПВС)

и поливинилпирролидон (ПВП)) – внешняя оболочка – и водонерастворимый (ацетилцеллюлоза) – внутренняя оболочка [44].

Опубликовано исследование, посвящённое получению микрочастиц, содержащих рифампицин, с использованием полимера поли(3-гидроксибутират-со-3-гидроксивалерат) для перорального введения. Выбор данного полимера обусловлен его хорошей биосовместимостью и биодергадабельностью [325]. С помощью микрокапсулирования разработана новая пролонгированная ЛФ фурацилина. ЛС заключали в двойную оболочку, состоящую из полимера Eudragit[®] L100 (внутренняя оболочка) и ПВП и ПВС (внешняя оболочка). Именно внутренняя оболочка обеспечивает пролонгированное высвобождение ФС. Получение микрокапсул осуществляли методом переосаждения полимера (1% ацетоновый раствор Eudragit[®] L100) на поверхности ФС путём замены растворителя (диметилформамид / вода дистиллированная) [44].

Двойные эмульсии – получение и методы стабилизации. Микрокапсулирование биологически активных веществ методом двойных эмульсий применимо для гидрофильных веществ [89, 152, 272]. Эмульсии стабилизируют полиэлектролитами и противоположно заряженными ПАВ для повышения поверхностной активности. Готовили комплексы хитозана и КсантанГума (ксантановая камедь) смешиванием растворов отдельных соединений с разной концентрацией. Взаимодействие соединений осуществлялось за счёт образования водородных связей между положительно заряженными молекулами хитозана (аминогруппа) и отрицательно заряженным КсантанГумом (карбоксильная группа) [87].

Для микрокапсулирования БАВ используются ПАВ различной химической природы, а также подбираются катионные и анионные полиэлектролиты [273]. В связи с этим проведено исследование инкапсулирования масла розмарина методом двойных эмульсий. Для микрокапсулирования масла использовались 2 вида полиэлектролитов: положительно заряженный (катионный) – хитозан – и отрицательно заряженные (анионные) – камеди (ксантановая, гуаровая, акации).

ФС смешивали с ПАВ и вводили в состав поочередно катионный (хитозан) и анионный (камеди) полиэлектролиты [5].

Разработан способ микрокапсулирования противотуберкулезных препаратов с использованием технологии покрытия полиэлектролитными мультислоями и изучения растворимости микрокапсул при значениях рН, моделирующих различные участки желудочно-кишечного тракта [153].

1.3.2 Наночастицы как перспективные носители лекарственных средств

Разработка новых ЛФ нейрпсихофармакологических ЛП ограничена двумя существенными проблемами: преодолением гематоэнцефалического барьера и проблемой селективности действующего агента по отношению к клеткам-мишеням в центральной нервной системе [14, 47]. Для решения этих проблем на сегодняшнем этапе развития нейрпсихофармакологии особенно перспективным представляется применение нанотехнологических подходов, позволяющих создавать многофункциональные высокоселективные наносистемы, способные доставлять транспортируемый агент сначала в церебральные микрососуды, а затем в интерстициальную жидкость и непосредственно к клеткам-мишеням в головном мозге [207, 255, 282].

Одним из перспективных объектов для разработки наноструктурных систем доставки является пористый кремний [14, 251, 353]. Впервые доклад о его биологической активности был сделан в 1995 году, что вызвало значительный интерес и породило ряд публикаций в последующие годы.

Кремний является компонентом всех клеток человеческого организма, его среднесуточное потребление составляет порядка 20–50 мг. В зависимости от степени пористости, кремниевые частицы могут быть биологически активны, биоинертны или биоразлагаемы [229, 257, 296]. Биоинертные материалы не разлагаются в организме человека, но они и не являются вредными и легко

экскретируются. Мезопористый кремний в организме человека разрушается до мономерных кремниевых кислот [258, 267].

На поверхности пористого кремния возможно крепление всех видов активных молекул [244, 263, 358, 364]. Одним из подходов к триггерному высвобождению лекарственного средства является использование термочувствительных полимеров. Так в эксперименте на пористый кремний был привит поли-N-изопропилакриламид и было показано, что изменение температуры позволяет регулировать высвобождение противоракового ЛС камптотецина. Есть некоторые другие пути получения реактивного высвобождения, как например высвобождение, вызванное окислением и электрически усиленной эрозией пористого кремния [259, 320].

На основе диоксида кремния получен осажденный силикагель с активным материалом (патент US № 4746513, кл. A01N 25/10, 1986 г.). Однако данным способом возможно получение наночастиц диаметром около 1 мкм.

В патенте RU № 2173140, кл. A61K 9/50, 2000 г. описан способ получения кремний-органоллипидных микрокапсул, состоящий в том, что перед смешиванием липофильных и гидрофильных компонентов в липидную фракцию вводят в допустимых количествах кремнийорганические полимерные соединения.

В патенте RU № 2372890, кл. A61J3/00, 2009 г. описан способ получения наноразмерной системы доставки ЛС на основе диоксида кремния мет-энкефалина на гидрозоле наночастиц диоксида кремния. Особенностью получения данной системы является добавление раствора твина-80 в количестве 0.5–2% от общего объема полученной системы.

Одним из ранних объектов, подвергавшихся загрузке в наночастицы мезопористого кремния и последующему изучению, является индометацин, как препарат с хорошо известными свойствами и тенденцией к образованию сольватов [324]. В 2010 году появились важные публикации о корреляции данных *in vitro* и *in vivo*. Было установлено, что все фармакокинетические параметры индометацина были значительно улучшены при использовании пористого кремния в качестве

носителя. Исследование, проведенное на голодных крысах, показало, что максимальная концентрация ЛС в плазме была в 2,5 раза больше при использовании пористого кремния, в то же время достижения пиковой концентрации снизилось с 2,75 до 0,56 ч. Кроме того, биодоступность индометацина увеличилась с 53,54% до 100% [155].

На сегодняшний день уже разработан оригинальный метод синтеза пористых кремнеземных наноносителей, представляющих собой монодисперсные сферические частицы кремнезема, обладающие регулярной внутренней наноканальной структурой. Частицы диаметром 50–200 нм могут использоваться в качестве многофункциональных систем адресной внутривенной доставки цитостатических препаратов в раковые опухоли при химиотерапии [155].

Доказано, что ковалентно загруженный в окисленный пористый кремний даунорубицин демонстрирует устойчивое внутриглазное высвобождение в течение 3 месяцев без каких-либо доказательств токсичности, в то время как физически адсорбированный даунорубицин был высвобожден в течение 2 недель, и наблюдалась локальная токсичность для сетчатки из-за высокой концентрации даунорубицина [155].

Непосредственная доставка противоопухолевых препаратов в место возникновения новообразования позволяет уменьшить вводимую дозу препарата и снизить количество проявлений побочных эффектов [23, 159]. *In vivo* эксперименты по введению в опухоль ЛП Сорафениб, связанного с наночастицами пористого кремния показали, что данный способ введения препарата позволяет сохранить его в месте введения, таким образом, ингибируя рост опухоли. В случае аналогичного эксперимента с противоопухолевым препаратом метотрексат, химически конъюгированного с наночастицами пористого кремния, было зарегистрировано увеличение поглощения препарата клетками при помощи замедления высвобождения до 96 ч [352].

Значительный интерес также представляет бевацизумаб (Авастин) – препарат, представляющий собой рекомбинантное гиперхромное

(гуманизированное, приближенное к человеческому) моноклональное антитело, способное селективно связываться с биологически активным VEGF, нейтрализуя его [65, 135]. В сочетании с более традиционными препаратами для химиотерапии этот препарат показывает высокую эффективность и тоже может быть введён непосредственно в место возникновения опухоли, поэтому нуждается в носителе, который обеспечил бы пролонгацию высвобождения [178].

Модифицированные частицы кремния можно использовать в качестве биосенсоров для детекции белков, антигенов или молекул нуклеиновых кислот. Поскольку пористый кремний имеет большую площадь поверхности, возможна модификация поверхности большим числом молекул [200].

Описана интересная стратегия использования пористого кремния для лечения сахарного диабета. Был сконструирован контейнер на основе пористого кремния, обладающий иммуноизолирующими свойствами. Поры этого контейнера выполняют роль барьеров, проницаемых для инсулина, глюкозы и других метаболитических продуктов, но непроницаемых для цитотоксических клеток, макрофагов, антител [65, 74, 256].

Таким образом, показана возможность использования наночастиц пористого кремния в качестве средства адресной доставки ЛС различного фармакологического действия.

1.4 Применение методов молекулярного моделирования для разработки лекарственных препаратов

В последнее время особое внимание уделяется разработке вопросов доказательной медицины, основанной на применении современных информационных технологий, на основании которых становится возможным не только точное прогнозирование, но и управление свойствами продукта [21, 22, 64, 175].

Квантовая химия. Моделирование молекул с использованием уравнений квантовой механики производится различными методами квантовой химии. При этом молекула рассматривается как система положительно заряженных ядер атомов и электронов, взаимодействующих между собой [36, 108].

Для решения задачи моделирования многоэлектронных систем, таких как атомы и молекулы применяется метод Хартри-Фока, а также методы теории функционала плотности [262]. Квантово-химическое моделирование молекул позволяет теоретически определить заряды атомов, распределение электронной плотности в молекуле, пространственные структуры различных конформеров и изомеров, спектральные свойства веществ. Однако использованием квантово-химических методов ограничено размерами исследуемых молекулярных систем (до сотен, редко до тысяч атомов). Для моделирования более крупных молекулярных систем применяются методы молекулярной механики [1, 119, 219].

Молекулярная механика. Классическая механика лежит в основе многих современных физических теорий. Механическое описание исследуемых систем является сравнительно простым и в то же время весьма эффективным способом моделирования. Использование механического подхода для описания молекул обладает рядом особенностей. В отличие от моделей макроскопических объектов, использование механики в моделировании молекул характеризуется большим количеством эмпирических параметров и не является таким точным, как в случае макротел. Однако стоит отметить, что классическая механика в макромире тоже имеет свои пределы применимости, например, при достаточно больших скоростях, а также при расчётах, связанных с различными видами излучения (смещение в спектре). Во многих случаях её использование позволяет обойти целый ряд порой не преодолимых вычислительных проблем. Сложные молекулярные системы, такие как крупные биомолекулы, до сих пор остаются за гранью вычислительных возможностей для квантово-механических методов. Молекулярная механика позволяет сделать ряд полезных предположений относительно структуры и динамики развития данных систем [120, 319].

Потенциальная энергия в силовом поле молекулярной механики представляет собой сумму отдельных компонентов.

$$E = E_1 + E_2 + \dots + E_n \quad (1)$$

Энергия в молекулярной механике численно не соответствует реальной и может быть использована для сравнения.

1. Длина связи (stretch):

Для аппроксимации энергетического компонента, зависящего от длины связи может использоваться функция Морзе. Однако данная функция сложна как для расчёта, так и для параметризации. В место функции Морзе может использоваться функция очень похожая на закон Гука.

$$E(r) = K(r-r_0)^2 \quad (2)$$

где

r – межатомная дистанция

r_0 – равновесная межатомная дистанция (параметр)

K – параметр, характерный для определённой пары атомов.

Естественно, что данная функция не отображает полностью закономерности, но вблизи точки равновесия, аппроксимация стремится к идеальной. С другой стороны – закон упругости Гука при сильных деформациях уже не выполняется. Но если опять применить полиномиальную аппроксимацию с расширенным набором экспериментальных данных, то закон упругости можно сделать более общим как для макротел, так и для молекул. Приведённая выше функция Гука не подходит для больших межатомных дистанций. Поэтому, обычно пользуются функцией вида:

$$V_{\text{stretch}} = K(r-r_0)^2 - 2K(r-r_0)^3 \quad (3)$$

Для сложных молекул рассчитывается сумма данных значений по всем связям.

2. Валентный угол (bend):

Характерной особенностью молекулярной механики является использование внутренних координат - длин связей валентных углов (простых и двугранных).

$$V_{\text{bend}} = K_{\theta}(\theta - \theta_0)^2 \quad (4)$$

При этом угловой вклад в общую энергию рассчитывается по всем валентным углам молекулы.

3. Двугранный угол (dihedral)

Для аппроксимации данного вклада в потенциальную энергию молекулы используется сокращённый ряд Фурье. Ряд Фурье, как и полиномы, используется в качестве аппроксимирующей функции. Однако особенностью ряда является использование тригонометрических функций. Поэтому он периодичен и может быть использован для аппроксимации периодических данных. Именно поэтому ряд Фурье и используется для аппроксимации углового компонента энергии в молекулярной механике [121].

Ряд Фурье в общем виде:

$$F(\alpha) = \sum_{i=0}^n (a_i \cdot \sin(n \cdot \alpha) + b_i \cdot \cos(n \cdot \alpha)) \quad (5)$$

a_i и b_i – подбираемые коэффициенты.

4. Ван-дер-ваальсов потенциал (wdv):

$$v = \sum_i \sum_j \left[\frac{A_{ij}}{(R_{ij})^{12}} - \frac{B_{ij}}{(R_{ij})^6} \right] \quad (6)$$

где

A_{ij} , B_{ij} – константы для соответствующих пар атомов;

R_{ij} - межатомная дистанция.

Данный потенциал рассчитывается для всех пар атомов в молекуле, т.к. ван-дер-ваальсовы взаимодействия являются невалентными.

Используется также потенциал 10-12:

$$v = \sum_i \sum_j \left[\frac{C_{ij}}{(R_{ij})^{12}} - \frac{D_{ij}}{(R_{ij})^{10}} \right] \quad (7)$$

5. Электростатическое взаимодействие (electrostatic):

Данный вид взаимодействия рассчитывается исходя из известных зарядов на атомах. Заряды могут быть заданы заранее, например, из квантово-химических расчётов. Данный энергетический вклад рассчитывают по закону Кулона.

$$E = \sum_{ij} \frac{q_i \cdot q_j}{\epsilon \cdot R^2} \quad (8)$$

где

q_i, q_j – заряды на атомах

ϵ – эффективная диэлектрическая постоянная

R_{ij} – межатомная дистанция

Как видно из приведённых примеров в молекулярной механике используются различные законы (закон Гука, закон Кулона) и эмпирические формулы. Многие силовые поля поддерживают и другие виды взаимодействий (диполь-дипольные). Используются разнообразные способы отсечения функций при особых значения аргументов. Метод молекулярной механики не является настолько универсальным, как квантово-химические методы, однако при оптимально подобранном методе и способах расчёта может оказаться незаменимым средством для моделирования молекул [120, 121].

Вычисление молекулярных траекторий. Метод МД. В классической механике – траектория определяется как зависимость параметров системы от времени. В молекулярной механике такое определение применимо не для всех методов. Иначе говоря, не все методы расчёта траектории воспроизводимы.

Классический метод МД заключается в численном решении уравнений ньютоновской механики для молекулы с определенным силовым полем. Для этого используются разностные методы. Разностный метод решения дифференциального уравнения заключается в численном нахождении производной [300].

Для системы с большим числом размерностей на каждом шаге интегрирования данный расчёт проводят для каждой из координат. Причём используется компонента силы по данной координате. Применяя данную методику, можно предсказать поведение молекулярной системы с определённой

степенью точности. Степень точности определяется шагом интегрирования Δt . Важно, что с течением времени точность интегрирования снижается, т.к. ошибка на каждом шаге накапливается. Величина шага должна подбираться в зависимости от частоты происходящих в молекулярной системе процессов. Для органических молекул удовлетворительным считается значение шага интегрирования 0,5 фс. Данное значение позволяет с достаточной точностью моделировать колебательное движение лёгких атомов водорода [246, 247].

В процессе численного эксперимента у исследователя появляется возможность сбора статистических данных о системе. Температура молекулярной системы пропорциональна её суммарной кинетической энергии, которую можно рассчитать путём суммирования кинетических энергий всех атомов в определённый момент времени [208, 400]. Однако значение температуры подвержено быстрым изменениям в процессе моделирования и не всегда удобно наблюдать за состоянием системы. Поэтому часто пользуются усредненным по времени значением температуры. Например, проводят усреднение по каждым 5-и шагам интегрирования [321].

Для МД разработаны методы управления температурой системы [234, 280, 332]. При запуске молекулярной модели атомам задают начальные импульсы, направление и модули которых могут быть заданы случайным образом, однако температура при этом устанавливается определённая условиями эксперимента [279, 388]. Данная температура сохраняется лишь в начальный момент времени, однако далее часть кинетической энергии неизбежно начинает преобразовываться в потенциальную, и температура меняется. В реальных условиях в случае конформационного изменения одной молекулы и повышения её потенциальной энергии, её средняя кинетическая энергия не снижается, т.к. происходит восполнение за счёт взаимодействия с молекулами среды. Учёт данного эффекта возможен в молекулярной механике, для чего используется ряд методов. Это методы термостатирования. Они позволяют поддерживать систему при определённой температуре, моделируя тем самым теплообмен со средой. При этом

можно задать температуру эксперимента и её значение будет сохраняться на протяжении всего моделирования. Используется также меняющаяся температура [300].

МД применяется для оценки заселённости конформационных уровней энергии молекулы [269, 298]. Исследование конформационного пространства молекул с использованием методов МД позволяет оценивать вероятность пребывания молекулы в той или иной конформации по времени пребывания в данной конформации в течение численного эксперимента [318]. Для повышения наглядности часто пользуются картами Рамачандрана, на которых изображается траектория молекулярной системы в двух определённых молекулярных координатах. Такая карта позволяет судить о том, какое конформационное состояние более вероятно для молекулы, а также насколько сложным является её конформационное пространство и какова его структура [286, 306, 373].

Ещё одним полезным приложением МД является поиск глобального минимума на поверхности потенциальной энергии. Для этого используется метод моделирования отжига (*simulated annealing*). Метод заключается в проведении динамического моделирования с регулированием температуры. Причём сначала производится нагревание системы до температуры, при которой большинство её конформационных состояний становятся равновероятными. При этом система способна легко переходить из одной конформации в другую. Затем производится постепенное снижение температуры. При этом система совершает переходы уже между конформациями с более низким потенциальным барьером, конформации разделённые более высокими потенциальными барьерами оказываются недоступными. Затем по мере охлаждения системы её способность преодолевать потенциальные барьеры снижается, и в итоге молекула “замерзает” в определённой конформации. Вероятность того, что данная конформация отвечает глобальному минимуму значительно выше, чем при случайном выборе конформации, однако глобальный минимум не гарантирован. Данный метод весьма эффективен для крупных

конформационно лабильных систем, таких как биомолекулы (белки, нуклеиновые кислоты) [221].

Помимо обычной (классической) молекулярной механики существуют различные модификации данного метода. Наиболее интересны методы, в которых учитываются стохастические процессы, происходящие в микромире. Это особенно важно с точки зрения взаимодействия молекулы с молекулами растворителя. Данное взаимодействие возможно учесть двумя способами. Первый заключается в непосредственном моделировании молекул растворителя и весьма требователен к машинным ресурсам [306]. Другой метод учитывает данное взаимодействие неявно – это метод МД Ланджевена. При этом в выражении для энергии системы помимо обычных компонентов присутствует и случайное число. Эта случайная величина вносит определённый шум в силы, действующие в молекуле, тем самым имитируя воздействия растворителя. Уровень шума может меняться в зависимости от температуры среды [25, 97].

Ещё один метод стохастической динамики следует выделить особо. Это метод Монте-Карло. В этом методе траектория молекулы зависит от случайной величины. Из начальной структуры генерируются ряд структур, на небольшую величину отличающихся от начальной по каждой из координат, и оценивается энергия каждой из структур. Затем выбирается структура, энергия которой минимальна. Однако может быть выбрана и структура с большей энергией. Вероятность этого задаётся распределением Больцмана:

$$P = \exp(-\Delta E/kT) \quad (9)$$

Это экспоненциальная функция связывающая вероятность изменения потенциальной энергии системы (ΔE) с температурой. При больших температурах вероятны большие энергетические скачки. При малых лишь небольшие, и система не может преодолевать высокие потенциальные барьеры. Таким образом метод Монте-Карло позволяет проводить процедуру имитации отжига и с достаточно высокой достоверностью находить наиболее стабильные конформации молекул [242].

В методе молекулярной механики используют приближение, позволяющее избежать моделирования большого количества молекул [313]. Оно заключается в применении периодических граничных условий. Молекула помещается в пространство, ограниченное кубом с определёнными длинами рёбер. При моделировании молекулы, выходящие за границу куба, мгновенно переносятся на его противоположенную границу. Иначе говоря, пространство куба оказывается замкнутым. Это позволяет моделировать раствор с использованием значительно меньшего количества молекул растворителя [217, 240, 241, 242].

Для моделирования МД используются такие программы как GROMACS [278-281], NAMD, CHARMM, AMBER. В случае моделирования крупных молекулярных систем, состоящих из тысяч и более атомов, на масштабе времени десятков и более нс требуется применение вычислительных технологий массового параллелизма, например, вычислительных модулей CUDA, вычислительных кластеров или суперкомпьютеров.

В настоящее время наблюдается тенденция повышения доступности высокопроизводительных вычислительных систем [278, 279, 280]. Это открывает новые возможности для применения методов вычислительной химии в медицине и фармации [269, 270, 299]. Одна из таких возможностей - моделирование процессов, происходящих при действии ЛФ в организме. Учитывая, что ЛФ в большинстве случаев является дисперсной многокомпонентной системой, зачастую содержит высокомолекулярные вещества, а также надмолекулярные структуры (наночастицы различной природы) для моделирования действия ЛС в составе ЛФ требуется построение молекулярных моделей, состоящих из десятков и сотен тысяч атомов (до миллионов атомов). Так же необходим учёт растворителей, а также водородного показателя и содержания различных ионов в моделируемой среде [226, 232, 394].

Таким образом, исходя из проанализированных данных, нами сделан вывод о возможности совершенствования фармацевтической разработки ЛФ с применением методов компьютерного моделирования, объединяющей создание

ЛП на основе БКС, в частности, выбор состава, технологии исходя из биофармацевтических характеристик ЛС.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1

Проведен информационный анализ состояния исследований в области инновационных разработок в сфере фармацевтической технологии; выявлены наиболее перспективные из них, в частности биофармацевтические аспекты разработки ЛФ, совершенствование способов модификации высвобождения ЛС из ЛФ.

Обоснована номенклатура объектов исследования, включающая вещества I класса (АФМК), и IV класса (винпоцетин, циннаризин) по БКС и предназначенные для внутреннего (АФМК - капсулы пролонгированного действия, винпоцетин – капсулы модифицированного высвобождения, капсулы пролонгированного действия; циннаризин – капсулы модифицированного высвобождения), и парентерального применения (винпоцетин липосомальный, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, циннаризин липосомальный, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций).

Отмечено, что методология разработки современных ЛП, основанная на тщательном планировании технологических и исследований биофармацевтических характеристик и предполагающая квалифицированную интерпретацию полученных результатов может быть усовершенствована за счет использования инструментария компьютерного моделирования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

На рисунках 1-3 представлены химическая структура и пространственное строение ФС, используемых в исследованиях.

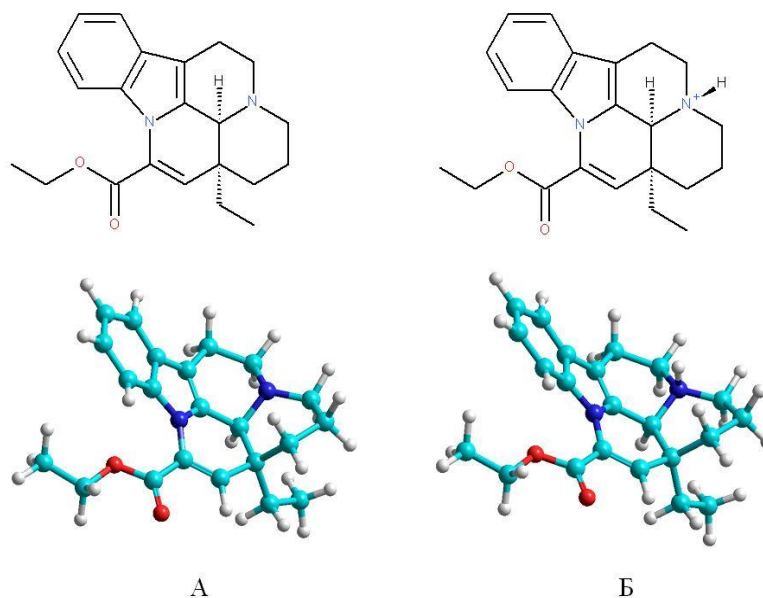


Рисунок 1 – Химическая структура и пространственное строение винпоцетина (А – основание, Б – катион)

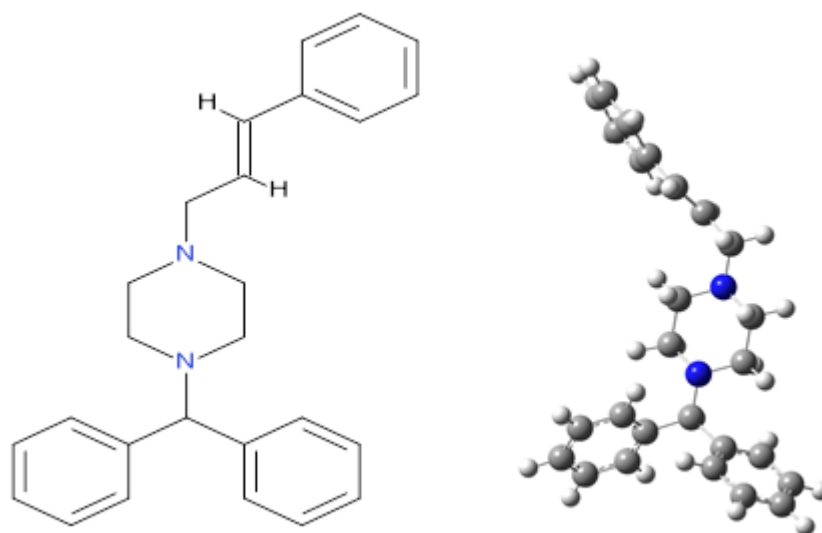


Рисунок 2 – Химическая структура циннаризина 1–(Дифенилметил)–4–(3–фенил–2–пропенил)пиперазин

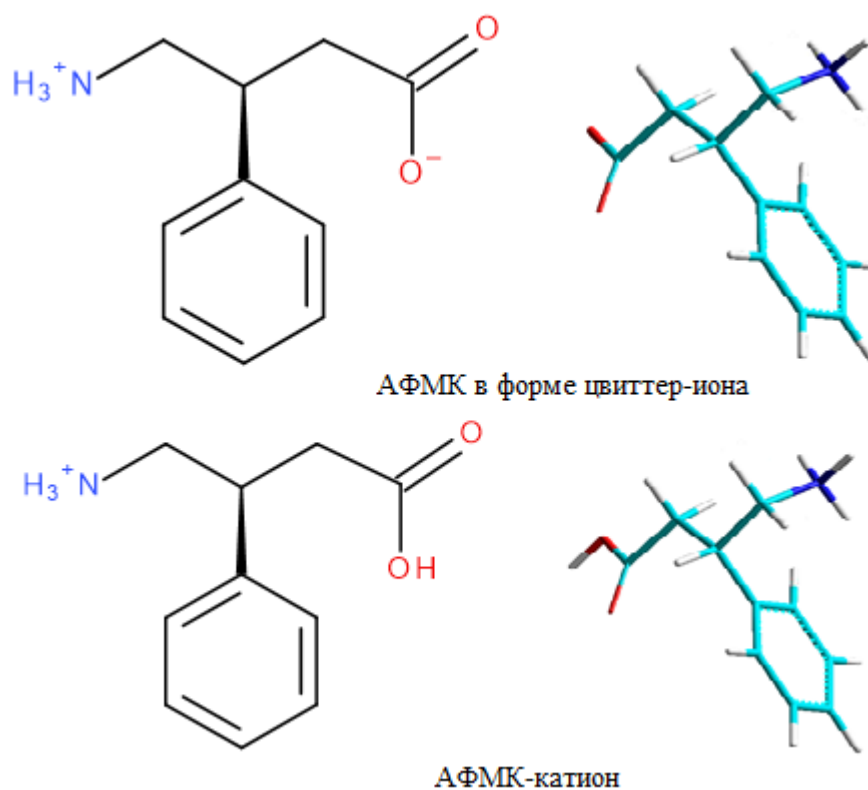


Рисунок 3 – Химическая структура и пространственное строение АФМК в форме цвиттер-иона и АФМК-катиона

ВВ, разрешенные к использованию в фармацевтической практике:

Аэросил 300 (Ph. Eur. 8th) (CAS № 7631-86-9), Evonic Operations GmbH

Вода очищенная (ФС.2.2.0020.18)

Воск пчелиный ГОСТ 21179-2000 (CAS № 8012-89-3), Sigma-Aldrich

Желатин медицинский ГОСТ 23058-89, (CAS № 9000-70-8), Sigma-Aldrich

Карбоксиметилцеллюлоза натриевая соль (CAS № 9004-32-4), Sigma-Aldrich

Лактоза USP-NF 2013, CAS № 64044-51-5, Sigma-Aldrich

Магния стеарат ТУ 2634-003-48602470-99, CAS № 557-04-0, Sigma-Aldrich

Масло вазелиновое ФС.2.2.0004.15, ГОСТ 3164-78, CAS № 8042-47-5, Sigma-Aldrich

Масло какао ТУ 10.82.12-001-11720683-2017 Sigma-Aldrich

Масло персиковое ОФС.1.5.2.0002.15, Эльфарма

ПВП-10000 г/моль Ph. Eur. 2017, CAS № 9003-39-8, Sigma-Aldrich

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) –1500 ТУ 2481–008–71150986–2006, CAS № 25322-68-3, Sigma-Aldrich

ПЭГ– 4000 ТУ 20.16.40-008-71150986-2019, CAS № 25322-68-3, Sigma-Aldrich

ПЭГ– 6000 ТУ 20.16.40-008-71150986-2019, CAS № 25322-68-3, Sigma-Aldrich

Спирт этиловый 95% ФС.2.1.0036.15

Хитозан Ph. Eur. 2017 CAS № 9012-76-4, Sigma-Aldrich

Хлористоводородная кислота х.ч. ОФС 42–0070–07, ГОСТ 3118–77, ВР 2004, Ph. Eur. 2017 CAS № 1090575000, Sigma-Aldrich

β-циклодекстрин Ph. Eur. 2017, CAS № 7585-39-9, Sigma-Aldrich

Лецитин соевый ФС 42-2119-9, CAS №8002-43-5, Sigma-Aldrich

2.2 Методы исследования

При выполнении диссертационной работы было использовано следующее оборудование:

1. Вычислительный кластер на основе вычислительных модулей CUDA.
2. Установка для электрохимического травления полупроводников.
3. Электродуховка ПТК-1,4-40 с контролируемой атмосферой и автоматизированным управлением для получения оксидов с заданными стехиометрией и свойствами.
4. Растровый электронный микроскоп JEOL JSM-6380LV с микроанализатором Oxford Instruments (Япония).
5. Просвечивающий электронный микроскоп Libra для диагностирования степени совершенства структуры, субструктуры оксидных и металлических нанослоев (Германия).
6. Рентгеновский дифрактометр ДРОН –4 -01 (Россия).
7. Атомно-силовой микроскоп, SOLVER P47 PRO (NT-MDT, Россия).
8. ИК-Фурье-спектрометр VERTEX 70 BRUKER (Германия).
9. Лабораторный спектрометр Raman Microscope RamMics M532 EnSpectr (Россия)

10. Оригинальный лабораторный стенд для определения краевого угла смачивания для получения измерений краевого угла смачивания (в виде цифрового изображения).

11. ФЛ Спектрометр USB4000-VIS-NIR (350-1000 нм), OceanOptics (США).

12. УЗ-диспергатор SONICATOR Q500 QSONICA (США).

13. Система Zetasizer Nano ZSP, Malvern (Англия).

14. Роторный испаритель ИКА RV-10, ИКА (Германия).

15. Уникальный лабораторный спектрометр-монохроматор РСМ-500 (СССР).

16. Установка «Радиальный восьмилучевой лабиринт».

17. Прибор синхронного анализа STA-449 F3 Jupiter (Германия).

18. Система КЭ Капель 105 (Россия)

Молекулярное моделирование. Пространственные модели компонентов были построены с использованием программы Hyper Chem 8.01. Моделирование МД осуществлялось методом молекулярной механики в силовом поле Amber94 с шагом 1 фс. Ван-дер-ваальсово и электростатическое взаимодействия рассчитывались для межатомных расстояний менее 2 нм. В процессе моделирования использовались прямоугольные периодические граничные условия. Для поддержания постоянной температуры применялся термостат Берендсена.

Технология производства микрокапсул с винпоцетином. Микрокапсулирование проводили в реакторе, снабженном мешалкой с регулируемой скоростью вращения и контактным термометром [127, 183]. Изучены микрокапсулы на основе желатина, дисперсионной средой служило либо масло вазелиновое (состав 1), либо масло персиковое (состав 2); а также микрокапсулы на основе сплава воска пчелиного и масла какао (3:2), в качестве дисперсионной среды использовали или воду очищенную (состав 3) или 2% раствор Na-КМЦ (состав 4) [183].

Технология производства альгинат-хитозановых микрокапсул (АХМ) с винпоцетином. 50 мл 1 или 1,5, или 2 или 2,5, или 3 % (вес/объем) раствора АН,

содержащего 0,01 г винпоцетина, с помощью шприца с иглой посредством выпуска потока текучей среды с получением непрерывного потока микрокапель, имеющих одинаковые размеры подают в 500 мл 0,5 % (вес/объем) раствора хитозана в 1,0% уксусной кислоте. Время нахождения формирующихся микрокапсул в растворе хитозана составляет 30 мин. Далее вносят навеску порошка хлорида кальция в количестве, необходимом для получения 2,0 % раствора. Время выдержки микрокапсул - 30 мин. Далее микрокапсулы извлекают из раствора, трижды промывают дистиллированной водой и высушивают в сушильном шкафу при температуре 35°C до сохранения постоянной массы [182].

Технология производства микрокапсул АФМК в растворе АН. Для получения оболочек на основе солей альгиновой кислоты (АК) для микрокапсул АФМК (микрокапсулы А) к 50 г 1–2% раствора АН в воде добавляют 1,0 г ФС. Полученную суспензию по каплям подают в 500 мл 2% раствор кальция хлорида. Время нахождения формирующихся микрокапсул в растворе кальция хлорида составляет 10 мин [184].

Получение микрокапсул с альгинат-хитозановой оболочкой. Погружение микрокапсул А в 0,1% раствор хитозана при объемном отношении 1:2, предоставление им возможности для взаимодействия в течение 30 мин для получения микрокапсул АН–хитозан, промывание микросфер физиологическим раствором. Время выдержки микрокапсул в растворе хитозана составило 30 мин.

Технология получения ТД. При изготовлении ТД винпоцетина и циннаризина были использованы следующие полимеры-носители: ПЭГ различной М.м., ПВП, β-циклодекстрины. Винпоцетин, циннаризин и ПЭГ относятся к термостабильным веществам, ПВП – термолабильным. Образцы ТД с ПЭГ получены методами удаления растворителя и совместного плавления, а ТД с ПВП – методом удаления растворителя. В качестве общего растворителя при приготовлении ТД использовался спирт этиловый [199].

Технология получения порошков кремния. Серию нанопорошков кремния Si/SiO₂ (НК–1, НК–2, НК–3) с различной удельной поверхностью получали

отслаиванием и дроблением УЗ пористого кремния на подложках с различным удельным сопротивлением и типом легирования [79, 110, 176, 355]:

НК–1 – на пластинах кремния КЭФ (*n*-типа) электрохимическим травлением монокристаллического кремния в спиртовом растворе плавиковой кислоты с последующим высушиванием и измельчением УЗ в хлороформе;

НК–3 – на пластинах кремния КДБ (*p*-типа) по той же методике;

НК–2 – на пластинах КЭФ электрохимическим травлением монокристаллического кремния в растворе плавиковой кислоты с последующим измельчением УЗ в изопропиловом спирте и высушиванием.

В качестве эталонов для сравнения использовали порошок микрокристаллического кремния с размерами частиц ~10 мкм, полученный механическим дроблением монокристаллического кремния марки КДБ, а также коммерческий образец энтеросорбента “Полисорб МП”, состоящий из коллоидного SiO₂ с диаметром частиц ~10 нм [79].

Технология производства образцов липосом винпоцетина из СЛ. Методом гидратации/регидратации получены липосомы из СЛ. Раствор СЛ (Sigma) в этиловом спирте испаряли в роторном испарителе при температуре 45 °С и давлении –0,085 МПа, добавляли 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной (рН=2,0). Растворы подвергали облучению на УЗ дезинтеграторе в течение 15 мин. Далее липосомы были отфильтрованы через стеклянный фильтр с диаметром пор 16 мкм [180].

Технология производства образцов липосом циннаризина из СЛ. Для получения липосом из СЛ был использован метод гидратации/регидратации. Растворяли СЛ (Sigma) в этиловом спирте (0,1 г СЛ на 300 мл спирта этилового 96% при 38 °С на водяной бане при перемешивании) и отфильтровывали через стеклянный фильтр с размером пор 16 мкм. Спирт этиловый испаряли в роторном испарителе при температуре 38 °С, давлении –0,08 МПа и скорости вращения 100 об/мин до образования полупрозрачной липидной плёнки на стенках колбы. Затем добавляли 10 мл раствора циннаризина в 0,1 М растворе кислоты

хлористоводородной и перемешивали в течение 30 мин. Далее раствор был подвержен облучению УЗ в течение 15 мин.

Исследования морфологии поверхности микрокапсул методом РЭМ. Для определения морфологических особенностей образцов использовалась РЭМ на приборе JSM–6380LV, JEOL [165]. Исследование непроводящих образцов методами РЭМ потребовало разработки специальной методики нанесения на исследуемую поверхность проводящего покрытия, стойкого к окислению в атмосферных условиях при воздействии электронного пучка. На модельных образцах посредством электродугового реактивного осаждения был отработан способ напыления пленки золота.

Исследования морфологии поверхности микрокапсул методом АСМ. Исследования морфологии поверхности проводились методом АСМ с помощью сканирующего зондового микроскопа корпорации NT–MDT модели Solver P47 Pro (Россия, г. Зеленоград) [40].

Сканирование осуществляли кантилеверами типа НА_NC (для микрокапсул без хитозана с концентрацией АН 0,5% и 1%), НА_FM (для микрокапсул без хитозана с концентрацией АН 2% и 3%) и NSG03 (для микрокапсул без хитозана с концентрацией АН 1,5% и 2,5% и для микрокапсул с хитозаном со всеми используемыми концентрациями АН). Длиной 90 ± 5 мкм, резонансной частотой $(260 \div 630)$ кГц и радиусом кривизны острия зонда 10 нм. Эксперименты проводили на воздухе при температуре $25 \pm 1^\circ$ С. 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 АСМ Solver P47 Pro Nova RC1 и заключалась в анализе амплитудных среднестатистических параметров шероховатости поверхности в соответствии с международными стандартами:

- 1) R_a – средняя арифметическая шероховатость;
- 2) R_q – средняя квадратичная шероховатость;
- 3) R_z – максимальная высота профиля;
- 4) R_{sk} – асимметрия;
- 5) R_{ku} – эксцесс.

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

Исследование морфологии и микроструктуры образцов пористого кремния методом ПЭМ. Для анализа морфологии и микроструктуры образцов пористого кремния использовался метод ПЭМ. Изображения микроскопии для экспериментальных образцов были получены с помощью просвечивающего электронного микроскопа Libra120 (CarlZeiss, Германия). Образец порошка предварительно диспергировался в спирте с использованием УЗ ванны. Полученная дисперсия наносилась на медную сетку для микроскопии с аморфной пленкой углерода на поверхности и затем высушивалась [79].

Определение эффективности микрокапсулирования винпоцетина. Эффективность микрокапсулирования определяли «прямым» методом [142]. После определения количества выделившегося при растворении винпоцетина, зная его исходную концентрацию, рассчитывали эффективность микрокапсулирования с учетом количества включенного в микрокапсулы вещества $m_{\text{капс}}$, исходным количеством вещества, которое подвергалось растворению $m_{\text{исх}}$ согласно формуле:

$$\mathcal{E} = m_{\text{капс}}/m_{\text{исх}} * 100\% \quad (10)$$

Определение эффективности микрокапсулирования АФМК. Эффективность микрокапсулирования определяли «прямым» методом. Навеску микрокапсул массой 50 мг растворяли в 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной в течение 30 мин при перемешивании на магнитной мешалке в закрытой емкости. Оптическую плотность полученного раствора определяли спектрофотометрически при длине волны 257 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения

использовали 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Концентрацию вещества в растворе находили по калибровочному графику.

Для построения калибровочного графика зависимости оптической плотности от концентрации СО АФМК точную навеску 0,25 г АФМК переносили в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 200 мл 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, затем объем раствора доводили до метки.

Для приготовления разведений в мерные колбы на 25 мл переносили аликвоты раствора стандарта и доводили до метки раствором 0,1 М кислоты хлористоводородной. Использовали аликвоты раствора стандарта, мл: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5.

После определения количества выделившегося при растворении АФМК, зная его исходную концентрацию, рассчитывали эффективность микрокапсулирования с учетом количества включенного в микрокапсулы вещества $C_{капс}$, исходным количеством вещества, которое подвергалось растворению $C_{исх}$ согласно формуле 1 [142].

Исследование высвобождения винпоцетина из микрокапсул. В качестве мембраны была использована целлофановая пленка (толщина 0,25 мм, размер пор 50 мкм), в качестве среды растворения – спирт этиловый 95%. Микрокапсулы с помощью набора сит были разделены на фракции 0,5–1,0 мм; 1–2 мм, 2–3 мм. Отбор проб проводили через 15, 30, 45, 60, 90 и 120, 180 мин. Высвобождение ФС регистрировали спектрофотометрическим методом при длине волны 314 ± 2 нм [127].

Исследование высвобождения АФМК из микрокапсул. Изучение степени растворения АФМК из микрокапсул проводили в соответствии ОФС 1.4.2.0014.15 на приборе типа «Вращающаяся корзинка».

В каждый из 6 стаканов помещали по 1 капсуле с исследуемыми микрокапсулами. Стаканы опускали в сосуды для растворения с 700 мл среды растворения (0,1 М раствор кислоты хлористоводородной), предварительно термостатированные при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Спустя указанные промежутки времени

проводили отбор 5 мл среды. Отобранные пробы фильтровали через мембранные фильтры с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. В качестве раствора сравнения использовали 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Концентрацию вещества в растворе находили по калибровочному графику [142].

Исследование высвобождения винпоцетина из ТД. Изучение степени растворения винпоцетина из ТД на приборе типа «Вращающаяся корзинка». Навески образцов помещали в корзинку. Среда растворения 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Скорость вращения корзинки – 100 об/мин. Температура опыта $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Для исследования полноты растворения проводили отбор проб через интервалы времени в 5, 10, 15, 30, 45, 60 мин с восполнением среды [13]. Концентрацию винпоцетина в растворах определяли спектрофотометрическим методом. Измеряли оптическую плотность раствора отобранных проб при соответствующей для данного ЛС длине волны 314 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения использовали 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной [13, 199].

Исследование высвобождения циннаризина из ТД. Изучение степени растворения ЛС из ТД проводили в соответствии с ОФС 1.4.2.0014.15 на приборе типа «Вращающаяся корзинка». Среда растворения 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной. Скорость вращения корзинки – 100 об/мин. Температура опыта составила $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Для исследования полноты растворения проводили отбор проб (10 мл) через интервалы времени в 5, 10, 15, 30, 45, 60 мин с восполнением среды. Каждую пробу фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента» и помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объём раствора спиртом 95% до метки и перемешивали.

Измеряли оптическую плотность раствора отобранных проб при длине волны: 253 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали смесь 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной – спирта 95% (2:3).

Исследование высвобождения винпоцетина с поверхности наночастиц.

Количество высвободившегося винпоцетина из наночастиц изучали методом диализа через полупроницаемую целлофановую мембрану (толщина 0,25 мм, размер пор 50 мкм) при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в буферный раствор (pH 6,8). Объем среды растворения 100 мл. Пробы диализата (5 мл) отбирали через каждый ч. Объем среды восполняли тем же растворителем. Для определения содержания винпоцетина использовали спектрофотометрический метод в УФ-области (314 ± 2 нм). Концентрацию веществ в растворах находили по калибровочному графику [58, 79].

Расчет количества винпоцетина (X , %), продиализировавшего за определенный промежуток времени с учетом невозвращенного вещества, проводили по формуле:

$$X_{i(r)} = \frac{C_1 * V_1}{V_2} + C_x \quad (11)$$

где $X_{i(r)}$ – количество винпоцетина, %; C_i – содержание винпоцетина в пробе (5 мл диализата), %; V_1 – объем диализата, мл (100 мл); V_2 – объем диализата, отобранного для анализа, мл (5 мл); C_x – количество винпоцетина, содержащегося в ранее отобранных пробах диализата; i – номер пробы по порядку ее отбора [58, 79].

Количественное определение винпоцетина в микрокапсулах. Методика количественного определения [123]: точную навеску микрокапсул винпоцетина 1,6 г помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 2 мл воды, 30 мл спирта этилового 95% и перемешивали на мешалке в течение 45 мин, доводили объем тем же растворителем до метки, фильтровали через бумажный фильтр. 5 мл полученного фильтрата переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора спиртом этиловым 95% до метки. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 95%. Для определения содержания винпоцетина использовали спектрофотометрический метод в УФ-области (314 ± 2 нм). Содержание винпоцетина в граммах (X) вычисляли по формуле:

$$X = (D_1 \times a_0 \times 1 \times 50 \times 25 \times b) / (D_0 \times a_1 \times 100 \times 50 \times 5) \quad (12),$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО винпоцетина;

a_1 – навеска РСО винпоцетина в граммах;

a_0 – содержание винпоцетина в растворе РСО;

b – навеска микрокапсул, взятая на анализ.

Приготовление РСО винпоцетина. Около 0,025 г (точная навеска) винпоцетина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл спирта 95% спирта и перемешивали на мешалке в течение 45 мин. Доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем раствора спиртом этиловым 95% до метки и перемешивали.

Количественное определение АФМК в микрокапсулах методом капиллярного электрофореза (КЭ). Исследования выполнялись согласно требованиям ОФС.1.2.1.0022.15 «Капиллярный электрофорез» и ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» ГФ XIV. Исследования методом КЭ проводились с использованием системы капиллярного электрофореза Капель 105 (группа компаний Люмэкс, Россия) с жидкостной системой охлаждения капилляра, автосамплером и спектрофотометрическим детектором, охватывающим рабочий диапазон длин волн в области от 190 до 400 нм [179]. Сбор и обработка данных проводилась с использованием системы сбора и обработки хроматографических данных МультиХром, версия 1.52 v, ЗАО «АМПЕРСЕНД», г. Москва, Россия [134].

Приготовление раствора СО. Около 15 мг (точная навеска) АФМК помещали в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяли в 100 мл воды, доводили до метки тем же растворителем и перемешивали (раствор А). Далее 0,5 мл раствора А переносили при помощи микропипетки в пробирку по типу Эппендорф, объемом 1,5 мл, прибавляли также с использованием микропипетки 0,5 мл воды и перемешивали (раствор Б). Полученный раствор центрифугировали 3 мин при 8000 мин⁻¹ и подвергали анализу в указанных условиях [134, 161, 179].

Извлечение АФМК из испытуемых образцов: около 0,1 г (точная навеска) микрокапсул помещали в мерную колбу, вместимостью 100 мл и прибавляли 50 мл воды. Далее колбу с образцом устанавливали на устройство перемешивающее и проводили встряхивание образца в течение 30 мин при 200 мин⁻¹ [179]. По истечении указанного времени объем полученного раствора доводили водой до метки и перемешивали (раствор А). Из раствора А готовили раствор Б по схеме, приведенной для раствора СО АФМК. Полученный раствор Б центрифугировали 3 мин при 8000 мин⁻¹ и подвергали анализу в указанных условиях. Расчет АФМК в микрокапсулах проводили с использованием раствора СО по формуле [179]:

$$X, \% = \frac{S_x \cdot a_0 \cdot W_x^1 \cdot W_x^2 \cdot V_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_x \cdot W_0^1 \cdot W_0^2 \cdot V_x} \quad (13),$$

где:

S_x и S_0 – площади пика АФМК на ЭФГ раствора испытуемого образца и СО, соответственно;

a_x – навеска микрокапсул, г;

a_0 – навеска СО АФМК, г;

W_x^1, W_x^2 и $W_0^1 \cdot W_0^2$ – объемы мерных колб, используемые для разведения извлечения микрокапсул и СО АФМК, соответственно, мл [179];

V_0 и V_x – аликвоты, используемые для разведения извлечения микрокапсул и СО АФМК, соответственно, мл [134, 179];

P – содержание АФМК в СО, % [179].

Приготовление РСО винпоцетина в эксперименте с липосомами. Навеску винпоцетина 12,7 мг растворяли в 50 мл спирта этилового 96%. 2 мл полученного раствора отмеривали в мерную колбу объемом 50 мл и доводили до метки [122, 179].

Приготовление РСО винпоцетина в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной. Навеску винпоцетина 12,0 мг растворяли в 50 мл 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной. Далее отмеривали 2 мл полученного раствора в мерную колбу объемом 50 мл и доводили до метки 0,01 М раствором

кислоты хлористоводородной. Полученный РСО винпоцетина далее использовали для построения калибровочного графика, а также для изучения адсорбции ЛС на липосомах. Оптические плотности растворов винпоцетина с различной концентрацией были измерены при длине волны 314 нм [142].

Определение массовой доли коллоидного раствора липосом. В сушильном шкафу при температуре 80°C высушивали чашку Петри и производили ее взвешивание на аналитических весах Radwag 220/C/2. В чашку Петри помещали коллоидный раствор липосом и взвешивали [122, 180, 181]. Далее чашку Петри с раствором липосом помещали в сушильный шкаф при температуре 80°C и высушивали ее содержимое до постоянной массы. Массовую долю коллоидного раствора липосом определяли по формуле:

$$\omega_{\%} = \frac{m_{\text{сух.}} - m_{\text{пуст.}}}{m_{\text{жидк.}} - m_{\text{пуст.}}} \cdot 100\%, \quad (14)$$

где

$m_{\text{пуст.}}$ – масса пустой чашки Петри, г;

$m_{\text{жидк.}}$ – масса чашки Петри с коллоидным раствором, г;

$m_{\text{сух.}}$ – масса чашки Петри с сухим остатком коллоидного раствора, г [180, 181].

Метод стерилизующей фильтрации везикул с винпоцетином. Свежеприготовленную дисперсию липосом с винпоцетином пропускали через мембранные фильтры с размером пор 0,22 мкм в стерильных условиях.

Изучение характеристик адсорбции винпоцетина на адсорбенте сравнения. Определена равновесная концентрация винпоцетина в дисперсионной среде при различных начальных концентрациях винпоцетина. Отделение дисперсионной среды от коллоидных частиц производилось с использованием колоночной хроматографии. Количественное определение винпоцетина в элюатах производилось методом спектрофотометрии [180]. По рассчитанным величинам адсорбции винпоцетина на частицах золя были определены константы уравнений Фрейндлиха (15) и Ленгмюра (16):

$$A = kC^{1/n} \quad (15)$$

$$A = A_{\infty} \frac{c}{b+c} \quad (16)$$

где

A – величина адсорбции, моль/кг,

C – концентрация адсорбтива, моль/л,

k – константа уравнения Фрейндлиха, моль/кг,

$1/n$ – константа уравнения Фрейндлиха,

A_{∞} – предельная адсорбция, моль/кг,

b – концентрация адсорбтива, при которой достигается половина предельной адсорбции, моль/л [180].

Метод измерения ζ (дзета) – потенциала липосомальной дисперсии. ζ (дзета) – потенциал липосомальной дисперсии определяли методом электрофоретического рассеяния света на приборе Zetasizer Nano ZSP (Malvern Instruments, Великобритания) при угле рассеивания света 15° . В качестве дисперсионной среды использована деионизированная вода, прошедшая процедуру дегазирования под вакуумом (75 кПа). В стеклянную кювету помещали 100 мкл исследуемого образца и добавляли деионизированную воду до 1 мл. Расчеты значений дзета – потенциала и мобильности частиц производились автоматически, с помощью программы Particle Solutions v. 2.5.

Определение величины адсорбции винпоцетина липосомами. Использованы диализные пробирки Easy Dial–L с полупроницаемой мембраной с характеристикой пропускания 14 кДа. Проведен основной опыт (диализатор А), в котором наблюдалась адсорбция, опыт сравнения (диализатор Б), в котором происходил диализ, но отсутствовали липосомы и опыт для измерения содержания свободного лецитина в дисперсионной среде (диализатор В) [122, 180]. В диализатор А помещали 12 мл раствора липосом и диализную пробирку. В диализную пробирку помещали 3 мл раствора винпоцетина с концентрацией C_0 . В диализатор Б помещали 12 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и диализную пробирку. В диализную пробирку помещали 3 мл раствора винпоцетина с концентрацией C_0 . В диализатор В помещали 12 мл раствора липосом и диализную пробирку. В диализную пробирку помещали 3 мл 0,01 М раствора

кислоты хлористоводородной. Диализ проводили в термостате при температуре 37 °С в течение 12 ч. После этого измеряли оптическую плотность при длине волны 313 нм растворов из диализных пробирок в диализаторах А, Б и В (D_A , D_B и D_V соответственно). Для определения концентрации винпоцетина в диализной пробирке А использовалась разница оптических плотностей $D = D_A - D_B$ [122, 180].

Молярную концентрацию винпоцетина рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{D}{E_{1\text{см}}^{1\text{моль/л}} \cdot l}, \quad (17)$$

где

$E_{1\text{см}}^{1\text{моль/л}}$ – коэффициент молярного поглощения винпоцетина, $\text{M}^{-1} \text{см}^{-1}$;

D – оптическая плотность;

l – толщина кюветы, см [180].

По данной формулы определяли концентрацию винпоцетина в диализной пробирке А (основной опыт) и Б (опыт сравнения). Для данных концентраций были введены обозначения C_A и C_B соответственно.

Величину адсорбции винпоцетина определяли по формуле:

$$A = \frac{(C_B - C_A)V}{m \cdot 1000}, \quad (18)$$

где

A – величина адсорбции винпоцетина липосомами, моль/кг;

C_A и C_B – равновесные концентрации винпоцетина в диализных пробирках для основного опыта и опыта сравнения, моль/л;

V – суммарный объем жидкости в диализаторе, мл;

m – масса липосом в диализаторе, кг [180].

Массу липосом в диализаторе определяли по формуле:

$$m = \frac{\omega_{\%} \cdot V_{\text{лип.}}}{100000}, \quad (19)$$

где

$\omega_{\%}$ – массовая доля коллоидного раствора липосом, %;

$V_{\text{лип.}}$ – объем раствора липосом, помещенный в диализатор, мл;

m – масса липосом, кг.

С целью повышения количества адсорбируемого винпоцетина объем липосом был увеличен до 12 мл. При этом раствор липосом помещался непосредственно в диализатор, а в диализную пробирку помещалось 2 мл раствора винпоцетина (диализатор А). Раствор винпоцетина для данного опыта готовился путем смешивания раствора РСО винпоцетина и 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной 1:1 (раствор А). Во второй диализатор (диализатор Б) помещалось 12 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и диализная пробирка. В диализную пробирку отмеривали 2 мл раствора А. В третий диализатор (диализатор В) отмеривали 12 мл раствора липосом и помещали диализную пробирку, в которую в свою очередь помещали 2 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Далее проводился диализ в термостате при температуре 37°C в течение 12 ч. [122].

Для проведения исследования влияния концентрации винпоцетина на процесс адсорбции винпоцетина на липосомах было подготовлено 7 диализаторов. В диализаторы 1 – 5 были помещены растворы РСО 1 – 5 из таблицы 6.10 объемом по 12 мл. В диализатор 6 так же было помещено 12 мл раствора 5. В диализатор 7 помещали 12 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Далее во все диализаторы помещали диализные пробирки Easy Dial-L с полупроницаемой мембраной с характеристикой пропускания 14 кДа. В диализные пробирки диализаторов 1 – 5 и 7 помещали по 2 мл раствора липосом. В диализатор 6 помещали 2 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Проводили диализ в термостате при температуре 37°C в течение 12 ч. Растворы в диализаторах 3–6 перед измерением оптической плотности были разбавлены 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной [122].

Изучение характеристик адсорбции винпоцетина на адсорбенте сравнения. В качестве адсорбента сравнения был использован золь гидроксида железа (III) полученный методом химической реакции. Для определения характеристик адсорбции винпоцетина на коллоидных частицах золя гидроксида железа (III) определялась равновесная концентрация винпоцетина в дисперсионной

среде при различных начальных концентрациях винпоцетина. Отделение дисперсионной среды от коллоидных частиц производилось с использованием колоночной хроматографии. Количественное определение винпоцетина в элюатах производилось методом спектрофотометрии. По рассчитанным величинам адсорбции винпоцетина на частицах золя были определены константы уравнений Фрейндлиха (15) и Ленгмюра (16) [122].

Приготовление раствора циннаризина при получении липосом. Раствор А. Точную навеску циннаризина (0,0506 г) растворяли в 20 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в мерной колбе объемом 100 мл и доводили тем же растворителем до метки [181].

Раствор Б. 1,0 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивали.

Раствор В. 5 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивали [181].

Определение величины адсорбции циннаризина с липосомами. Выбор максимума оптической плотности, используемого для количественного определения циннаризина, был сделан исходя из возможного влияния свободного лецитина дисперсионной среды липосом, способного проникать через полупроницаемую мембрану при равновесном диализе [168]. Для этого был произведен тестовый диализ, при котором в диализную пробирку помещали 0,6 мл раствора липосом, а в диализатор помещали 0,18 мл 0,1 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Диализ проводили в течение 24 ч при температуре 40°C. После этого измеряли ультрафиолетовый спектр поглощения раствора в диализаторе. При длине волны 252 нм наблюдается меньшее светопоглощение свободного лецитина, проникающего через диализную мембрану. С целью определения линейности применяемой методики спектрофотометрического анализа количественного содержания циннаризина в среде 0,1 М раствора кислоты

хлористоводородной измерены оптические плотности серии растворов циннаризина различной концентрации, и построен калибровочный график в диапазоне концентраций и оптических плотностей, необходимых для проводимого исследования при длинах волны 226 нм и 252 нм.

Коллоидные растворы липосом помещались в пробирки в объёме 0,3 мл с использованием пипеточного дозатора Termo Scientific ДПОП–1–100–1000. По 0,3 мл раствора циннаризина в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной дозировали в данные пробирки. В пробирки помещались диализные пробирки GeBAflex Mini 250 мкл (Scienova, Германия) с диаметром пор мембраны 6–8 кДа. В диализные пробирки помещали 0,18 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной с использованием пипеточного дозатора. В диализатор сравнения вместо 0,3 мл раствора циннаризина дозировали 0,3 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. Далее диализаторы выдерживались в термостате при температуре 40°C в течение 24 ч. После этого 0,1 мл раствора из диализной пробирки смешивались с 2,2 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. Далее производилось измерение оптической плотности полученных растворов при длине волны 252 нм.

Определение степени включения циннаризина в липосомы из СЛ.

Коллоидные растворы липосом с различной концентрацией циннаризина помещались в пробирки в объёме 0,6 мл с использованием пипеточного дозатора Termo Scientific ДПОП–1–100–1000. В пробирки помещались диализные пробирки GeBAflex Mini 250 мкл (Scienova, Германия) с диаметром пор мембраны 6–8 кДа. В диализные пробирки помещали 0,18 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной с использованием пипеточного дозатора. Диализаторы помещались в термостат при температуре 40°C на 24 ч. После этого объёмы растворов 0,1 мл из диализных пробирок смешивались с 2,5 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. Далее производилось измерение оптической плотности полученных растворов при длине волны 252 нм. Для сравнения с предыдущей методикой (адсорбция циннаризина) был проведён эксперимент с

включением циннаризина в липосомы для одной концентрации циннаризина (раствор А) [181].

ИК–спектроскопия. Исследования методами ИК–спектроскопии проводили с использованием приставки для измерения поглощения/пропускания тонкопленочных образцов к ИК–Фурье–спектрометру VERTEX 70.

Фотолюминесцентная спектроскопия образцов пористого кремния. Измерения спектров люминесценции проводили на автоматическом спектрально–люминесцентном комплексе с монохроматором МДР–4 (Россия). Для возбуждения был использован лазер с длиной волны излучения 437 нм [58, 79].

ДСК. Исследования образцов ТД проводились на приборе синхронного термического анализа модели STA 449 F3 (NETZSCH (Нетч), Германия) при следующих режимах: давление –атмосферное, максимальная температура 588 К, скорость изменения температуры 5 К/мин. Опыты проводились в алюминиевых тиглях с общей массой навески 12 мг [199].

Рентгеновская дифракция образцов ТД. Анализ проводили на аппарате ДРОН–4 С.–Петербургского производственного объединения "Буревестник" (Россия) при условиях: излучение $\text{Cu K}\alpha$; режим работы: $U=30$ кВ, $I=25$ мА; режим сканирования по программе EXPRESS: шаг 0,05 град/2 θ , съемка без вращения; время набора импульсов – 5 сек.; наполнитель при изготовлении образцов – приборное масло [199].

pH–метрия водных растворов нанопорошков кремния. Было исследовано влияние добавления порошков на pH дистиллированной воды с сопротивлением 0.35 МОм см. Потенциометрические измерения выполняли с использованием жидкостного анализатора «Эксперт–001–3(0.1)». Относительная погрешность прибора для измерения pH составляет 2.5%. Для контроля pH растворов использовали стеклянный электрод марки «ЭЛС–43–07». В качестве электрода сравнения применяли хлор–серебряный электрод марки «ЭВС–1М3.1». Между измерениями электроды промывали в течение 30 с водой очищенной [79].

Определение удельной поверхности образцов пористого кремния. Для оценки величины удельной поверхности используется явление физической адсорбции инертного газа на исследуемом образце. Измерение проводили при четырех различных относительных парциальных давлениях газа–адсорбата. Для расчетов удельной поверхности использована теория Брунауэра, Эммета, Теллера [58, 78, 79]. В процессе получения порошков пористый слой образцов механически удалялся с последующей обработкой УЗ.

Исследование влияния раствора винпоцетина и суспензии из микрокапсул с винпоцетином на динамику изменения объемной скорости мозгового кровообращения (ОСМК) в норме у лабораторных животных. Исследование мозгового кровотока при введении раствора винпоцетина и суспензии из микрокапсул с винпоцетином проводилась на белых крысах (самцах), массой 280,0–320,0 г, прошедших 2–х недельный карантин. Животные содержались в стационарных условиях вивария, получали стандартный корм и воду без ограничения. Эксперименты проведены на 18 белых крысах серии Wistar. ОСМК регистрировали методом водородного клиренса. Изменения динамики ОСМК проводили с помощью платинового электрода в стоке венозных синусов. Электродом сравнения служил хлорсеребряный электрод, помещенный на заднюю лапку животного.

В качестве индифферентного газа использовали индифферентный газ – водород – полученный с помощью генератора водорода. Животным под наркозом хлоралгидрат (300 мг/кг) делали разрез в области трахеи, в которую вставляли трахеотомическую трубочку. При пропускании через трубочку порции водорода (на 2–3 вдоха) получали кривую на ленте самописца и рассчитывали кривую по периоду полувыведения водорода, что показывало скорость мозгового кровотока. Метод основан на регистрации скорости вымывания предварительно введенного водорода из мозговой ткани и позволяет определить ОСМК. Принципы метода были основаны и разработаны И.Т. Демченко. В дальнейшем метод модифицирован профессором Пятигорского государственного фармацевтического

института М.Д. Гаевым [117]. Положительными сторонами метода является отсутствие травматичности сосудов мозга, стабильности показателей, индифферентность используемого газа. Результаты оценивались по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом и рассчитывались по формуле:

$$\text{ОСМК} = 0,693 \times 100 / 1/2T \quad (20),$$

где $1/2T$ – период полувыведения водорода.

Полученные в результате экспериментов данные обрабатывали статистически.

Сравнительное экспериментальное исследование влияния микрокапсулированной формы АФМК и таблетированной формы на уровень тревожности у крыс в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт». Эксперименты выполнены на 21 белой беспородной крысе самцах и самках массой 180–200, содержащихся в стандартных условиях вивария при естественном светотемновом режиме и свободном доступе к воде и полнорационному гранулированному корму. Животные были разделены на 3 группы по 7 животных в каждой в следующем соотношении в каждой группе: 5 самцов и 2 самки, что удовлетворяет требованиям проведения исследований на животных разного пола.

Транквилизирующие свойства микрокапсул АФМК изучали на модели ассоциативного обучения, основанной на выработке условного рефлекса поиска пищевого подкрепления в восьмилучевом радиальном лабиринте – установке, которая состояла из центральной камеры от которой отходят радиальные лучи–дорожки с углублениями для кормушек. Лучи были пронумерованы по часовой стрелке с 1 по 8. Вся установка располагалась на высоте 40 см от поверхности пола. Животных подвергали режиму пищевой депривации, при котором пища была доступна ежедневно только в течение 1 ч. в строго определенное время. Животных доводили до 85% исходной массы путем ограничения пищевой диеты со свободным доступом к воде длительностью 14 дней [213].

На первом этапе исследования животных, подвергавшихся пищевой депривации, помещали на платформу выбора в центре лабиринта и позволяли исследовать его в течение 15 мин., а затем предлагали дневной рацион пищи. В течение следующих 2-х дней в лучах №2, №4, №6 и №8 находилось пищевое подкрепление. В результате тренировки крысы приучались, используя внешние ориентиры, находить пищу в пищевых кормушках, расположенных в конце рукавов.

На втором этапе исследования изучали влияние исследуемых веществ на сохранение ранее сформированного условного рефлекса в тесте с использованием радиального лабиринта.

Регистрировали число попыток (заходов в лучи) до того момента, как крыса заходила во все рукава-ответвления, в кормушках которых находились пищевые шарики, число ошибок рабочей памяти (лучи, в которых подкрепление уже съедено), число ошибок референтной памяти (неподкрепленные лучи), количество последовательно посещенных подкрепленных рукавов. В течение одного экспериментального дня животному позволяли произвести 8 попыток для того чтобы найти пищу в «рукавах» радиального лабиринта, после чего его вынимали из установки. Исследование прекращали, если крыса делала четыре удачных попытки подряд и находила пищу, либо если в течение 10 мин. крыса пищу не находила [57].

Животные были разделены на 3 группы. Животные интактной группы получали перорально воду очищенную в объеме 1 мл. Животным контрольной группы вводили в желудок с помощью атравматичного желудочного зонда порошок таблеток фенибута в виде 1% крахмальной слизи в дозе 25 мг/кг ежедневно в течение 5 дней. Животным опытной группы вводили микрокапсулы интрагастрально с помощью атравматичного металлического зонда в виде 1% крахмальной слизи в дозе 25 мг/кг ежедневно. Дозы вещества рассчитывали с учетом массы животного. Введение исследуемых веществ осуществляли

ежедневно 1 раз в день на протяжении 5 дней в утренние часы до основного кормления.

Тестирование проводили через 1 час после последнего введения исследуемых веществ каждый день на протяжении последующих 5 дней.

Для статистической обработки результатов исследования использовали критерий Ньюмена–Кейлса для непараметрических данных. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 [57].

Изучение влияния микрокапсулированной формы АФМК с оболочкой АН в сравнении с таблетированной формой на двигательную и эмоциональную активность крыс в тесте «Эвристические решения». Использовали экспериментальную модель поиска животными решения задачи по спасению из эмоционально–физической экстремальной ситуации.

Моделированию эмоционально–физической стрессовой ситуации достигали помещением животных в стеклянный цилиндр (диаметр 24 см, высота 42 см), заполненный до уровня 15,0 см от дна (что исключает возможность контакта конечностей животного с дном цилиндра и избегания таким образом стрессовой ситуации по необходимости плавания в холодной воде) отстоянной водой температурой 11° С, над поверхностью которой были размещены предлагаемые средства спасения – рейка и веревка. Рейка одним концом упиралась в дно цилиндра под углом 60°, а противоположным фиксировалась на его краю к выходной площадке. Выходная площадка прикрыта смонтированным на ней навесом, что имитирует «нору». Веревка одним концом привязывалась к центру крестовины из реек, помещенной сверху на цилиндр, другой конец веревки свободно свисал над поверхностью воды, заполняющей цилиндр. Перед помещением каждого животного в цилиндр температура воды контролировалась при помощи термометра. Для поддержания постоянной температуры воды стеклянный цилиндр помещали в лоток с камерой для хладоэлемента [214].

Подопытное животное помещали в цилиндр с водой и осуществляли наблюдение, регистрируя с помощью секундомера время решения и выполнения задачи покинуть цилиндр. Общее время наблюдения за каждым животным составляло 120 сек. Если по прошествии 120 секунд животное не выполняло задачу по спасению (т.е. не выбрало средство спасения и продолжает плавать, либо начинает тонуть) или не выбралось на площадку, расположенную над цилиндром с водой, животное извлекали из цилиндра и учитывали данный результат как невыполнение задачи. Количество животных, не выполнивших задачу, вычитали из общего количества животных в группе, получая количество животных, успешно выполнивших задачу.

Критериями оценки эмоционально–поведенческих и двигательных реакций крыс являлись:

– время нахождения решения задачи (ВНР, с) – время от момента погружения в воду до момента выбора средства спасения (рейка или веревка). Характеризует эмоциональный статус и функции высшей нервной деятельности испытуемого животного;

– время выполнения решения задачи (ВВР, с) – время от момента выбора средства спасения до выхода на площадку, расположенную над цилиндром с водой. Характеризует преимущественно двигательный статус, в том числе мышечный тонус;

– вероятность решения животными задачи (ВРЗ, %) – количество животных, успешно выполнивших задачу по отношению к общему количеству животных в группе, вычисляют по формуле:

$$ВРЗ = \frac{n \times 100\%}{N} \quad (21),$$

где ВРЗ – вероятность решения задачи в процентах, n – количество животных в группе, успешно выполнивших задачу, N – общее количество животных в группе, подвергнутых эксперименту.

Тестирование проводили до начала введения исследуемых веществ (исходно) и вычисляли среднее значение. Повторное тестирование проводили через 1 час после последнего введения исследуемых веществ [57].

Статистическая обработка результатов исследований. Статистическую обработку полученных результатов ($p=95\%$) проводили с помощью программ Stat Soft Statistica 6.0 Microsoft Excel с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата и определением ошибки единичного определения по методике ГФ IV изд.

ГЛАВА 3. НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕТОДОЛОГИИ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

3.1 Совершенствование методологии фармацевтической разработки

Целью фармацевтической разработки является проектирование качественного ЛП и его процесса производства в целях постоянного получения требуемых функциональных характеристик [15].

Важными факторами, определяющими свойства и характер поведения ЛФ, являются внутримолекулярные и межмолекулярные взаимодействия. Распределение электронной плотности в молекулах, их колебательные режимы, конформационная подвижность определяют растворимость компонентов ЛФ друг в друге, их агрегатные состояния, адсорбционную способность, возможность самоорганизации молекул в сложные надмолекулярные структуры (мицеллы, липосомы). Таким образом, физико-химические свойства отдельных молекул влияют на фазовый состав ЛФ. Однако, учитывая сложный химический и фазовый состав ЛП, экспериментальное изучение связи между физическими процессами, происходящими с участием молекул непосредственно в ЛФ при её взаимодействии с организмом человека, оказывается затруднительным. Экспериментальные данные не всегда позволяют однозначно интерпретировать поведение молекул и сделать выводы, позволяющие выбрать оптимальную технологию производства ЛП. Применение компьютерного моделирования молекулярных систем позволяет взглянуть на физико-химические процессы, происходящие в ЛФ с точки зрения физики квантовых систем. В ряде случаев моделирование межмолекулярного взаимодействия в ЛФ позволяет с высокой точностью определять свойства молекулярных систем, экспериментальное определение которых затруднительно и аналогичной точности достигнуть не позволяет. Среди таких свойств энергии электронов распределение электрического заряда в молекулах, энергии межмолекулярных взаимодействий, скорости движения отдельных атомов или

функциональных групп, геометрические свойства элементов молекулярной системы. Например, моделирование МД растворов позволяет предсказать строение сольватной оболочки для вещества, которое ещё не синтезировано или имеется в количестве недостаточном для проведения экспериментальных исследований.

Предлагаемое нами совершенствование методологии фармацевтической разработки ЛП: включение в схему разработки ЛП ноотропного действия принципиально нового блока, представляющего собой компьютерное моделирование молекулярных систем, что позволяет снизить риски на всех стадиях создания ЛФ, показать наиболее вероятные пути продолжения исследований для получения ЛП с учетом целевого профиля качества готового продукта.

Методологическая схема создания ЛП на основе БКС имеет неоспоримые преимущества за счет фармацевтической разработки с набором свойств растворимости, проницаемости. Стратегии разработки оптимальных ЛП на основе данных БКС могут привести к минимальному дизайну для более высокой эффективности и более низкой стоимости продукта.

Применение разработанного подхода при разработке ЛП позволит предсказать:

1. наиболее стабильные структуры межмолекулярных комплексов в ЛФ;
2. термодинамическую устойчивость межмолекулярных комплексов или сродство между молекулами;
3. сродство полимерных компонентов оболочки микрокапсул к ФС и степень высвобождения ФС из нее;
4. параметры адсорбции и десорбции ФС на поверхности кремния и оксида кремния на основе термодинамических характеристик связывания ФС с их поверхностью;
5. условия сборки липосомы из фосфолипидов СЛ в присутствии ФС методом МД, размер и форму липосом, а также распределение ЛС между внутренней полостью липосомы, фосфолипидной мембраной и дисперсионной средой;

6. распределение ФС [124] между полостью и мембраной липосомы, плоской клеточной мембраной эндотелиоцита и внутриклеточной средой;
7. параметры высвобождения ЛС в среду растворения;
8. оптимальное соотношение ЛС и полимера-носителя в ТД.

Образование нековалентных и ковалентных комплексов молекул с межфазными поверхностями различной химической структуры лежит в основе процессов адсорбции, смачивания, адгезии, поверхностного натяжения. Данные физико-химические явления являются определяющими для свойств ЛФ, а также имеют важное биологическое значение.

Основа предлагаемой методологии позволила нам разработать дизайн исследования, представленный на рисунке 4. Выделение компьютерного моделирования как отдельного блока в стандартной схеме методов создания ЛП позволит выбрать оптимальный способ получения ЛС с учетом целевого профиля качества готового продукта. Исследуемые в работе ФС (АФМК; винпоцетин, циннаризин) относятся к 1 и 4 классу согласно БКС. ФС 1 класса по БКС с высокой растворимостью и высокой проницаемостью, быстро высвобождаются из ЛФ и абсорбируются. При введении таких ЛС вероятность достижения пиковых концентраций в биожидкостях, превышающих терапевтические и отвечающих за наличие побочных эффектов, высока. Поэтому ЛФ, призванная обеспечивать терапевтическую эффективность и безопасность ЛП, должна демонстрировать сглаженный, пролонгированный профиль высвобождения.



Рисунок 4 – Методология дизайна фармацевтической разработки

В первую очередь при разработке ЛФ для этих ФС целесообразно применение технологий, обеспечивающих замедление высвобождения. В диссертационной работе проведены исследования по разработке микрокапсул АФМК пролонгированного действия с последующим заключением в капсулы. ФС 4 класса по БКС с низкой растворимостью и низкой проницаемостью, с одной стороны, представляют проблемы из-за низкой биодоступности при пероральном пути введения, но с другой – чрезвычайно актуальны для медикаментозной терапии из-за высокой эффективности [46]. Для создания ЛФ указанных ФС рекомендовано использовать комбинацию подходов, применяемых для класса II и III [15].

Методологическая схема компьютерного моделирования как элемента фармацевтической разработки ЛП на основе БКС представлена на рисунке 5.



Рисунок 5 – Методологическая схема компьютерного моделирования как элемента фармацевтической разработки ЛП на основе БКС

3.2 Методологические подходы к дизайну разработки состава лекарственных средств с применением компьютерного моделирования

Одна из стратегий разработки систем доставки ЛС с целью усовершенствования специфичной для каждого заболевания направленности действия ЛС является контроль за скоростью высвобождения действующего вещества. На рисунке 6 представлена разработанная в ходе проведения исследований схема методики вычислительной оценки эффективности высвобождения действующих веществ из ЛФ.

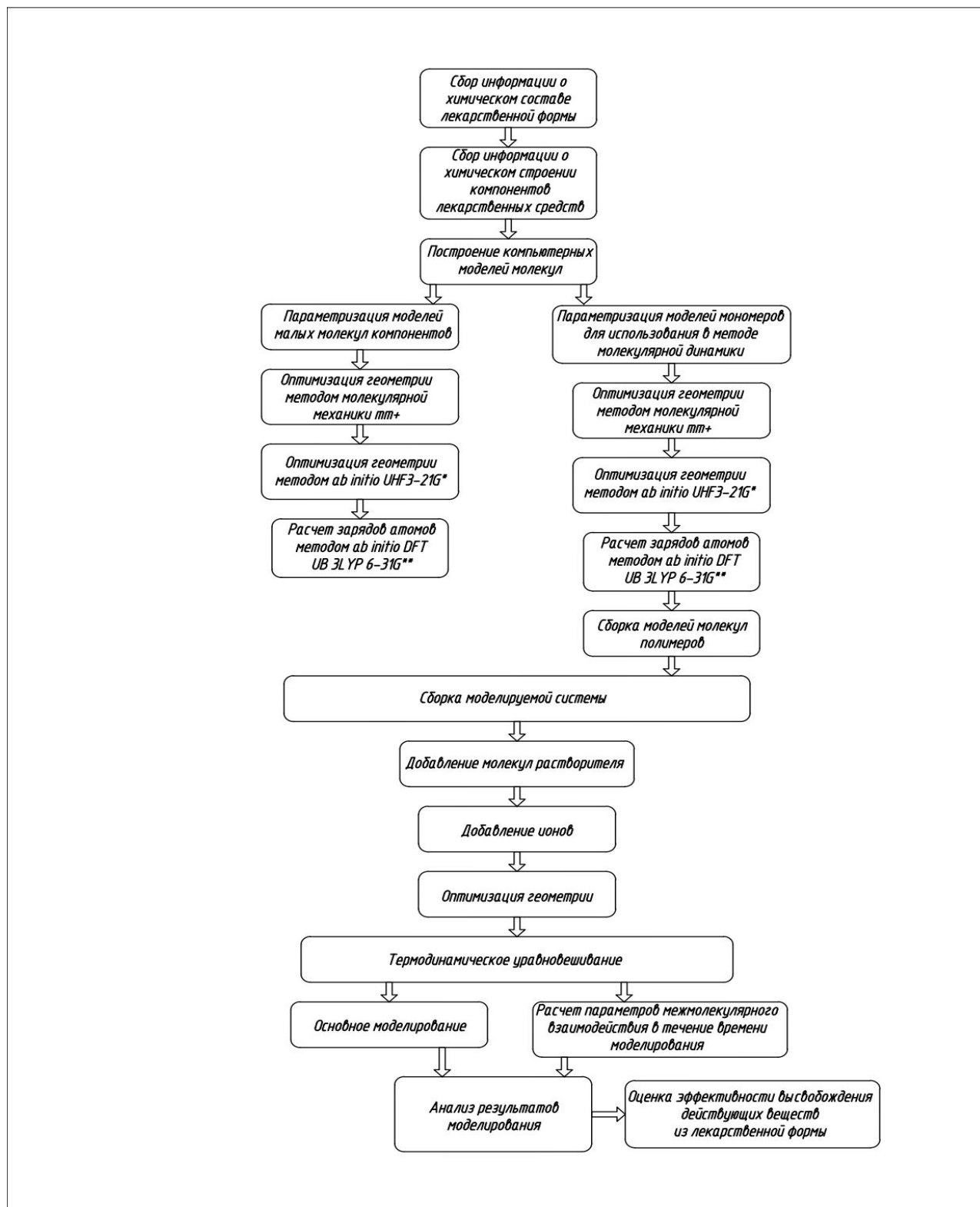


Рисунок 6 – Схема методики вычислительной оценки эффективности высвобождения действующих веществ из систем доставки

Сбор информации о химическом составе ЛФ. В качестве исходных данных для моделирования процесса высвобождения действующих веществ из ЛФ

используется её количественный химический состав, а также информация о лекарственной форме как о дисперсной системе, включая размеры и форму частиц дисперсной фазы, применяемые способы стабилизации.

Сбор информации о химическом строении компонентов ЛФ. Исходными данными для построения моделей молекул компонентов ЛФ являются подробные химические формулы веществ, входящих в состав ЛП с указанием данных о различных видах изомерии (стерео-, цис-транс-), а также длинах полимерных цепей.

Построение компьютерных моделей молекул. Построение компьютерных моделей молекул производили в редакторе трёхмерных химических структур (например, HyperChem [392]) с точным указанием типов химических связей и элементов. Также при построении модели молекулы производили поиск наиболее стабильной конформации.

Параметризация моделей молекул. При оптимизации геометрии молекул, а также при моделировании МД важную роль играют эмпирические константы, применяемые при расчёте потенциальной энергии и сил, действующих на атомы. Данные константы зависят от типов атомов и их окружения, а также от типов химических связей. При проведении процедуры параметризации определяли оптимальные константы исходя из данных о химической структуре с использованием базы данных химических фрагментов [83, 395], либо на основе данных колебательного анализа [390].

Оптимизация геометрии. Оптимизация геометрии - это процедура поиска локального минимума потенциальной энергии молекулы или системы молекул. При оптимизации геометрии определяли структуру одного из конформеров - наиболее близкого по структуре к исходной геометрии молекулы до оптимизации.

Расчёт зарядов атомов. Электрические заряды атомов играют важную роль при расчёте потенциальной энергии молекулы и сил, действующих на атомы. Таким образом заряды существенным образом определяют результаты оптимизации геометрии и траекторию движения молекулярной системы при

моделировании МД. Заряды атомов оказывают влияние на растворимость и адсорбционную способность веществ. Точный расчёт зарядов атомов необходим для реалистичного описания поведения молекул веществ в ЛФ. Заряды атомов рассчитывали квантово-химическими методами, т.к. они позволяют достичь приемлемой точности [398].

Сборка моделей молекул полимеров. Для таких крупных молекул, как полимеры, состоящих из тысяч и десятков тысяч атомов, квантово-химический расчёт не представляется возможным по причине чрезмерно высокой вычислительной сложности. В данном случае применяли параметризацию и расчёт зарядов атомов для молекул мономеров с последующей сборкой уже параметризованных фрагментов в полимерную цепь.

Сборка моделируемой системы. На данном этапе модели молекул компонентов ЛФ в необходимом количестве исходя из химического состава ЛФ располагаются в области моделирования. При этом отдельно формируются фазы системы. После этого фазы совмещали в общей модели.

Добавление молекул растворителя. После того, как молекулы компонентов фазы моделируемой системы расположены в пространстве свободные области системы заполняли молекулами растворителя.

Добавление ионов. Т.к. некоторые компоненты моделируемой системы могут иметь не нулевой электрический заряд, для его нейтрализации в систему добавляли ионы с противоположным знаком заряда.

Термодинамическое уравнивание. После того как произведена сборка системы, а также выполнена оптимизация геометрии методом молекулярной механики начинается этап моделирования МД. Однако, прежде чем приступить к основному этапу моделирования МД, необходимо произвести уравнивание системы. Для этого производили моделирование МД с уменьшенным шагом по времени, т.к. система может быть нестабильна. В процессе уравнивания температура и давление в системе стабилизировали, снимали значительные

механические напряжения. После уравнивания система готова к основному этапу моделирования МД с целью проведения исследования.

Основное моделирование. На данном этапе происходит длительное моделирование в течение десятков и даже сотен наносекунд с максимально допустимым шагом (1-2 фс). Траектория молекулярной системы при этом записывается в файл. После этого либо непосредственно во время моделирования производили анализ межмолекулярного взаимодействия.

Расчёт параметров межмолекулярного взаимодействия в течение времени моделирования. На основе данных молекулярной траектории производили анализ межмолекулярного взаимодействия в исследуемой системе. При этом рассчитывали энергии электростатического, ван-дер-ваальсова взаимодействий и водородных связей между молекулами либо химическими группами разного сорта, а также между однородными молекулами или группами. В аналогичном порядке рассчитывали расстояния между центрами масс или геометрическими центрами молекул, либо отдельных химических групп. Полученные результаты записывали в соответствующие файлы для последующего анализа.

Анализ результатов моделирования. По данным о межмолекулярном взаимодействии определяли концентрации веществ в отдельных фазах, а также поверхностные концентрации (величина адсорбции) [270] в зависимости от времени.

Оценка эффективности высвобождения действующих веществ из ЛФ. По результатам анализа моделирования МД строили кривые высвобождения веществ из комплекса с носителем в ЛФ и определяли степень высвобождения действующего вещества. Полученные данные были использованы для сравнения между собой ЛФ различного состава и структуры, а также с результатами эксперимента.

При выполнении диссертационных исследований разработан алгоритм дизайна проведения компьютерного моделирования при разработке состава липосом, микрокапсул, наночастиц на основе пористого кремния и ТД (рисунок 7).



Рисунок 7 – Алгоритм дизайна проведения компьютерного моделирования при разработке состава микрокапсул, липосом, наночастиц на основе пористого кремния, ТД

Для построенных моделей молекул была произведена оптимизация геометрии методом молекулярной механики mm+. После этого оптимизация геометрии производилась с использованием метода *ab initio* (UHF 3–21G*). Далее осуществлялся расчет зарядов атомов методом *ab initio* (DFT UB3LYP 6–31G*). Сборка и моделирование МД исследуемых систем осуществлялась в программе Биоэврика. Системы помещались в прямоугольные граничные условия и производилась оптимизация их геометрии методом молекулярной механики (Amber94). После этого устанавливались прямоугольные периодические граничные условия и дополнительно производилась оптимизация геометрии. Моделирование МД осуществлялось методом молекулярной механики в силовом поле Amber94 с шагом 1 фс. Ван-дер-ваальсово и электростатическое взаимодействия рассчитывались для межатомных расстояний менее 2 нм. В процессе моделирования использовались прямоугольные периодические граничные условия. Для поддержания постоянной температуры применялся термостат Берендсена (STO–3G) в программе Orca 4.0. В результате были определены электронные энергии выделенных состояний.

На основании проведенных исследований предложена методологическая схема оценки разработанных алгоритмов совершенствования разработки ЛП (рисунок 8). Методологическая схема явилась результатом обобщения, структурирования этапов выполнения настоящего диссертационного исследования.

1. Компьютерное моделирование. Проведение компьютерного моделирования, предполагающее моделирование МД систем, квантово-химический расчет свободной энергии. С использованием компьютерного моделирования производится:

- расчет средней доли молекул ЛС, не связанных с полимером (микрокапсулы), носителем (ТД);
- средней длительности связывания ЛС с адсорбентом и энергии активации перехода ЛС в среду растворения с поверхности адсорбента (наночастицы пористого кремния);



Рисунок 8 – Методологическая схема оценки разработанных алгоритмов совершенствования разработки ЛП

- количество молекул ЛС на поверхности липосомы.

После анализа информации принимается предварительное решение о выборе материала оболочки микрокапсул, адсорбента, полимера-носителя.

2. Технологические исследования. Проведение экспериментальных исследований, предполагающие:

- расчет высвобождения ЛС из модельных образцов микрокапсул;
- расчет высвобождения ЛС из модельных образцов ТД;
- расчет высвобождения ЛС с поверхности наночастиц;
- построение изотерм Фрейндлиха и Ленгмюра при изучении липосомальных форм.

3. Оценка соответствия результатов теоретического и экспериментального исследований с целью определения значений характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющих получать ЛС с заданными биофармацевтическими характеристиками. Предлагаемая схема показывает, что разработка ЛП – это слаженная работа специалистов разного профиля. Предлагаемый алгоритм совершенствования разработки ЛП и предлагаемые нами новые подходы в разработке ЛП могут быть применены или взяты за основу в разработке ЛП различного фармакологического действия.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

1. Методология разработки современных ЛП, основанная на тщательном планировании технологических исследований и исследовании биофармацевтических характеристик и предполагающая квалифицированную интерпретацию полученных результатов может быть усовершенствована за счет использования инструментария компьютерного моделирования.
2. Впервые в фармацевтической отрасли разработана методология проведения компьютерного моделирования для изучения и создания таких форм как микрокапсулы, липосомы, наночастицы и ТД.
3. Предложены методологические подходы к оценке соответствия результатов теоретического и экспериментального исследований, критерием которого является количественное согласие теоретических исследований с экспериментальными данными.

ГЛАВА 4. РЕАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ КАПСУЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С МИКРОКАПСУЛАМИ

4.1 Компьютерное моделирование процесса высвобождения аминофенилмасляной кислоты из оболочек микрокапсул

Актуальным направлением является разработка систем доставки с контролируемым высвобождением АФМК, позволяющей не только сократить кратность приема ЛП и повысить комплаентность пациентов, но и повысить профиль безопасности ЛП. Применение пролонгированных ЛФ позволит уменьшить частоту развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, что особенно важно для пациентов, если учесть полисистемность проявлений тревоги.

Компьютерное моделирование процесса высвобождения АФМК из оболочек микрокапсул проводили согласно разработанной схеме (рисунок 4). Экспериментальное исследование высвобождения ФС из ЛФ позволяет подобрать компоненты и оптимизировать технологию производства ЛП. Применение методов молекулярного моделирования для изучения высвобождения ФС из микрокапсул позволит исследовать данный процесс в масштабе нанометров и десятков нс, создать базу для планирования эксперимента, позволяет более корректно интерпретировать экспериментальные данные. Применение для моделирования метода МД позволит исследовать поведение материала ЛФ и ФС в различных средах. Анализ полученных результатов позволит провести сравнительный анализ эффективности высвобождения АФМК, винпоцетина из микрокапсул с различным химическим составом в различные жидкие среды.

Применяя классические метод молекулярного моделирования, решение поставленной задачи мы осуществили на примере получения микрокапсул АФМК с оболочками АН, АН-хитозан, желатин.

Для моделирования высвобождения АФМК из полимерных носителей был использован метод МД в силовом поле GROMOS 54a7 с использованием

программы Gromacs 2019 [248]. Модели молекул компонентов моделируемых систем были построены с помощью программы Hyper Chem 8.0.1, а также получены из базы данных rcsb.org (коллаген). Параметризация моделей производилась с помощью интернет-сервиса Automated Topology Builder (АТВ) (<http://atb.uq.edu.au/>) [221]. Для построения моделей молекул полимеров использована программа Assemble! [240].

Сборка моделируемых систем производилась с использованием программы Gromacs 2019. В состав моделируемой системы были включены молекулы АФМК в форме цвиттер-иона, либо его катионы (рисунок 2), молекулы АН длиной 240 мономеров с М. м. 42,0 кДа, молекулы АК длиной 240 мономеров с М. м. 42,3 кДа, молекулы хитозана длиной 240 мономеров с М. м. 38,7 кДа, молекулы хитозана-катиона длиной 240 мономеров с М. м. 38,9 кДа, фрагменты молекулы коллагена при рН 6,8 длиной 21 аминокислотный остаток с М. м. 2,0 кДа и при рН 2,0 длиной 21 аминокислотный остаток с М. м. 2,0 кДа [384], а также ионы Na^+ и Cl^- .

Для изучения высвобождения АФМК из микрокапсул были построены модели сплавов исследуемого АФМК с АН, АК, коллагеном, смесью АН с хитозаном и АК с хитозаном-катионом. Далее для смесей АФМК с полимерами производилось моделирование МД с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 700 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм.) [332] с шагом 1 фс в течение 20 нс. Геометрии систем с растворителями были оптимизированы градиентным методом, после чего производилось основное моделирование МД в течение 100 нс (термостат Нозе-Гувера 310 К, константа 0,5 фс, изотропный баростат Парринелло-Рамана 1 атм. с константой 5 фс, шаг интегрирования 0,5 фс).

По результатам моделирования МД рассчитывались ЭВДВВ АФМК с АН(АК), с хитозаном (хитозаном-катионом), с коллагеном и с растворителями в пересчете на 1 молекулу АФМК [226]. Также рассчитывались доли молекул АФМК, потерявших связь с полимерами. В качестве критерия потери связи с полимером использовалось межатомное расстояние с порогом 0,5 нм для всех

атомов АФМК и полимера. Молекулярные составы моделируемых систем приведены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения АФМК в водную среду из систем «АН – АФМК», «АК–АФМК»

Вещество	АН – вода	АК – вода
АФМК	30	–
АФМК–катион	–	30
Ион Cl ⁻	–	30
Ион Na ⁺	240	–
АН	1	–
АК	–	1
Вода	14034	11674

Таблица 2 – Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения АФМК в водную среду из системы «коллаген–АФМК»

Вещество	Коллаген рН 6,8 – вода	Коллаген рН 2,0 – вода
АФМК	30	–
АФМК–катион	–	30
Ион Cl ⁻	–	90
Ион Na ⁺	–	–
Коллаген рН 6,8	30	–
Коллаген рН 2,0	–	30
Вода	19922	19884

В процессе моделирования высвобождения АФМК в форме цвиттер–иона из АН наблюдался выход части молекул в водную среду из полимера, также происходила значительная конформационная перестройка макромолекулы АН. При моделировании высвобождения АФМК из АК в воду, что соответствует рН 2,0, наблюдается выход части молекул ЛС в растворитель. АК при этом сохраняет стабильную компактную конформацию.

Энергия взаимодействия ФС с водой по модулю значительно меньше чем с АК, при этом в течение 100 нс разница между данными энергиями возрастает. Оценка доли молекул АФМК, высвободившихся в водную среду из АК, показывает значительную степень высвобождения, достигающую 20% (таблица 3).

Таблица 3 – Средние значения параметров высвобождения АФМК из исследуемых комплексов с полимером

Система	Средняя ЭВДВВ АФМК с АН(АК), кДж/моль	Средняя ЭВДВВ АФМК с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул АФМК, не связанных с АН (АК), %
АН – АФМК – вода (рН 6,8)	-49,12±5,24	5,52 ±3,84	1,97±2,52
АК – АФМК – катион – вода (рН 2,0)	-53,22±4,23	-4,70±3,25	13,90 ±3,39

Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что АФМК наиболее эффективно высвобождается в воду при рН 2,0. В водной среде при рН 6,8 значительная часть молекул АФМК остается связанной с АН, при этом молекула АН приобретает развернутую конформацию. Полученные результаты позволили нам предположить возможность образования коллоидной системы, содержащей молекулы АФМК, связанные с полимером.

При моделировании высвобождения АФМК из смеси АН с хитозаном в водную среду при рН 6,8 наблюдается незначительное высвобождение молекул ФС в растворитель. При этом происходит значительное изменение в конформационной структуре молекулы АН [129]. При моделировании высвобождения АФМК из смеси АК с хитозаном – катионом в водной среде (рН 2,0) наблюдается частичный переход молекул АФМК в растворитель [129]. ЭВДВВ АФМК с АК, хитозаном – катионом и растворителем (водой) претерпевает небольшие колебания в течение 100 нс. Доля молекул АФМК, не связанных с АК и с хитозаном, в течение 100 нс снижалась, что связано с конформационной перестройкой полимеров (таблица 4) [129].

Таблица 4 – Средние значения параметров высвобождения АФМК из исследуемых комплексов с полимерами

Система	Средняя ЭВДВВ АФМК с АН (АК), кДж/моль	Средняя ЭВДВВ АФМК с хитозаном, кДж/моль	Средняя ЭВДВВ АФМК с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул АФМК, не связанных с АН (АК) и с хитозаном, %
АН–хитозан–АФМК – вода (рН 6,8)	-31,90±3,04	-18,40±2,19	4,45±3,81	0,55±1,24
АК – хитозан–катион – АФМК–катион – вода (рН 2,0)	-39,80±3,34	-4,96±1,10	-6,53±4,57	12,67±8,05

Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что наибольшая доля молекул АФМК высвобождается из смеси АН и хитозана при рН 2,0. Эффективность высвобождения АФМК в воду при рН 6,8 низкая [129]. В процессе моделирования МД процесса высвобождения АФМК из коллагена при рН 6,8 наблюдался частичный переход молекул ЛС в водную среду. ЭВДВВ между АФМК и водой, а также между АФМК и коллагеном остается стабильной в течение 100 нс, что говорит об установившемся равновесии в процессе высвобождения. В течение 100 нс наблюдалось значительное высвобождение (до 30%) молекул ФС в водную среду. При моделировании высвобождения АФМК из коллагена в кислой среде при рН 2,0 также наблюдается частичный выход молекул ФС в воду. При этом существенной конформационной перестройки белка не наблюдается. ЭВДВВ АФМК с коллагеном при рН 2,0 и с растворителем (водой) незначительно изменяется в процессе моделирования (таблица 5).

Таблица 5 – Средние значения параметров высвобождения АФМК из исследуемых комплексов с коллагеном

Система	Средняя ЭВДВВ АФМК с коллагеном, кДж/моль	Средняя ЭВДВВ АФМК с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул АФМК, не связанных с коллагеном, %
Коллаген – АФМК – вода (рН = 6,8)	-39,83±2,55	7,77±3,71	18,57±5,08
Коллаген – АФМК–катион – – вода (рН = 2,0)	-36,48±3,52	-9,88±3,74	29,85±6,36

Доля молекул АФМК, высвободившихся из коллагена в воду при рН 2,0, составляет 40%. Показывано, что наиболее эффективное высвобождение АФМК из коллагена происходит в водной среде при рН 2,0 (29,85±6,36%) [129].

4.2 Компьютерное моделирование процесса высвобождения винпоцетина из оболочек микрокапсул

В настоящее время на фармацевтическом рынке винпоцетин представлен в форме таблеток по 5 и 10 мг и в форме раствора для инъекций. Курс лечения винпоцетином должен быть длительным и непрерывным, нарушения приёма приводят к снижению терапевтического эффекта. Новые пролонгированные формы ЛС на основе винпоцетина и полимерных носителей могут нивелировать побочные действия, быть более эффективными [149]. Современные фармацевтические технологии позволяют получать новые пролонгированные ЛФ с контролируемым высвобождением активных ФС на основе полимерных носителей при помощи метода инкапсулирования. Полученные в результате моделирования МД пространственные структуры молекулярных систем могут быть использованы для вычисления термодинамических характеристик процесса высвобождения винпоцетина методом квантовой химии. Сочетание методов МД и квантовой химии для изучения высвобождения действующего вещества позволит учесть различные факторы, влияющие на эффективность высвобождения (колебательное, вращательное и поступательное движение молекул, межмолекулярные

электростатическое и ван-дер-ваальсово взаимодействия). Применяя классический метод молекулярного моделирования, решение поставленной задачи мы осуществили на примере получения микрокапсул винпоцетина с оболочками АН, АН-хитозан, желатин, сплав масло какао: воск пчелиный, обладающие гидрофильными и гидрофобными свойствами. Винпоцетин относится к ФС 1 класса по БКС, и важно было изучить особенности высвобождения ЛС из оболочек различной природы.

4.2.1 Моделирование молекулярной динамики системы «альгинат натрия–винпоцетин»

Для моделирования процесса высвобождения винпоцетина из АН в различных средах предварительно были построены модели компонентов исследуемых систем и вычислены заряды их атомов квантово-химическим методом [131]. Для построенных моделей молекул была произведена оптимизация геометрии методом молекулярной механики mm+ [266, 271]. После этого оптимизация геометрии производилась с использованием метода *ab initio* (UHF 3–21G*). Далее осуществлялся расчет зарядов атомов методом *ab initio* (DFT UB3LYP 6–31G*).

Полученные структурные фрагменты полимеров были использованы для построения более длинной полимерных цепей длиной 64 мономера. После сборки моделей полимеров производилась нормализация заряда молекулы в соответствии с формулой:

$$C_i = C'_i - \bar{C} \quad (20)$$

где

C_i – нормализованный заряд атома i ;

C'_i – исходный заряд атома i ;

\bar{C} – средний исходный заряд.

В зависимости от растворителя были использованы различные степени протонирования молекул [131, 203]. Для моделирования высвобождения

винпоцетина в воду использовалась молекула – основание винпоцетина и фрагмент полимерной цепи АН (64 мономера), в кислую водную среду (рН 2,0) использовался катион винпоцетина и фрагмент макромолекулы АК (64 мономера (таблицы 6, 7).

Таблица 6 – Компоненты системы «АН – винпоцетин – вода»

Компонент	Количество
Альгинат ион (64 мономера)	1
Ион Na ⁺	64
Винпоцетин основание	1
Вода	5000

Таблица 7 – Компоненты системы «АК – винпоцетин–катион – вода»

Компонент	Количество
АК (64 мономера)	1
Винпоцетин–катион	1
Вода	5000

В процессе термодинамического уравнивания в воде полимерная цепь АК остается в компактном состоянии, и некоторые ее фрагменты приобретают спиралевидную конформацию, а цепь АН принимает развернутую конформацию. Анализ результатов моделирования (рисунок 9, таблица 8) показывает, что высвобождение катиона винпоцетина из АК в воду при рН 2,0 [131] происходит замедленно, т.к. молекула винпоцетина в процессе выхода из полимера взаимодействует с углеводными фрагментами, образующими сложную поверхность. Высвобождение основания винпоцетина из АН в воду при рН 7,0 не происходит, ввиду более высокой гидрофобности основания винпоцетина [131]. При этом наблюдается диссоциация АН и переход ионов натрия в воду.

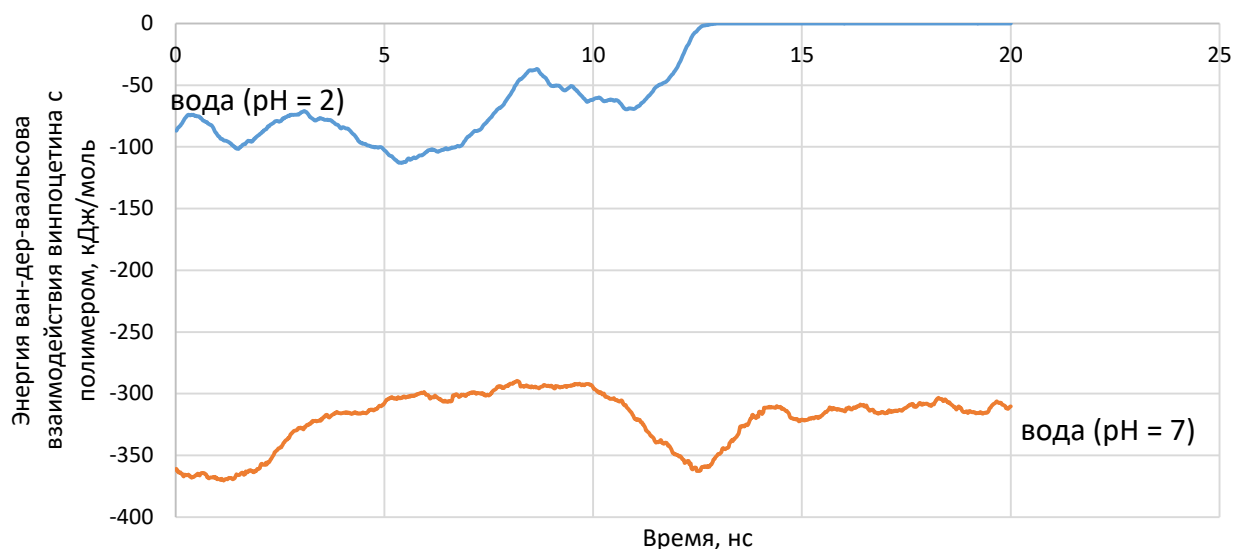


Рисунок 9 – Динамика ЭВДВВ между молекулой (ионом) винпоцетина и полимером

Таблица 8 – Длительность высвобождения винпоцетина в растворитель по результатам моделирования МД

Растворитель	Длительность контакта винпоцетина с полимером, нс
Вода (pH 7,0)	–
Вода (pH 2,0)	12,5

Таким образом, высвобождение винпоцетина из АН (АК) в воду при различных рН зависит от его растворимости в этих средах, конформации и протонирования полимера. АН в воде (рН 7,0) диссоциирует и переходит к состоянию с развернутой конформацией. Это свидетельствует о переходе полимера к растворенному состоянию. Винпоцетин остается связанным с АН в воде (рН 7,0), в то же время АН в этих условиях растворяется, что свидетельствует о возможности использования АН в качестве солюбилизатора для винпоцетина в воде при рН 7,0. В кислой среде (рН 2,0) АК частично остается в упорядоченной спиралевидной конформации со стабильной межфазной поверхностью. В кислой среде (рН 2,0) катион винпоцетина замедленно высвобождается из АК и переходит в воду [131].

4.2.2 Квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из альгината натрия в растворителе

В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из полимера была использована конформация системы «полимер–винпоцетин» после термодинамического уравнивания методом МД в программе Биоэврика [39] в течение 5 нс. В качестве конечного состояния использовался момент времени моделирования МД, соответствующий полному выходу молекулы винпоцетина из полимера в растворитель. В качестве критерия выхода винпоцетина в растворитель использовался модуль ЭВДВВ между молекулой винпоцетина и полимером ($|E| < 0,1$ кДж/моль). Для обоих состояний проводилась оптимизация геометрии в силовом поле Amber94 [203] в программе Биоэврика [361].

Для выделенных систем проводился колебательный анализ [262, 398262] с использованием неограниченного метода Хартри–Фока в базисе STO–3G [90] в программе Orca 4.0. 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:

$$\Delta H = (H_{\text{полимер}} + H_{\text{винп.-растворитель}}) - (H_{\text{винп.-полимер}} + H_{\text{растворитель}}) \quad (21)$$

$$\Delta S = (S_{\text{полимер}} + S_{\text{винп.-растворитель}}) - (S_{\text{винп.-полимер}} + S_{\text{растворитель}}) \quad (22)$$

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

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (23),$$

где T – температура, К.

С целью определения сродства винпоцетина к альгинату натрия при различных значениях водородного показателя (2,0 и 7,0) в различных средах были

проведены квантово–химические расчеты энтальпии, энтропии и энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из полимера в растворитель (таблицы 9, 10).

Таблица 9 – Результаты квантово-химического расчета энтальпии высвобождения винпоцетина из АН в растворитель

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
pH 2,0	-12916834	-7284492	-10044950	-10156853	-477
pH 7,0	-17333888	-7284608	-14463147	-10155553	-205

Процесс высвобождения винпоцетина является экзотермическим. При этом высвобождение в воду в кислой среде (pH 2,0) является наиболее интенсивным процессом с точки зрения термохимии. Предположительно это связано с тем, что катион винпоцетина, существующий при pH 2,0, является более полярным по сравнению с основанием и имеет более высокое сродство к воде.

Таблица 10 – Результаты квантово-химического расчета энтропии высвобождения винпоцетина из АН в растворитель

Система	Энтропия системы, кДж/моль				Энтропия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
pH 2,0	1,73	1,44	1,62	1,60	0,05
pH 7,0	2,00	1,47	1,93	1,64	0,09

Из результатов, приведенных в таблице 10, 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 [126, 345].

Таким образом, высвобождение винпоцетина из АН в воду с pH 2,0 является энергетически выгодным процессом, а также сопровождается увеличением энтропии, что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе). Высвобождение винпоцетина из АН в воду с

pH 7,0 энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с pH 2,0 [361]. Заключение о термодинамическом сродстве к полимеру, а соответственно и эффективности высвобождения винпоцетина, можно сделать на основе величин энергии Гиббса, представленных в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из АН в растворитель

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
pH 2,0	-12917372	-7284939	-10045453	-10157351	-492
pH 7,0	-17334510	-7285065	-14463748	-10156062	-235

Полученные данные о термодинамических характеристиках высвобождения винпоцетина позволяют предположить наибольшую степень высвобождения данного вещества из АН в воду при pH 2,0.

4.2.3 Моделирование молекулярной динамики системы «альгинат натрия–винпоцетин- хитозан»

Для моделирования высвобождения винпоцетина из АН с оболочкой из хитозана был использован метод МД в силовом поле GROMOS 54a7 с использованием программы Gromacs 2019.

Сборка моделируемых систем производилась с использованием программы Gromacs 2019. В состав моделируемой системы были включены молекулы винпоцетина, АН длиной 240 мономеров с М. м.42,0 кДа (без учета массы ионов натрия), молекулы АК длиной 240 мономеров с М. м.42,3 кДа, молекулы хитозана длиной 240 мономеров с М. м.38,7 кДа, молекулы хитозана–катиона длиной 240 мономеров с М. м. 38,9 кДа.

Для изучения высвобождения винпоцетина из микрокапсул были построены модели сплавов ЛС с АН с АК. Подготовка моделей сплавов производилась путем моделирования МД смесей винпоцетина с полимерами.

Для смесей винпоцетина с полимерами производилось моделирование МД с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 700 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм.) [332] с шагом 1 фс в течение 20 нс. Далее в модель АН с винпоцетином встраивалась макромолекула хитозана, а в модель АК с винпоцетином–катионом встраивалась молекула хитозана–катиона. После этого производилось моделирование МД с целью термодинамического уравнивания (шаг интегрирования 1 фс, температура 310 К, изотропный баростат Берендсена, давление 1 атм., длительность 20 нс) [349]. После термодинамического уравнивания полученных систем к ним добавлялись растворители и ионы Na^+ и Cl^- для уравнивания суммарного электрического заряда. Далее производилось основное моделирование МД в течение 100 нс (термостат Нозе–Гувера 310 К, константа 0,5 фс, изотропный баростат Парринелло–Рамана 1 атм. с константой 5 фс и шагом интегрирования 0,5 фс). По результатам моделирования МД рассчитывались ЭВДВВ винпоцетина с АН (АК), с хитозаном (хитозаном–катионом) и с растворителем в пересчете на 1 молекулу ФС [394]. Также рассчитывались доли молекул винпоцетина, потерявших связь с полимерами. Молекулярные составы моделируемых систем приведены в таблице 12. В процессе моделирования высвобождения винпоцетина из АН через хитозан в водную среду наблюдалось набухание полимеров. При этом не наблюдалось высвобождения винпоцетина из АН и прохождения его молекул через слой хитозана.

При моделировании высвобождения винпоцетина из АК через хитозан–катион в водную среду (рН 2,0) наблюдается небольшое высвобождение винпоцетина в водную среду. ЭВДВВ винпоцетина с АК после 60 нс уменьшается по модулю, что соответствует небольшому высвобождению молекул винпоцетина в воду [349].

Таблица 12 – Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из систем «АН–хитозан», «АК – хитозан–катион»

Вещество	АН – хитозан – вода	АК – хитозан–катион – вода
Винпоцетин	30	–
Винпоцетин–катион	–	30
Ион Cl ⁻	–	510
Ион Na ⁺	240	–
АН	1	–
АК	–	1
Хитозан	2	–
Хитозан–катион	–	2
Вода	9626	8110

По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ЭВДВВ винпоцетина с компонентами микрокапсулы и с растворителем, а также средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с носителем (таблица 13).

Таблица 13 – Средние значения параметров высвобождения винпоцетина из исследуемых комплексов с полимерами

Система	Средняя ЭВДВВ винпоцетина с АН(АК), кДж/моль	Средняя ЭВДВВ винпоцетина с хитозаном, кДж/моль	Средняя ЭВДВВ винпоцетина с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с АН (АК) и с хитозаном, %
АН – хитозан – винпоцетин – вода (рН 6,8)	195,92±6,91	-50,27±2,97	-21,69±1,95	0,00±0,00
АК –хитозан–катион – винпоцетин–катион – вода (рН 2,0)	-90,62±2,28	-12,75 ± 1,55	-54,63±1,83	2,16±2,33

Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что средние значения ЭВДВВ между винпоцетином и растворителем в кислой среде

меньше, чем в нейтральной среде. В кислой среде в отличие от нейтральной среды наблюдается незначительное высвобождение винпоцетина.

4.2.4 Моделирование молекулярной динамики системы «желатин–винпоцетин»

В технологии микрокапсулирования широко используется в качестве пленкообразователя желатин [70, 118]. Для моделирования процесса высвобождения винпоцетина из желатина в различных средах предварительно были построены модели фрагмента молекулы бычьего коллагена (цепь $\alpha-1$) из 74 аминокислот [384]. Для моделирования высвобождения винпоцетина в воду использовалась молекула – основание винпоцетина и фрагмент молекулы коллагена, протонированный в соответствии с рН 7,0. При моделировании высвобождения винпоцетина в кислую водную среду (рН 2,0) использовался катион винпоцетина и фрагмент макромолекулы коллагена, в аминокислотах которого карбоксильные группы анионных аминокислот и аминогруппы катионных аминокислот были протонированы [126].

С использованием Gromacs фрагмент макромолекулы коллагена был помещен в водное окружение и протонирован в соответствии с величинами рН. Далее в программе Биоэврика системы помещались в прямоугольные периодические граничные условия (5,53x5,53x5,53 нм) и производилась оптимизация геометрии. В таблицах 14, 15 приведен состав моделируемых систем [139, 150].

Таблица 14 – Компоненты системы «желатин – винпоцетин – вода»

Компонент	Количество
Фрагмент коллагена	1
Винпоцетин основание	1
Вода	5073

Таблица 15 – Компоненты системы «желатин – винпоцетин–катион – вода»

Компонент	Количество
Фрагмент коллагена	1
Винпоцетин–катион	1
Вода	5077

На первом этапе производилось моделирование всей системы в течение 5 нс с целью термодинамического уравнивания. Далее производилось моделирование высвобождения винпоцетина из участка полимерной цепи в растворитель в течение 20 нс. В процессе термодинамического уравнивания в воде полимерная цепь фрагмента коллагена остается в компактном состоянии, и некоторые ее фрагменты приобретают спиралевидную структуру [93].

По результатам анализа ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и фрагментом молекулы коллагена были определены длительности высвобождения молекулы винпоцетина в растворитель (рисунок 10).

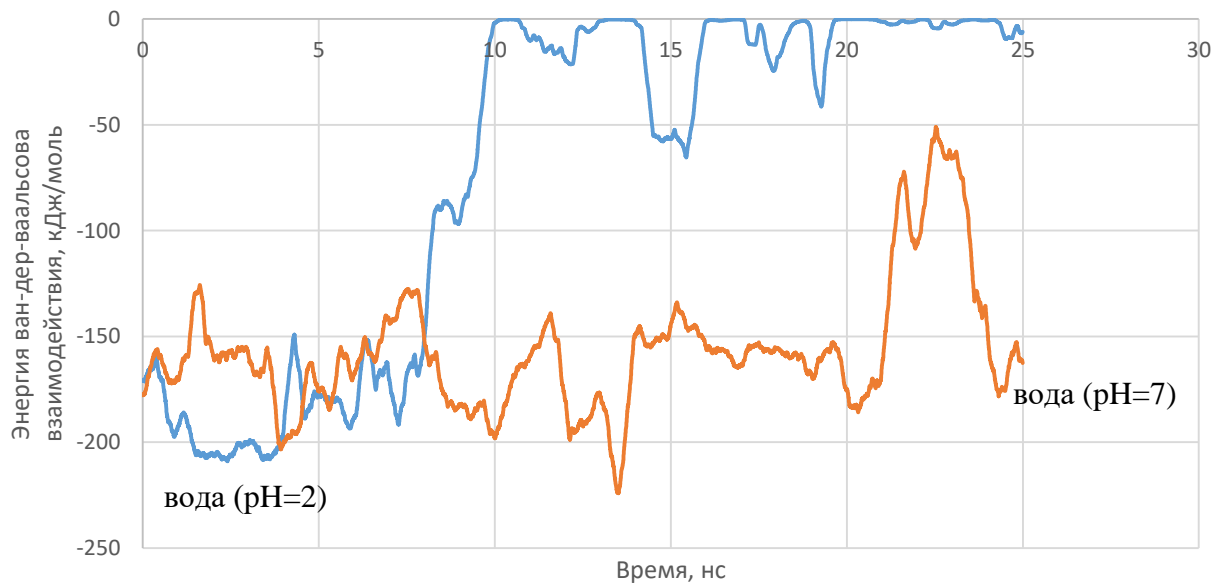


Рисунок 10 – Динамика ЭВДВ между молекулой (ионом) винпоцетина и полимером

Анализ результатов моделирования показывает, что высвобождение катиона винпоцетина из желатина в воду при pH 2,0 происходит замедленно, т.к. молекула винпоцетина в процессе выхода из полимера взаимодействует с боковыми цепями

аминокислот, образующими сложную поверхность [130]. Высвобождение основания винпоцетина из желатина в воду при рН 7,0 не происходит ввиду более высокой гидрофобности основания винпоцетина [94].

Таким образом, высвобождение винпоцетина из желатина в воду при различных рН зависит от его растворимости в этих средах и протонирования полимера (таблица 16) [126].

Таблица 16 – Длительность высвобождения винпоцетина в растворитель по результатам моделирования МД

Растворитель	Длительность контакта винпоцетина с полимером, нс
Вода (рН 7,0)	–
Вода (рН 2,0)	10,4

Винпоцетин остается связанным с желатином в воде (рН 7,0). Учитывая растворимость желатина в воде, представляется возможным использование данного белка в качестве солюбилизатора для винпоцетина в воде при рН 7,0. В кислой среде (рН 2,0) катион винпоцетина замедленно высвобождается из желатина и переходит в воду [93, 139].

4.2.5 Квантово–химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из желатина в растворителе

Для выделенных систем (фрагменты начального и конечного состояний) проводился колебательный анализ с использованием неограниченного метода Хартри–Фока в базисе STO–3G в программе Orca 4.0. В результате были получены термодинамические характеристики моделируемых фрагментов систем (таблицы 17, 18), затем была рассчитана энергия Гиббса (ΔG) высвобождения винпоцетина в различные среды (таблица 19) [126].

Проведенные исследования показали высокую термодинамическую вероятность состояния винпоцетин в растворе. Высвобождение винпоцетина из желатина в воду с рН 2,0 является энергетически выгодным процессом.

Проведенное на предыдущем этапе исследования моделирование МД высвобождения винпоцетина из желатина показывает возможность высвобождения винпоцетина в воду с рН 2,0 [126].

Таблица 17 – Результаты квантово-химического расчета энтальпии высвобождения винпоцетина из желатина в растворитель

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
рН 2,0	-10604545	-9450228	-7733273	-12322871	-1370
рН 7,0	-13321305	-4725065	-10450648	-7595963	-241

Таблица 18 – Результаты квантово-химического расчета энтропии высвобождения винпоцетина из желатина в растворитель

Система	Энтропия системы, кДж/моль				Энтропия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
рН 2,0	1,46	1,94	1,43	2,07	0,09
рН 7,0	1,78	0,91	1,66	1,01	-0,02

Таблица 19 – Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из желатина в растворитель

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
рН 2,0	-10604999	-9450830	-7733716	-12323513	-1400
рН 7,0	-13321859	-4725347	-10451165	-7596277	-235

Равновесие при высвобождении в воду с рН 2,0 из желатина сильнее смещено в сторону воды по сравнению с процессом высвобождения из АН, т.к. энергия Гиббса для высвобождения из желатина значительно меньше (-1400 кДж/моль для желатина и -492 кДж/моль для АН). Это позволило предположить более высокую степень высвобождения в воду в кислой среде (рН 2,0) винпоцетина из желатина по сравнению с АН. Высвобождение винпоцетина из желатина в воду с рН 7,0

энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с pH 2,0 [126].

Сравнительный анализ результатов квантово-химического вычисления термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из АН 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 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной из желатина по сравнению с АН [126].

4.2.6 Моделирование молекулярной динамики системы

«сплав пчелиного воска и масла какао – винпоцетин»

Количественный состав сплава воска и масла какао был рассчитан исходя из литературных данных о химическом составе пчелиного воска [191] и масла какао (таблица 20) [75]. На основе структур компонентов была построена модель сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 [94].

Таблица 20 – Количественный состав моделируемого сплава пчелиного воска и масла какао 3:2

Вещество	Молярная масса, г/моль	Массовая доля в сплаве, %	Число молекул в модели сплава	Число атомов в модели
Церитиновая кислота	396.7	7.2	8	640
Неоцеритиновая кислота	382.673	3	3	231
Мелиссиновая кислота	452.808	2.4	2	184
Монтаниновая кислота	438.781	2.4	2	178
Мелиссил пальмитат	677.24	33	21	2940
Мирицил пальмитат	691.267	12	7	1001
1,3-дистеаро-2-олеин	889.485	7.9	4	684
1-пальмито-2,3-диолеин	803.307	5.3	3	453
Пальмитостеароолеин	805.323	26.8	14	2142
ИТОГО:		100		8453

С использованием программы Биоэврика производилось термодинамическое уравнивание модели сплава методом МД [126]. Термостатирование осуществлялось в соответствии с графиком, приведенным в таблице 3 [94].

Высвобождение основания винпоцетина из сплава в воду при рН 7,0 не происходит ввиду более высокой гидрофобности основания винпоцетина. Высвобождение в воду при рН 2,0 происходит, однако молекула винпоцетина остается длительное время связанной с межфазной поверхностью (таблица 21) [94].

Таблица 21 – Длительность высвобождения винпоцетина в растворитель по результатам моделирования МД

Растворитель	Длительность контакта винпоцетина с полимером, нс
Вода (рН 7,0)	–
Вода (рН 2,0)	–

Винпоцетин остается в фазе сплава при моделировании системы с водой (рН 7,0), что говорит о том, что высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду при рН 7,0 затруднено [141]. В кислой среде (рН 2,0) катион винпоцетина высвобождается из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 и переходит в воду. При этом есть тенденция к адсорбции винпоцетина на поверхности сплава [94].

4.2.7 Квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао в растворители

В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава была использована конформация системы «сплав–винпоцетин» после термодинамического уравнивания методом МД в программе Биоэврика в течение 5 нс. Результаты термодинамических характеристик моделируемых фрагментов систем представлены в таблицах 22-24 [94]. Высвобождение винпоцетина из сплава

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

Таблица 22 – Результаты квантово-химического расчета энтальпии высвобождения винпоцетина из сплава в растворитель

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в сплаве	Растворитель	Сплав без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
рН 2,0	-10658071	-9450228	-7786164	-12322871	-735
рН 7,0	-9847693	-7284608	-6976933	-10155553	-185

Таблица 23 – Результаты квантово-химического расчета энтропии высвобождения винпоцетина из сплава в растворитель

Система	Энтропия системы, кДж/моль				Энтропия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в сплаве	Растворитель	Сплав без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
рН 2,0	2,33	1,94	1,97	2,07	-0,23
рН 7,0	2,22	1,47	1,85	1,64	0,09

Таблица 24 – Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из сплава в растворитель

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в сплаве	Растворитель	Сплав без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
рН 2,0	-10658796	-9450830	-7786775	-12323513	-662,50
рН 7,0	-9848384	-7285065	-6977508	-10156062	-121,02

Высвобождение винпоцетина из сплава в воду с рН 7,0 энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с рН 2,0 [94].

4.3 Разработка состава, технологии микрокапсулированной лекарственной формы с аминифенилмасляной кислоты

Микрокапсулы АФМК были получены по методике, изложенной в п. 2.2. Полученные микрокапсулы представляли собой сферические частицы, прозрачные, с гладкой поверхностью. Состав и соотношение компонентов микрокапсул оказывают существенное влияние на пористость структуры микрокапсул [142]. При изучении влияния соотношения вещество/полимер на морфологию получаемых образцов (рисунки 11, 12) хорошо заметна их шероховатая поверхность с множеством тяжей.

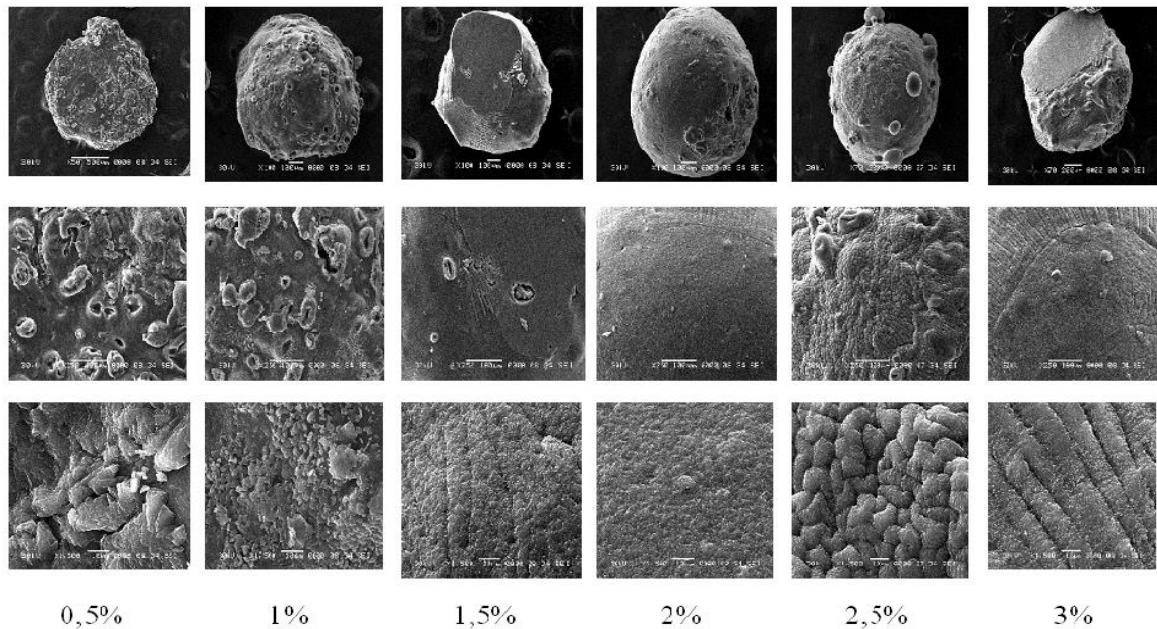


Рисунок 11 – Микрофотографии поверхности микрокапсул АН с АФМК (соотношение 1:1)

Микрокапсулы характеризуются рельефной, пористой поверхностью и наличием объемных «холлов». Пористость поверхности и формирование «холлов» зависят от соотношения ядро /полимер. Так, при соотношении вещество: полимер 0,5:1 выражена более ровная поверхность микрокапсул с небольшими характерными «складками».

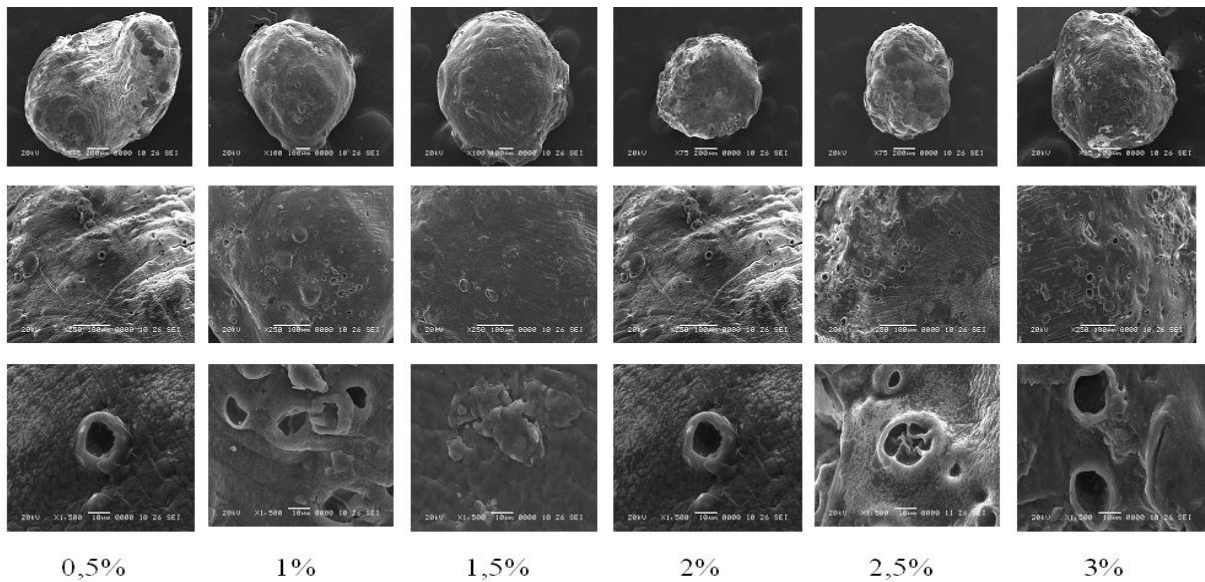


Рисунок 12 – Микрофотографии поверхности микрокапсул АН с АФМК (соотношение 0,5:1)

Поверхность же микрокапсул с соотношением вещество: полимер 0,5:1 представлена глубокими складками и тяжами [142]. Анализ изображений позволил сделать вывод, что более высокие концентрации раствора АН (2–3%) обеспечивают формирование системы открытых, соединенных между собой пор, в то время, как при более низких концентрациях (0,5–1,5%) поры располагаются относительно далеко друг от друга и связаны между собой лишь частично.

На морфологию поверхности оказывает влияние концентрация раствора АН. Так, с увеличением концентрации раствора пленкообразователя происходит небольшое выравнивание поверхности с увеличением размера объектов.

Ключевое значение при получении микрокапсулированного продукта имеет эффективность микрокапсулирования, т.е. доля капсулируемого вещества, включенного внутрь капсул, от его исходного количества [327]. Эффективность микрокапсулирования была определена «прямым» способом (п. 2.2). Калибровочный график зависимости оптической плотности от количества АФМК в растворе имеет вид прямой линии (рисунок 13).

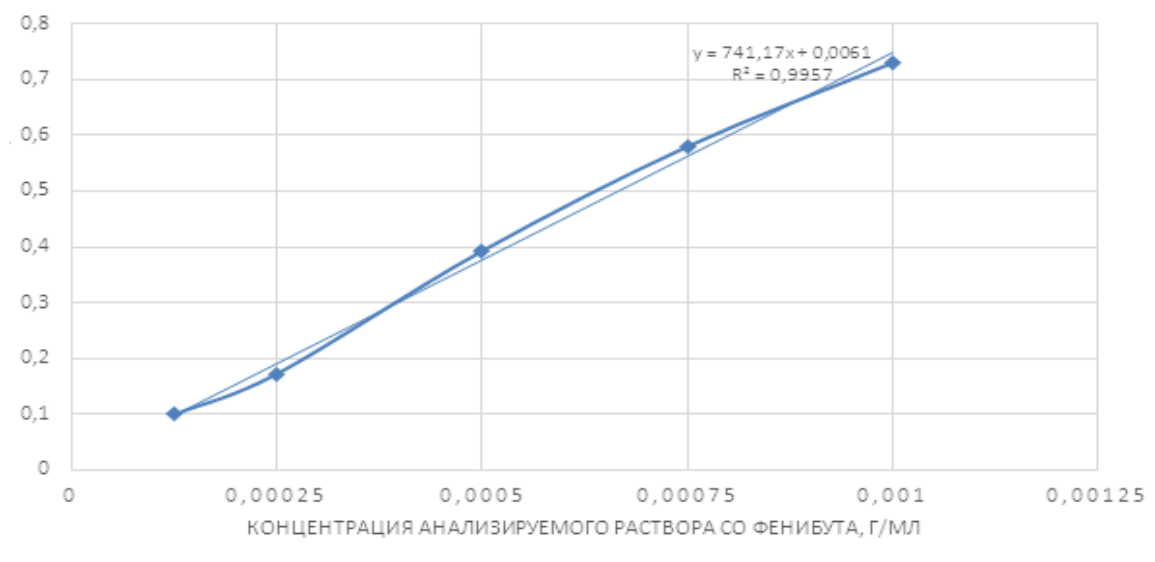


Рисунок 13 – Калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации АФМК в растворе

Эффективность микрокапсулирования АФМК в зависимости от концентрации раствора пленкообразователя и соотношения вещество/полимер представлена в таблице 25. На эффективность микрокапсулирования существенное значение оказывает и концентрация раствора пленкообразователя, и соотношение ядро /полимер [142].

Таблица 25 – Эффективность микрокапсулирования АФМК

Концентрация раствора АН, %	Эффективность микрокапсулирования, %	
	0,5:1	1:1
0,5	27,8	23,7
1,0	38,7	49,7
1,5	43,5	36,6
2,0	37,8	45,8
2,5	56,7	58,8
3,0	50,8	51,2

С увеличением концентрации раствора АН увеличивается эффективность микрокапсулирования и составляет 58,8% при концентрации раствора АН 2,5% и соотношении вещество/полимер 1:1 [13].

Согласно разработанным методологическим подходам для успешного создания ЛП требуется не только разработка микрокапсулированной рациональной ЛФ, но и обеспечение заданного уровня высвобождения ЛС из нее. Для того чтобы показать, что разработанные нами модели компьютерного моделирования позволяют проводить расчеты высвобождения АФМК из оболочек микрокапсул, и подтвердить правомерность предположений и приближений, используемых в численном эксперименте, рассмотрим результаты моделирования МД систем: «АН–АФМК», «АН– АФМК -хитозан», и квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы АФМК из материала оболочек. Моделирование МД процесса высвобождения АФМК из микрокапсул показало, что интенсивнее процесс высвобождения ЛС происходит из микрокапсул с оболочкой АН (при рН 2,0 $13,90 \pm 3,39\%$) по сравнению с микрокапсулами с оболочкой АН-хитозан (при рН 2,0 $12,67 \pm 8,05\%$).

С целью сравнительной оценки высвобождения действующего вещества и подтверждения результатов компьютерного моделирования из ЛФ проведены исследования степени высвобождения АФМК в среду 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной [293]. Из микрокапсул с соотношением вещество/полимер 1:1 (концентрация раствора АН 2%) количество высвободившегося ЛС к 180 мин составляет 79,2% (рисунки 14, 15) [13]. Из микрокапсул с соотношением вещество/полимер 0,5:1 (концентрация раствора АН 2,5%) количество высвободившегося ЛС к 180 мин составляет 78,1% [107].

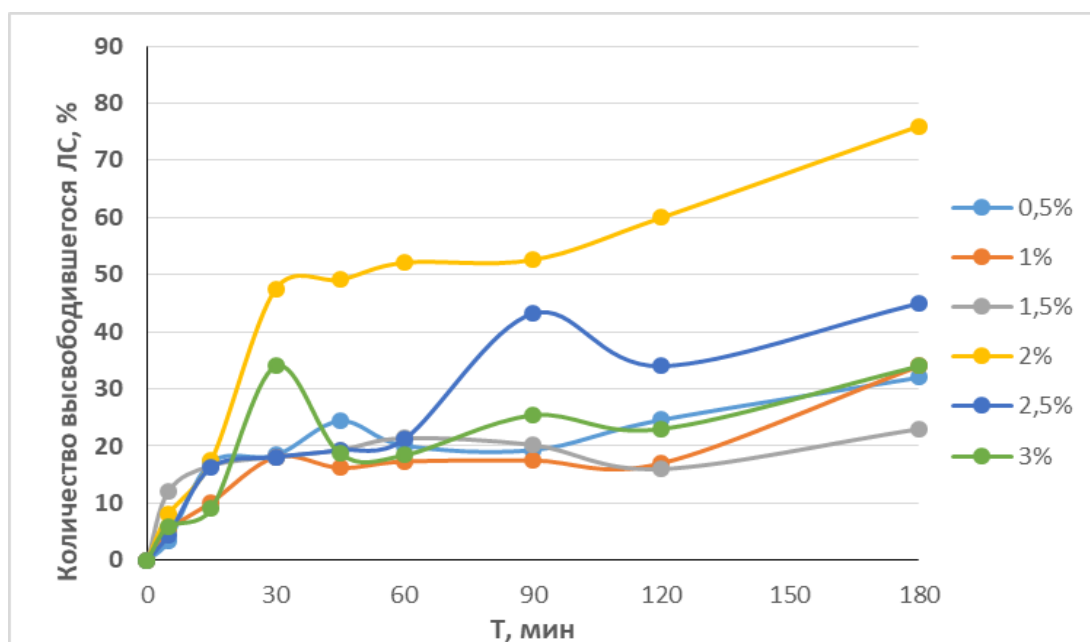


Рисунок 14 – Профиль высвобождения АФМК из микрокапсул (0,5:1)

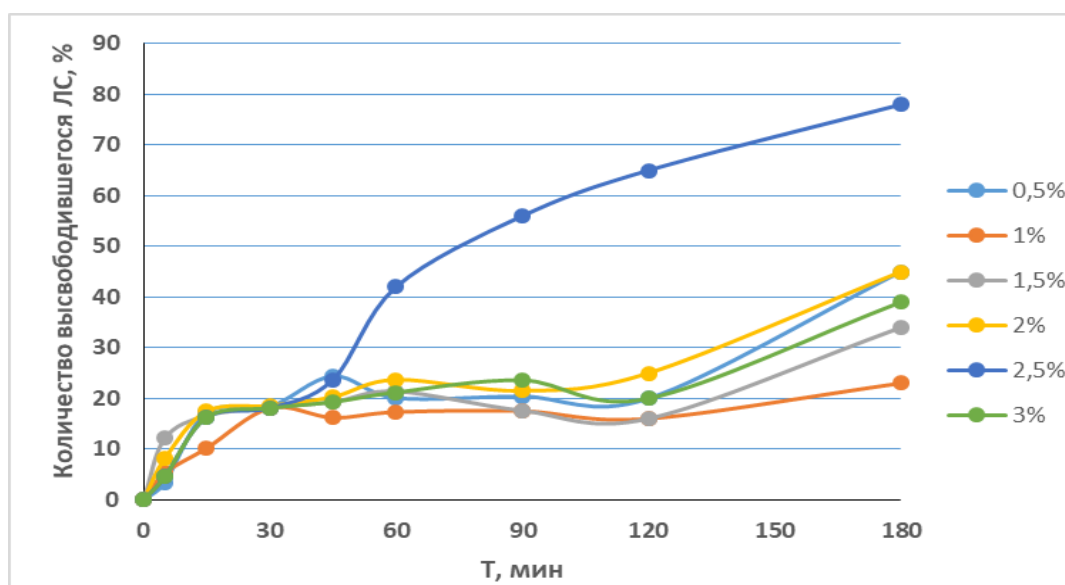


Рисунок 15 – Профиль высвобождения АФМК из микрокапсул (1:1)

К числу биополимеров, наиболее перспективных для создания материалов медико–биологического назначения, относится полисахарид хитозан. Хитозан обладает уникальными биологическими свойствами, которые включают биосовместимость, нетоксичность, способность к биодegradации [85, 377].

На микрофотографии полученных полимерных микрокапсул (рисунки 16, 17) хорошо заметна их шероховатая поверхность с множеством тяжей [344].

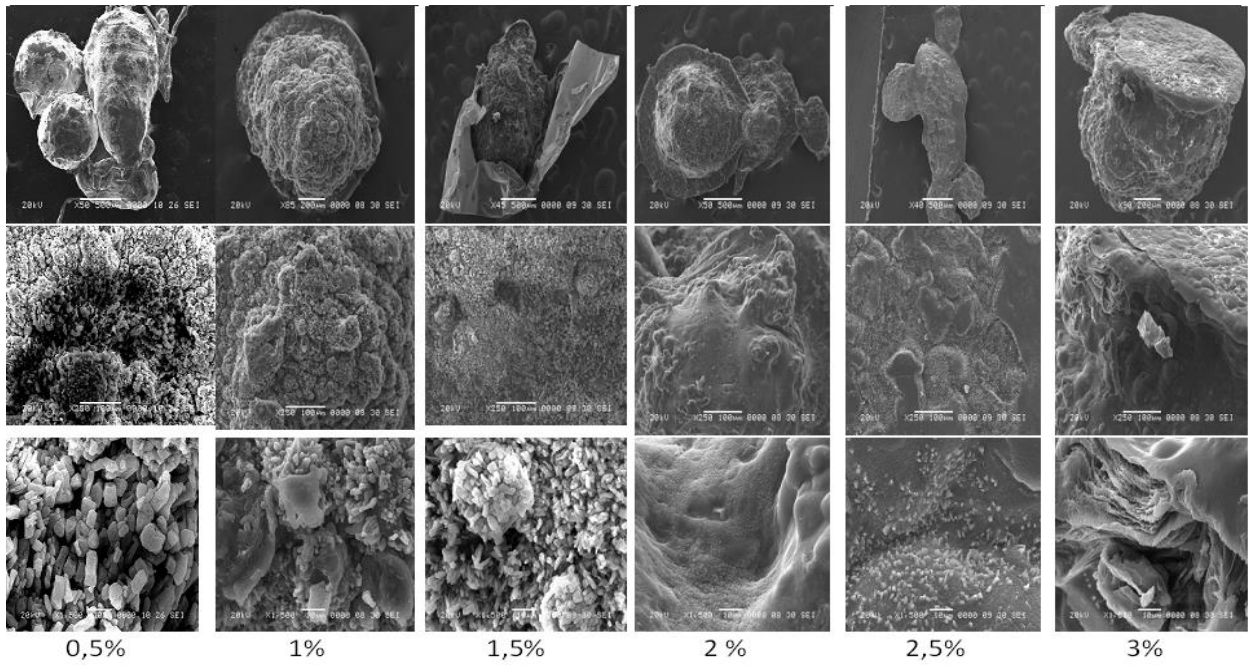


Рисунок 16 – Микрофотографии поверхности микрокапсул АН с АФМК (соотношение 1:1).

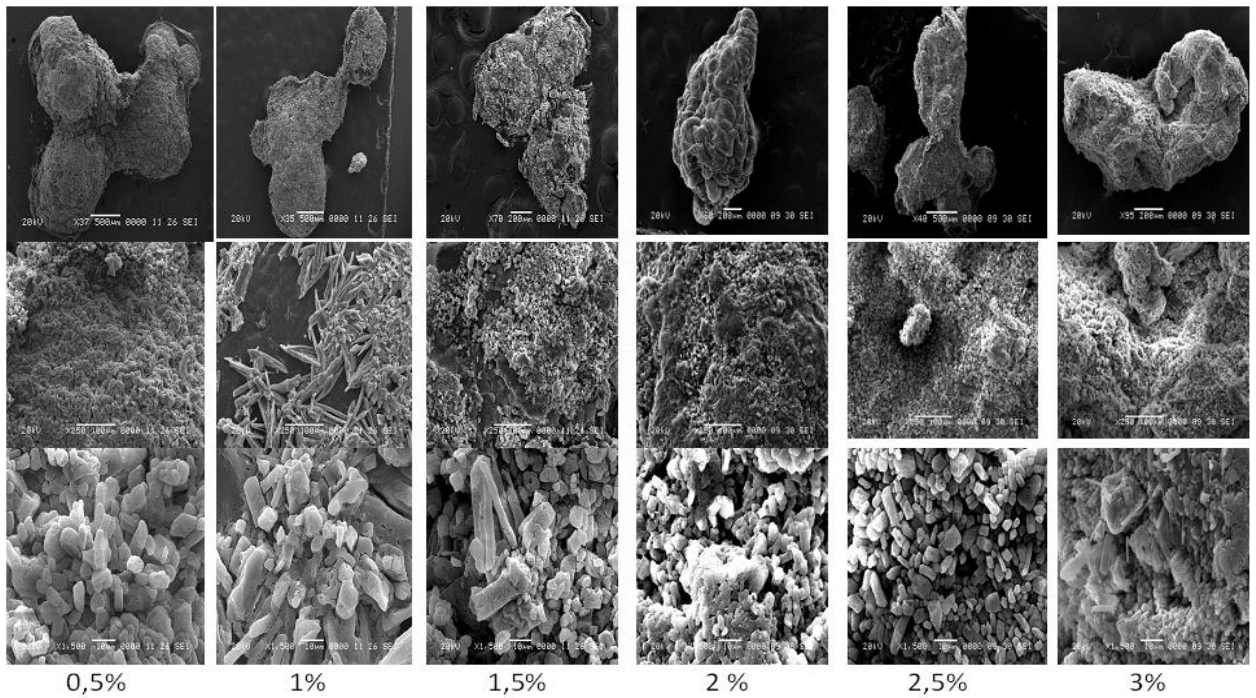


Рисунок 17 – Микрофотографии поверхности микрокапсул АН с АФМК (соотношение 0,5:1)

Микрокапсулы представляют собой частицы неправильной формы, неоднородные по размеру, что характерно для микрокапсул, твердых веществ,

практически полностью покрытых пленкой полимера. Каждая частица полученного продукта представляет собой конгломерат, состоящий из отдельных микрокапсул с длиной примерно 1 мкм и шириной меньше 1 мкм [144, 293]. Пористость поверхности и формирование «холлов» зависят от соотношения ядро /полимер. Так, при соотношении ядро/полимер 0,5:1 выражена более ровная поверхность микрокапсул с небольшими характерными «складками». Поверхность же микрокапсул с соотношением ядро/полимер 0,5:1 представлена глубокими складками и тяжами [142, 344].

Эффективность микрокапсулирования АФМК в зависимости от концентрации раствора пленкообразователя и технологии представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Эффективность микрокапсулирования АФМК

Концентрация раствора АН, %	Эффективность микрокапсулирования, %			
	Микрокапсулы без хитозана		Микрокапсулы с хитозаном	
	0,5:1	1:1	0,5:1	1:1
0,5	27,8	23,7	17,5	12,0
1,0	38,7	49,7	23,1	12,5
1,5	43,5	36,6	26,9	25,2
2,0	37,8	45,8	18,8	28,1
2,5	56,7	58,8	22,5	15,6
3,0	50,8	51,2	23,8	25,8

Отмечено, что с увеличением концентрации раствора АН увеличивается эффективность микрокапсулирования и составляет 58,8% при концентрации раствора АН 2,5% и соотношении вещество/полимер 1:1, а обработка микрокапсул раствором хитозана приводит к снижению эффективности микрокапсулирования при всех значениях концентрации раствора АН [293].

На рисунке 18 представлены профили высвобождения ЛС в среду растворения (%) от времени (мин).

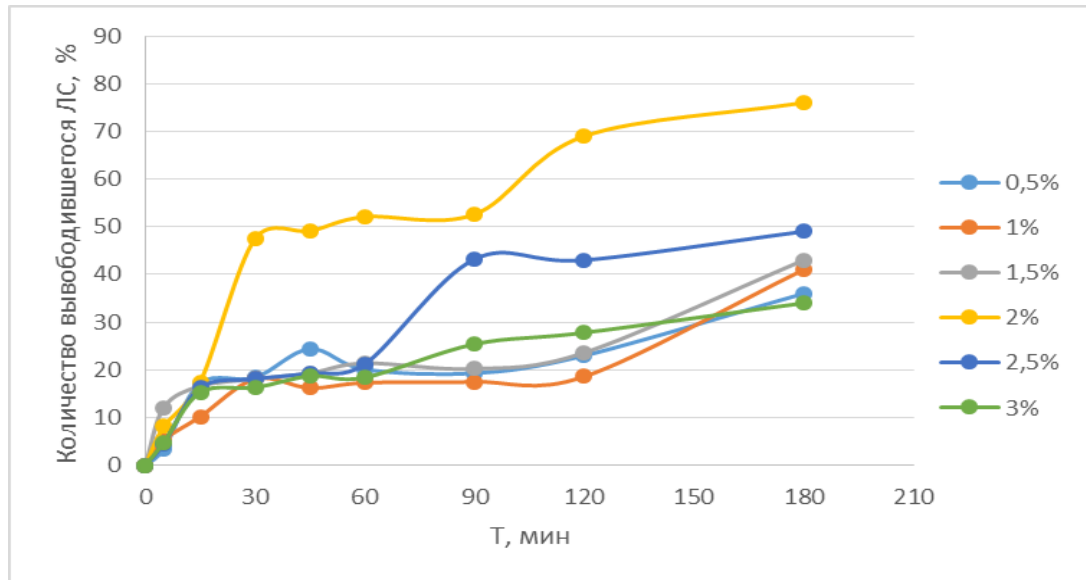


Рисунок 18 – Профиль высвобождения АФМК из микрокапсул с обработкой ХИТОЗАНОМ

Наблюдаемое равномерное высвобождение АФМК проходит из микрокапсул всех концентраций раствора пленкообразователя. Максимальное высвобождение АФМК из микрокапсул с концентрацией раствора пленкообразователя 2% – к 180 мин эксперимента концентрация составляет 79,8% [293].

В результате выполнения диссертационных исследований нами проведена оценка соответствия результатов компьютерного моделирования и исследований биофармацевтических характеристик микрокапсулированных форм АФМК. Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ЛП с заданными биофармацевтическими характеристиками (таблица 27).

Таблица 27 – Соответствие результатов компьютерного моделирования и исследования биофармацевтических характеристик микрокапсулированных форм АФМК

Формы ЛС	Результаты моделирования	Биофармацевтические характеристики ЛС
I класс БКС		
Микрокапсулы	Средняя доля молекул ЛС, не связанных с полимером, % [1,5-14]	За 3 часа количество высвободившегося ЛС не менее 75%

Технологическая схема производства капсул с микрокапсулами включает подготовительный этап и собственно наполнение капсул (рисунок 19).

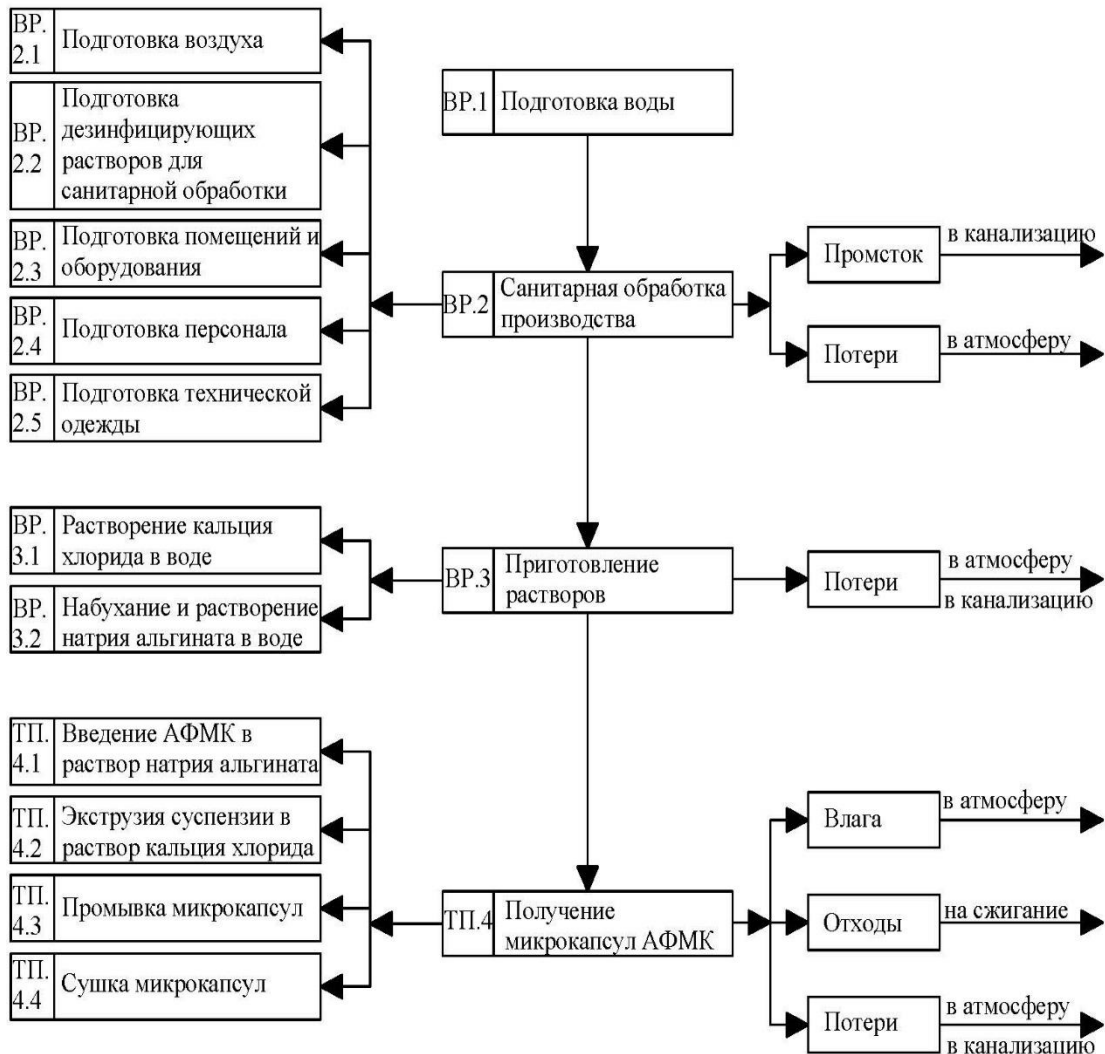


Рисунок 19 – Технологическая схема производства микрокапсул АФМК

Технологический процесс производства микрокапсул состоит из следующих стадий: введение АФМК в раствор АН, экструзия, промывка микрокапсул, сушка микрокапсул, наполнение капсул, фасовка, упаковка, оформление готовой продукции (маркировка).

Растворение кальция хлорида в воде

Растворяют предварительно отвешенный кальция хлорид в воде очищенной, используя для этого смеситель жидкостной серии. Контролируют процесс растворения визуально.

Технологический контроль включает в себя проверку однородности смешения. Химический контроль заключается в проверке подлинности и количественного определения компонентов.

Набухание и растворение АН в воде

Альгинатную массу готовят в реакторе с паровой рубашкой, снабженном якорной мешалкой (25-30 об/мин), автоматическим регулятором температуры, воздушным краном и подводкой вакуума.

Альгинат натрия в реакторе заливают водой (температура 18-20°C) на 10 -15 мин, затем перемешивают в течение 30 мин.

Введение АФМК в раствор АН

К полученному раствору АН добавляют субстанцию АФМК, продолжая перемешивание еще 30 мин. Для получения устойчивой суспензии процесс осуществляют с помощью роторной и турбинной мешалки. Контролируют седиментационную устойчивость суспензий.

Экструзия

Полученную на предыдущей стадии суспензию с помощью системы труб, снабженных ротаметром для контроля поступающей в трубы суспензии, подают в форсунки снабженные соплами на раствор кальция хлорида, образуются микрокапсулы методом экструзии. Для предупреждения слипания используется магнитная мешалка.

Промывка микрокапсул

Полученные микрокапсулы подвергают фильтрованию и промыванию водой очищенной для удаления остатков раствора кальция хлорида.

Сушка микрокапсул

Сушат микрокапсулы в сушильных шкафах 12 ч.

4.4 Разработка методики количественного определения аминофенилмасляной кислоты в микрокапсулах

Для анализа алифатических аминокислот в биологических жидкостях, ЛП, продуктах питания широко используются методы КЭ, основанные на разделении компонентов сложной смеси в кварцевом капилляре под действием приложенного электрического поля [37, 80, 168, 197].

АФМК является производным γ -аминомасляной кислоты и к нему, в условиях КЭ, могут быть применимы те же подходы, что и к другим аминокислотам [11, 197]. По данным литературы [63] определение аминокислот проводится, либо в условиях прямого анализа по собственному поглощению (как правило, при 190 нм), либо в виде фенилтиокарбамильных производных при 254 нм. В качестве ведущих электролитов используется 10 мМ раствор натрия тетраборнокислого 10-водного с рН 9,2 – в первом случае, либо 30 мМ фосфатный буферный раствор с рН 7,4 – во втором [41]. При необходимости разделения оптических изомеров в ведущие электролиты добавляют β – циклодекстрин. Температура эксперимента варьируется от 20 до 40⁰С.

Необходимо отметить, что при использовании первого варианта отсутствует стадия дериватизации, что значительно упрощает пробоподготовку анализируемого образца и может снижать погрешность определения. Поэтому при определении АФМК в микрокапсулах были выбраны следующие условия:

- ведущий электролит раствор натрия тетраборнокислого 10-водного с концентрацией 10 мМ и рН 9,2.
- температура опыта 30⁰С, которая является средней из используемого в анализе аминокислот температурного диапазона [63, 146].

В качестве растворителя при измерении спектра поглощения раствора АФМК использовался раствор ведущего электролита. Полученный спектр (рисунок 20) свидетельствует, что в данном растворителе максимум поглощения АФМК наблюдается при 193 нм, данная длина волны и была выбрана в качестве аналитической [179].

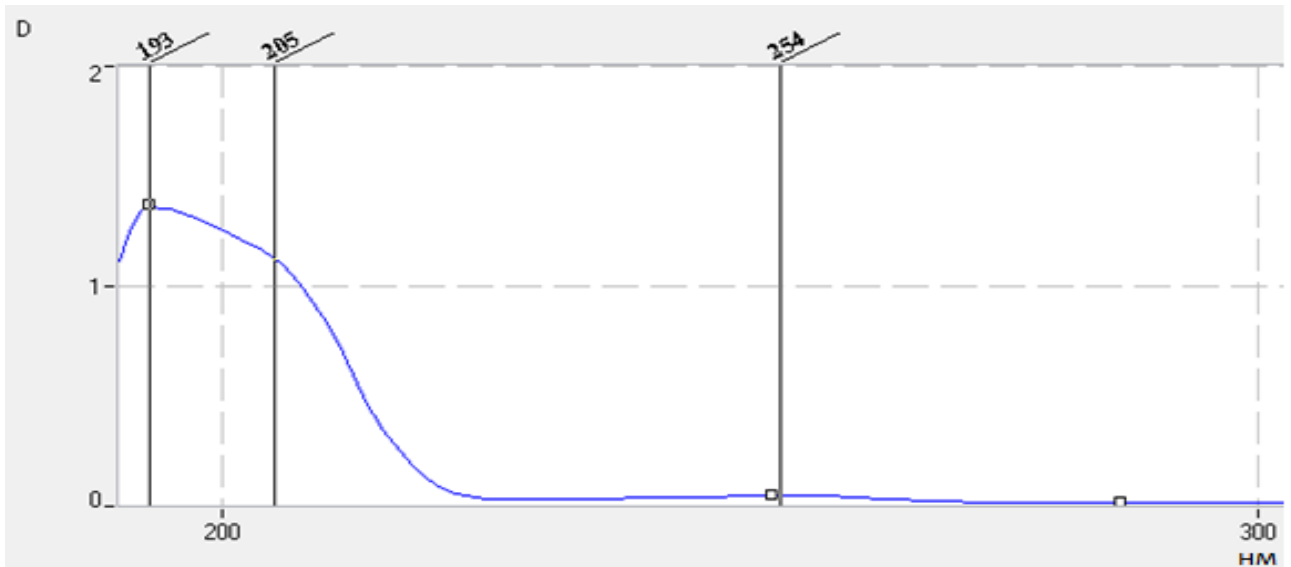


Рисунок 20 – Спектр поглощения АФМК в 10 мМ растворе натрия тетраборнокислого 10-водного рН 9,2

В качестве растворителя при анализе раствора СО АФМК использовалась вода очищенная, так как по данным литературы АФМК является легко растворимым в воде веществом [11, 17]. Типичная ЭФГ раствора СО АФМК представлена на рисунке 21.

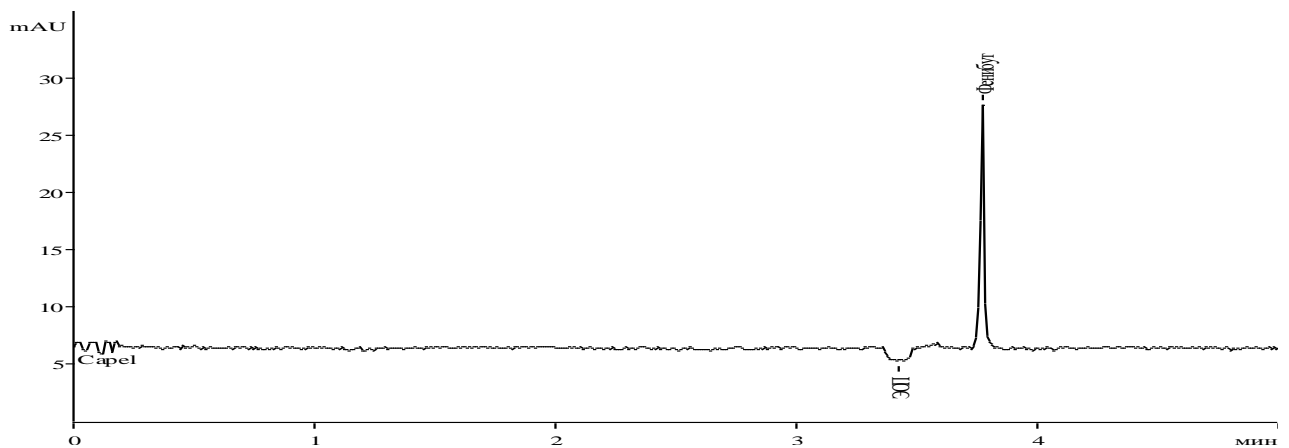


Рисунок 21 – ЭФГ водного раствора СО АФМК с концентрацией 30 мкг/мл

Из полученных результатов следует, что время анализа составляет не более 5 мин, при этом эффективность (N) по пику АФМК составляет около 200 000 кажущихся теоретических тарелок (т.т.), а его разрешение (R_s) с сигналом ЭОП находится на уровне 3.

Для установления возможного влияния сопутствующих компонентов микрокапсул на определение АФМК готовили извлечение, как из микрокапсул, содержащих АФМК (использовался образец серии 1), так и микрокапсул- плацебо. Сопутствующие компоненты микрокапсул не оказывают влияние на определение АФМК (рисунки 22, 23), при этом на ЭФГ извлечения микрокапсул серии 1 обнаруживается только один пик, соответствующий, как по времени миграции, так и по эффективности и разрешению, пику АФМК на ЭФГ раствора СО [138, 179]. Таким образом, выбранные условия позволяют вести определение АФМК в микрокапсулах.

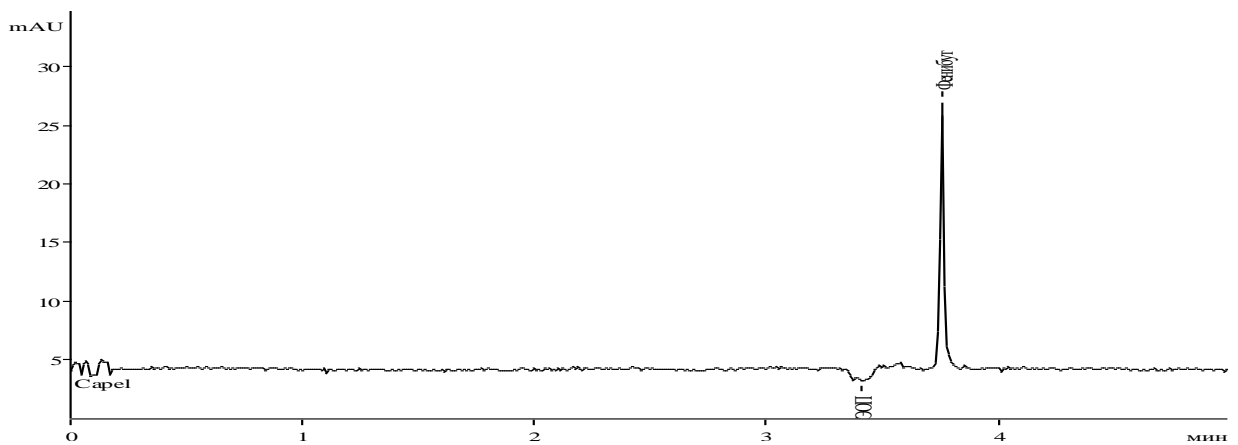


Рисунок 22 – ЭФГ извлечения микрокапсул АФМК

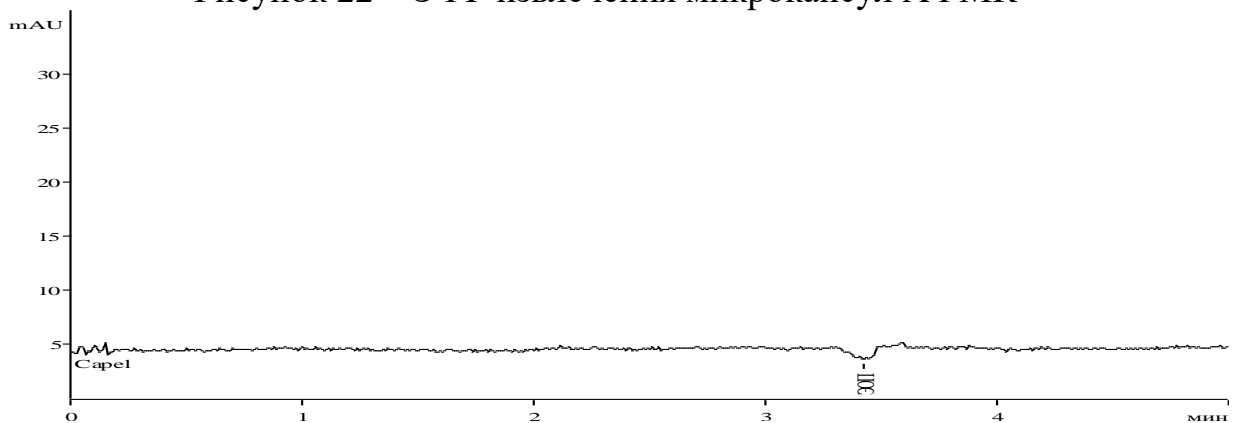


Рисунок 23 – ЭФГ извлечения микрокапсул плацебо

Переменными условиями при выборе оптимальных условий экстракции АФМК из микрокапсул были следующие: рН экстрагента, время и температура экстракции. Также оценивалось влияние процесса разрушения микрокапсул на

извлечение АФМК. В каждом случае эксперимент проводился в трех повторностях, для каждой пробы выполнялось два последовательных ввода [161].

Так как АФМК легко растворима в воде, следует предполагать, что при соотношении вещество – экстрагент 1:2 и более, весь высвободившейся из микрокапсул АФМК растворяется. Поэтому, учитывая, что в соответствии с предложенной методикой отсутствует необходимость использования таких высоких концентраций АФМК в растворах, выбор оптимального соотношения микрокапсулы – экстрагент не проводился.

В качестве экстрагентов для извлечения АФМК из микрокапсул использовали воду, 10 мМ боратный буферный раствор с рН 8,0 и 10 мМ боратный буферный раствор с рН 9,2.

Извлечение АФМК проводили согласно приведенной процедуре (см. п. 2.2), используя при этом экстрагенты с различным значением рН. После извлечения раствор доводился до метки водой (таблица 28). На извлечение АФМК из микрокапсул значение рН экстрагента не оказывает достоверного влияния. Таким образом для экстракции АФМК из микрокапсул в дальнейших исследованиях использовалась вода [134, 161].

Таблица 28 – Количественное определение АФМК в микрокапсулах, в зависимости от рН экстрагента (n=3, P=95%)

Экстрагент	Содержание АФМК в микрокапсулах, %
	$(\bar{x} \pm \Delta\bar{x})$
Вода	6,17±0,31
Буферный раствор с рН 8,0	5,95±0,29
Буферный раствор с рН 9,2	6,09±0,63

Результаты количественного определения АФМК в микрокапсулах, в зависимости от температуры эксперимента представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Количественное определение АФМК в микрокапсулах, в зависимости от температуры эксперимента (n=3, P=95%)

Температура, °С	Содержание АФМК в микрокапсулах, % ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$)
Комнатная	6,17±0,31
37	5,99±0,19
50	5,93±0,65

Установлено, что температура экстрагента также не оказывает достоверного влияния на извлечение АФМК из микрокапсул, что обуславливает использование для данного процесса комнатной температуры [138].

Результаты количественного определения АФМК в микрокапсулах в зависимости от времени экстракции приведены в таблице 30.

Таблица 30 – Количественное определение АФМК в микрокапсулах в зависимости от времени экстракции (n=3, P=95%)

Время, мин	Содержание АФМК в микрокапсулах, % ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$)
15	5,83±0,64
30	6,17±0,31
45	6,41±0,43
60	5,76±0,30

Увеличение времени экстракции от 15 до 60 мин не оказывает достоверного влияния на извлечение АФМК из микрокапсул. Однако, в целях минимизации возможных потерь при использовании 15 минутной экстракции, при составлении методики было принято решение указывать время экстракции с некоторым запасом, т.е. 30 мин [134].

На заключительном этапе выбора оптимальных условий изучалось влияние разрушения микрокапсул на высвобождаемость АФМК. Для этого около 0,1 г (точная навеска) микрокапсул помещали в ступку и интенсивно растирали с 5–6 мл воды. Полученную суспензию количественно (при помощи нескольких порций

растворителя того же объема) переносили в мерную колбу, вместимостью 100 мл, доводили водой до метки и тщательно перемешивали (раствор А).

В результате было установлено, что количественное содержание АФМК в микрокапсулах составляет $5,67 \pm 0,22\%$. В сравнении с результатами ($6,17 \pm 0,31\%$), полученными в соответствии с предложенной методикой, это наблюдается отсутствие достоверного влияния процесса разрушения микрокапсул на высвобождение АФМК. Поэтому в процессе извлечения АФМК из микрокапсул необходимость предварительного их разрушения отсутствует [138].

4.5 Валидация методики количественного определения аминофенилмасляной кислоты в микрокапсулах

Валидационная оценка разработанной методики проводилась в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» ГФ XIV по показателям: специфичность, аналитическая область, линейность, правильность и прецизионность (на уровне повторяемости (сходимости)).

При оценке специфичности методик количественного определения должно быть подтверждено, что присутствие сопутствующих веществ не влияет непредусмотренным образом на результат анализа. Поэтому, ввиду того, что при анализе микрокапсул плацебо (рисунок 23) было установлено отсутствие влияния сопутствующих компонентов микрокапсул на определение АФМК, то предложенную методику можно считать специфичной.

Линейность методики проверяли путем измерения аналитических сигналов для 5 проб с различными концентрациями АФМК [161]. В эксперименте использовались растворы СО АФМК. Для этого отбирали 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 и 0,7 мл раствора А и переносили при помощи микропипетки в пробирки по типу Эппендорф, объемом 1,5 мл, прибавляли также с использованием микропипетки, соответственно, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4 и 0,3 мл воды и перемешивали. Полученные растворы центрифугировали 3 мин при 8000 мин^{-1} и подвергали анализу в указанных условиях [161, 179].

Графическое выражение зависимости аналитического сигнала АФМК от его концентрации в измеряемом растворе представлено на рисунке 24. В указанном диапазоне концентраций график характеризовался линейной зависимостью, а обработка экспериментальных данных методом наименьших квадратов с использованием линейной модели позволила получить следующее уравнение: $y = 7524,2x + 1,08$. При этом значение коэффициента корреляции (r) составило 0,998, что отвечает необходимым требованиям ($r \geq 0,99$) к данному валидационному показателю.

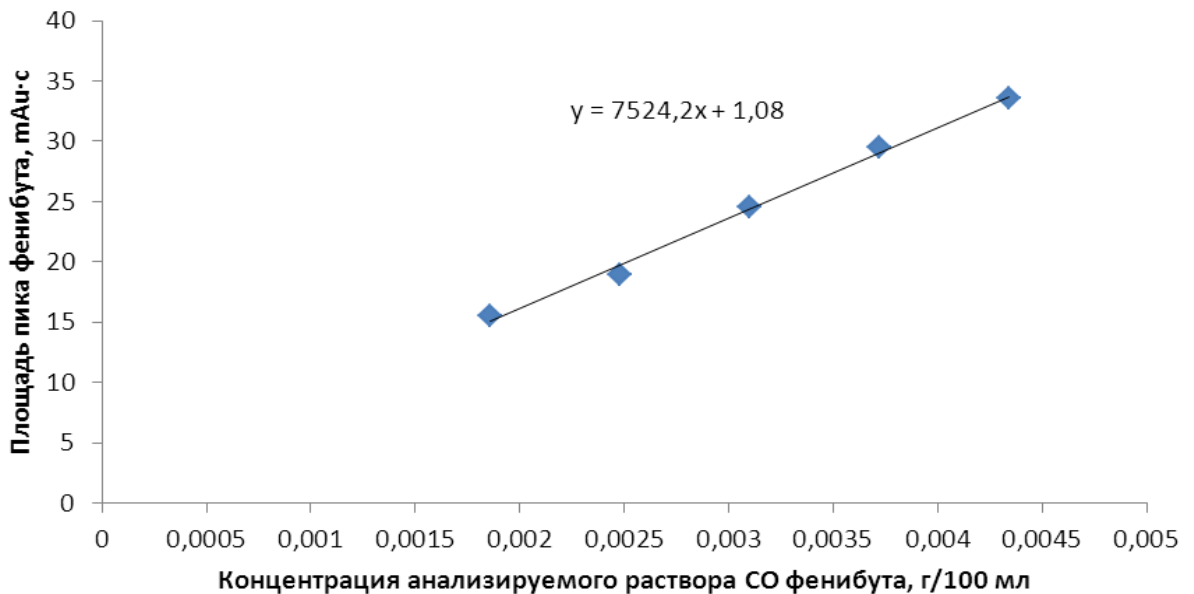


Рисунок 24 – Градуировочный график зависимости аналитического сигнала АФМК от его концентрации в измеряемом растворе

Правильность методик оценивали путем рассмотрения результатов изучения их линейности. Согласно статистической обработке полученного уравнения линейной регрессии коэффициент « b » имеет доверительный интервал $7524,2 \pm 958,62$, а свободный член « a » значимо не отличается от нуля, т.к. его доверительный интервал намного больше самого значения и равен $3,09$ ($1,08 \pm 3,09$). В виду того, что свободный член $a=0$, уравнение принимает вид: $y=7846,8x$, а предлагаемая методика не отягощена систематической погрешностью [138, 161, 179].

Оценка прецизионности проводили на уровне повторяемости (сходимости) по результатам шести определений для образцов, подготовленных в соответствии с методикой (см. п. 2.2) (таблица 31). Результаты оценки прецизионности методики характеризовались соответствующими значениями величины стандартного отклонения результата отдельного определения (*SD*) и относительного стандартного отклонения (*RSD*) [161, 179]. Полученные результаты свидетельствуют, что предложенная методика характеризуется довольно низкой величиной случайной погрешности, что позволяет использовать ее для количественного определения АФМК в микрокапсулах.

Таблица 31 – Результаты оценки прецизионности методики количественного определения АФМК в микрокапсулах

Навеска микрокапсул, г	Площадь пика АФМК (среднее из двух вводов), mAU·сек	Содержание АФМК в микрокапсулах, %	Характеристики прецизионности
0,1054	24,125	5,78	$\bar{x} = 5,84\%$ $SD = 0,08$ $RSD = 1,35\%$
0,1120	25,615	5,77	
0,1113	25,880	5,87	
0,0940	21,490	5,77	
0,1033	24,195	5,91	
0,1026	24,180	5,95	

Аналитическую область методики устанавливали по диапазону экспериментальных данных, удовлетворяющих линейной модели. В результате методика количественного определения АФМК в микрокапсулах применима в интервале от 60 до 140% от номинального значения, что соответствует предъявляемым требованиям (от 80 до 120%) Кроме того, в этом интервале методика характеризуется приемлемым уровнем правильности (результаты, свободные от систематической ошибки) и прецизионности ($5,84 \pm 0,08\%$), что подтверждает ее применимость в данном диапазоне [134].

Также в валидируемую методику включали такую процедуру, как проверка пригодности аналитической системы. В соответствии с требованиями

ОФС.1.2.1.0022.15 «Капиллярный электрофорез», в качестве параметров пригодности системы использовались: кажущееся число теоретических тарелок (N) пика АФМК, разрешение (R_s) пика АФМК и сигнала ЭОП, и фактор симметричности (A_s) пика АФМК [161, 179]. При установлении нормативов данных параметров использовались значения, полученные в ходе оценки прецизионности методики (таблица 32) [161, 179].

Таблица 32 – Оценка параметров пригодности системы

№ п/п	Параметр		
	R_s	N	A_s
1	3,24	239328	0,75
2	3,03	228937	0,87
3	3,37	211666	0,56
4	3,18	233228	0,66
5	3,32	260998	0,62
6	3,30	260824	0,57
\bar{x}	3,23	237880	0,69
$(\bar{x} \pm \Delta\bar{x})$	3,23±0,16	237880±21238	0,69±0,17

Можно заключить, что система считается пригодной, если разрешение пика АФМК и сигнала ЭОП составляет не менее 3,0, кажущееся число теоретических тарелок пика АФМК составляет не менее 200 000 т.т., а фактор симметричности пика АФМК не менее 0,5 и не более 0,9.

4.6 Разработка норм качества и определение стабильности аминофенилмасляной кислоты в капсулированной лекарственной форме

В качестве готовой ЛФ выбраны твердые желатиновые капсулы № 0, наполняемые микрокапсулами (таблица 33).

Таблица 33 – Состав на одну капсулу

Основные вещества:	в %	в мг
Микрокапсулы АФМК	100	500
Масса содержимого капсулы		500

При разработке технологии производства капсул с микрокапсулами винпоцетина были изучены технологические свойства микрокапсул (таблица 34).

Таблица 34 – Технологические свойства микрокапсул АФМК

Исследуемый показатель	Методика определения	Значения, полученные экспериментальным путем	Референтные значения
Форма микрокапсул	<u>ОФС.1.2.1.0009.15</u>	Равноосная	Удлиненная: >3:1 Пластинчатая: 3:1 Равноосная: 1:1
Сыпучесть	<u>ОФС.1.4.2.0016.15</u>	Насыпная плотность 714,3 кг/м ³ (Средние)	Весьма тяжелые: >2000 кг/м ³ Тяжелые: 1100-2000 кг/м ³ Средние: 600-1100 кг/м ³ Легкие: < 600 кг/м ³
		Сыпучесть 14,17 г/с (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
		Угол естественного откоса 34° (Хорошая)	Очень хорошая: 25-30° Хорошая: 31-35° Удовлетворительная: 36-45° Неудовлетворительная: 46-55° Плохая: 56-65° Очень плохая: >66°

Микрокапсулы представляют собой непрозрачные, желтовато-белые или жёлтые среднemelкие, крупные и очень крупные изодиаметрические (равноосные) среднетяжёлые частицы, обладающие хорошей сыпучестью, что позволяет использовать их для наполнения твердых желатиновых капсул.

Показатели качества капсул АФМК представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Показатели качества капсул АФМК

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Твердые желатиновые непрозрачные капсулы белого цвета, содержащие микрокапсулы круглой формы светло-желтого цвета; размер капсулы № 0.
Подлинность	А) УФ-спектрофотометрия	Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора СО в области длин волн от 220 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн [179].
Растворение	ГФ XIV ОФС.1.4.2.0014.15	За 3 часа не менее 75 %
Распадаемость	ГФ XIV ОФС.1.4.2.0013.15	Не более 30 мин
Родственные примеси	ТСХ	-сумма примесей – не более 0,5%
Средняя масса и однородность массы	ГФ XIV ОФС.1.4.2.0009.15	От 0,4 до 0,6 г
Микробиологическая чистота	ГФ XIV ОФС.1.2.4.0002.18	Категория 3А
Однородность дозирования	ГФ XIV ОФС.1.4.2.0008.18	0,237-0,262 г
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	0,237-0,262 г

Изучение стабильности в условиях долгосрочного хранения проводили в соответствии с ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств». Образцы капсул с микрокапсулами хранили в банках пластиковых с навинчивающимися крышками температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности $60 \pm 5\%$. Анализ образцов проводили каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года, а затем через год. Исследования показали,

что наработанные серии образцов капсул стабильны на протяжении 24 месяцев, в течение 24 месяцев хранения количественное содержание винпоцетина снижается. Исходя из данных эксперимента, для предложенной ЛФ был установлен срок годности – 24 месяца при хранении при температуре 25 ± 2 °С.

4.7 Разработка состава, технологии микрокапсулированной лекарственной формы винпоцетина

Данный фрагмент диссертационной работы выполнен при поддержке Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК- 3317.2015.7 «Методологические аспекты создания лекарственных форм на основе микрокапсул». Микрокапсулы получены диспергированием в системе жидкость – жидкость (методика в п.2.2). По внешнему виду (рисунок 25) микрокапсулы с гидрофильной оболочкой имели округлую, шарообразную форму, блестящую гладкую поверхность и желтый цвет.

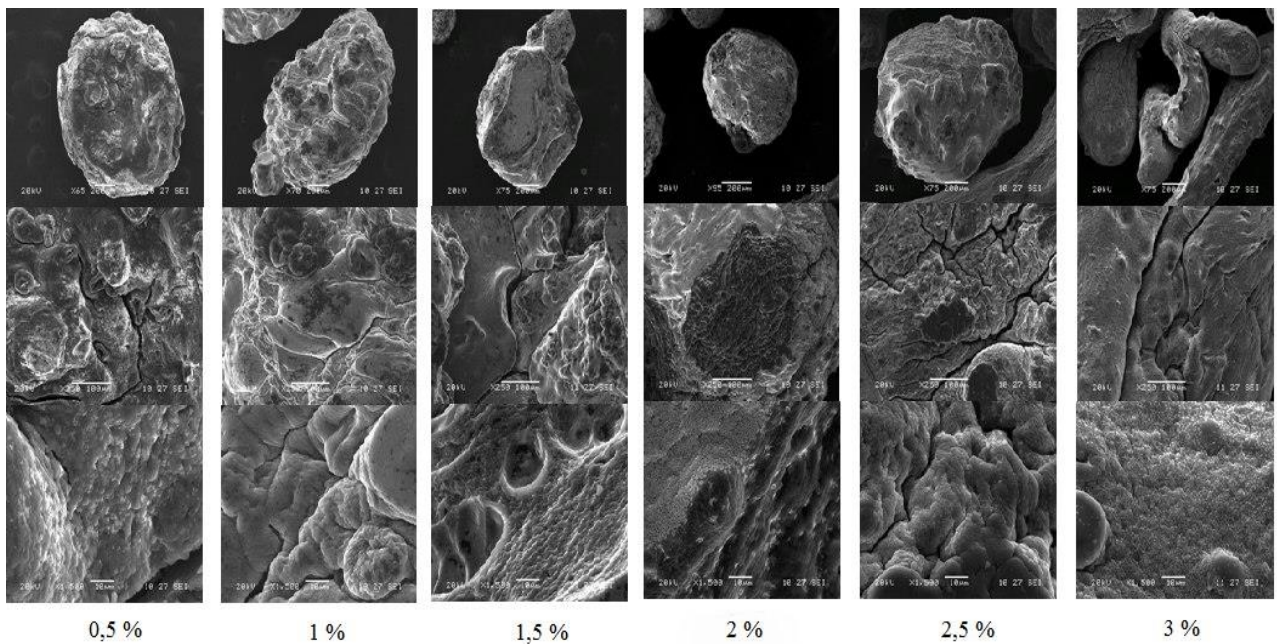


Рисунок 25 –Микрофотографии поверхности микрокапсул винпоцетина

Микрокапсулы с гидрофобной оболочкой – округлую форму, шероховатую поверхность, светло–желтый цвет и слабый характерный запах пчелиного воска

[136, 148]. В результате проведенного исследования были получены образцы размером от 0,5 до 3,0 мм (таблица 36) [42].

Таблица 36 – Результаты определения фракционного состава микрокапсул

Состав, №	Фракционный состав, %				
	2,0–3,0 мм	1,0–2,0 мм	0,5–1,0 мм	0,2–0,5 мм	0–0,2 мм
1	66	20	10	2	1
2	29	58	10	1	1
3	30	54	9	4	–
4	66	20	13	1	–

Степень сыпучести микрокапсул определяли согласно ОФС.1.4.2.0016.15. Полученные данные представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Результаты определения насыпной плотности и сыпучести микрокапсул

Состав, №	Наименование испытания	
	Насыпная плотность, кг/м ³	Сыпучесть, г/с
1	656	11,23
2	625	13,81
3	588	7,15
4	555	8,47

Из данных таблицы 37 следует, что микрокапсулы с гидрофильной оболочкой (составы № 1 и 2) обладали лучшей сыпучестью. Это объясняется тем, что данные образцы имели более округлую форму и гладкую поверхность, нежели образцы с гидрофобной оболочкой (составы № 3 и 4).

Методика исследования высвобождения винпоцетина из микрокапсул изложена в п. 2.2. [127]. На рисунках 26–28 представлены графики зависимости степени высвобождения ФС в среду растворения (%) от времени (мин).

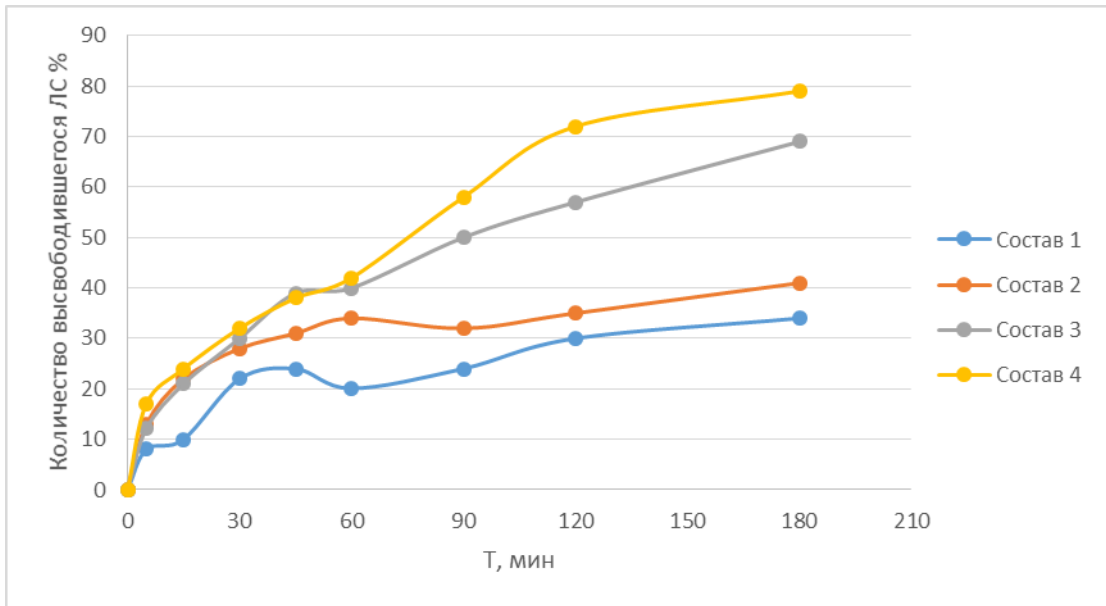


Рисунок 26 – Профиль высвобождения винпоцетина из микрокапсул размером 0,5–1,0 мм

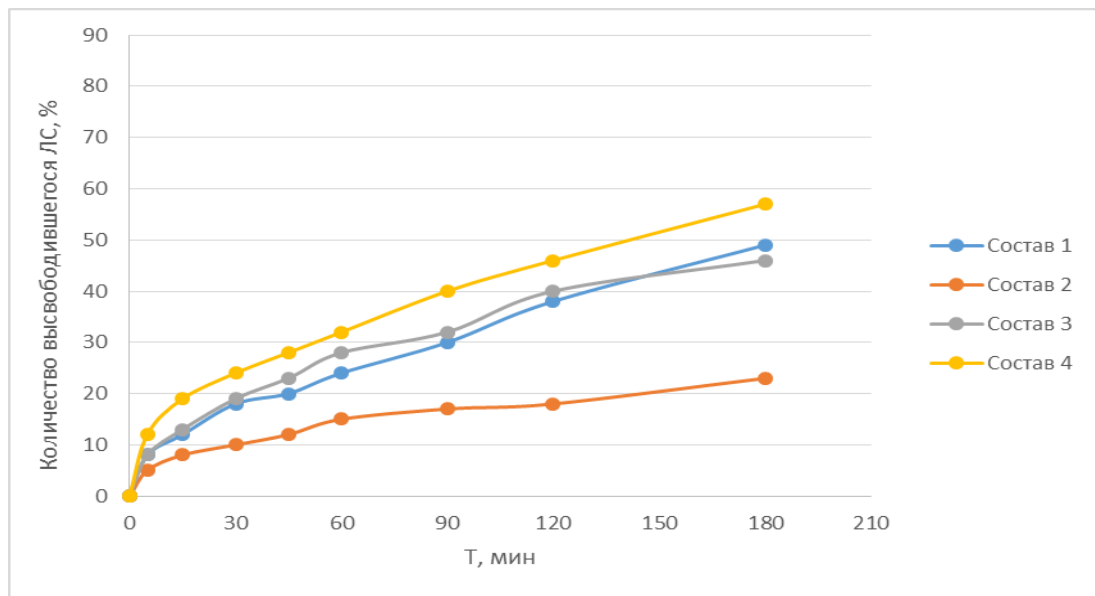


Рисунок 27 – Профиль высвобождения винпоцетина из микрокапсул размером 1,0–2,0 мм

Наибольшее количество высвободившегося винпоцетина наблюдается из микрокапсул, имеющих гидрофобную оболочку и размер 0,5–1,0 мм (рисунок 26). Так, к 180 мин количество высвободившегося винпоцетина в среду растворения из микрокапсул состава 4 составляет 79% [347]. Количество высвободившегося винпоцетина из микрокапсул размером 1,0–2,0 мм идет медленнее и к 180 мин

составляет 57% из микрокапсул состава 4 (рисунок 27). Из микрокапсул размером 2,0-3,0 мм количество высвободившегося винпоцетина – к 180 мин 47% (рисунок 28) [127]. В не меньшей степени, чем диаметр частиц, определяющий поверхность диффузии, влияет и дисперсионная среда на количество высвободившегося винпоцетина. Наибольшее количество высвободившегося винпоцетина наблюдается из микрокапсул всех фракций, полученных диспергированием в растворе Na-КМЦ [127].

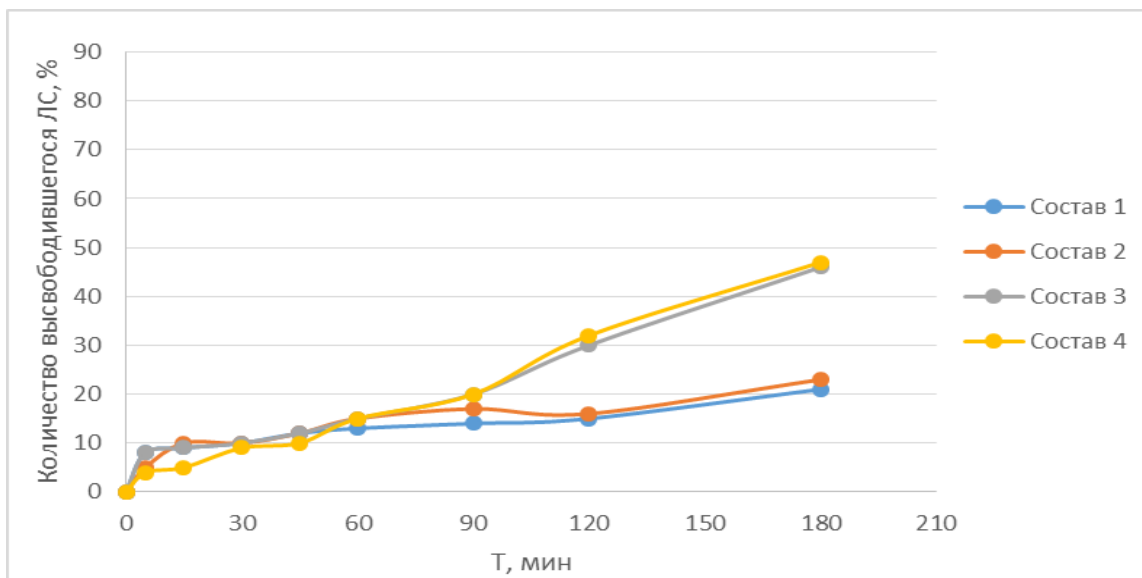


Рисунок 28 – Профиль высвобождения винпоцетина из микрокапсул размером 2,0–3,0 мм

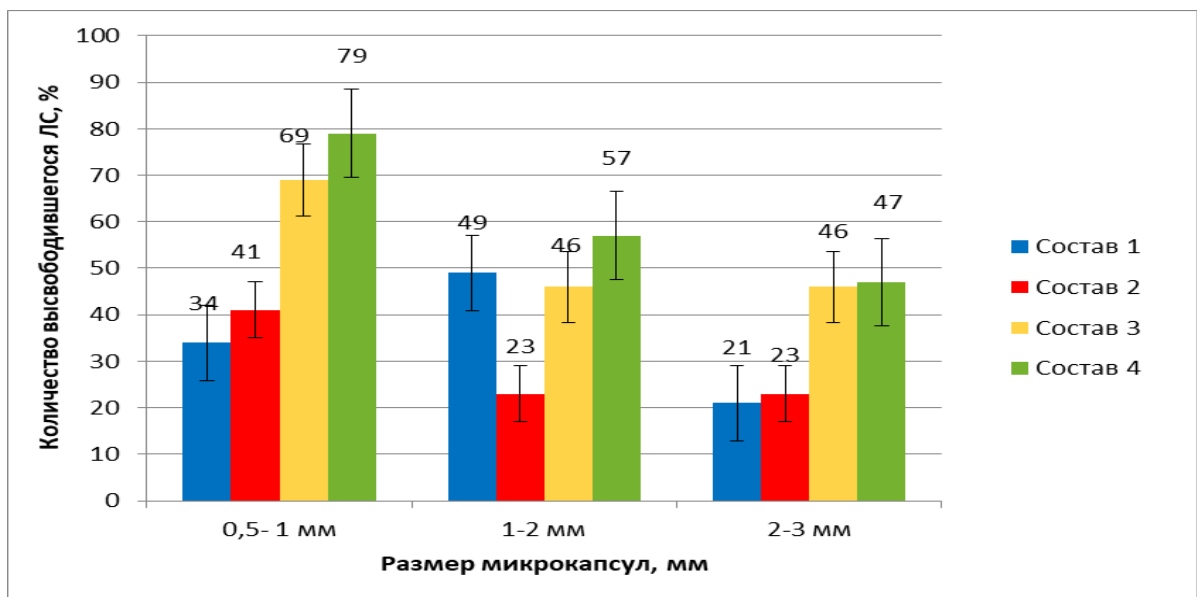


Рисунок 29 – Высвобождение винпоцетина из экспериментальных составов в зависимости от размера микрокапсул

Для получения оболочек на основе хитозана и солей АК для микрокапсул, содержащих винпоцетин использовали методику, изложенную в п. 2.2. По данным РЭМ микрокапсулы представляют собой непрозрачные, белые или беловато-жёлтые очень мелкие кристаллы. Поверхность микрокапсул с 1% раствором АН имеет выступы, углубления, малые трещины, а также включения нерастворившегося в оболочке винпоцетина [132]. Поверхность микрокапсул с 1,5% раствором АН покрыта выступами, изгибами, извилинами и углублениями. Видимые включения винпоцетина практически отсутствуют. Поверхность микрокапсул с 2% раствором АН представляет собой продольно–морщинистую структуру с небольшим количеством включений округлой формы. Имеются маленькие продольные трещины. Поверхность микрокапсул с 2,5% раствором АН имеет морщинистую структуру с углублениями и извилинами. Видимые отдельные включения отсутствуют. Поверхность микрокапсул с 3% раствором АН представляет собой сильно морщинистую структуру с глубокими поперечными трещинами. Встречаются редкие шаровидные включения винпоцетина [132].

АСМ является одним из самых современных методов исследования свойств поверхности [196]. Методика проведения анализа представлена в п. 2.2. Сравнение поверхности микрокапсул и их микропрофили с различной концентрацией АН, обработанных раствором хитозана и без обработки, представлено на рисунках 30–35.

На рисунке 30а поверхность имеет характерную продольную исчерченность, выступы и впадины различной высоты и глубины, соответственно. Структура гомогенная, видимых включений нет, наружная поверхность гладкая. На рисунке 30б поверхность ячеистая, морщинистая, шероховатая. Имеются небольшие выступы. На микропрофиле с хитозаном (рисунок 30в) виден выраженный рельеф поверхности с волнообразной поверхностью, пики сглажены. Микропрофиль без хитозана отсутствует, так как поверхность не имеет каких–либо характерных особенностей рельефа [98].

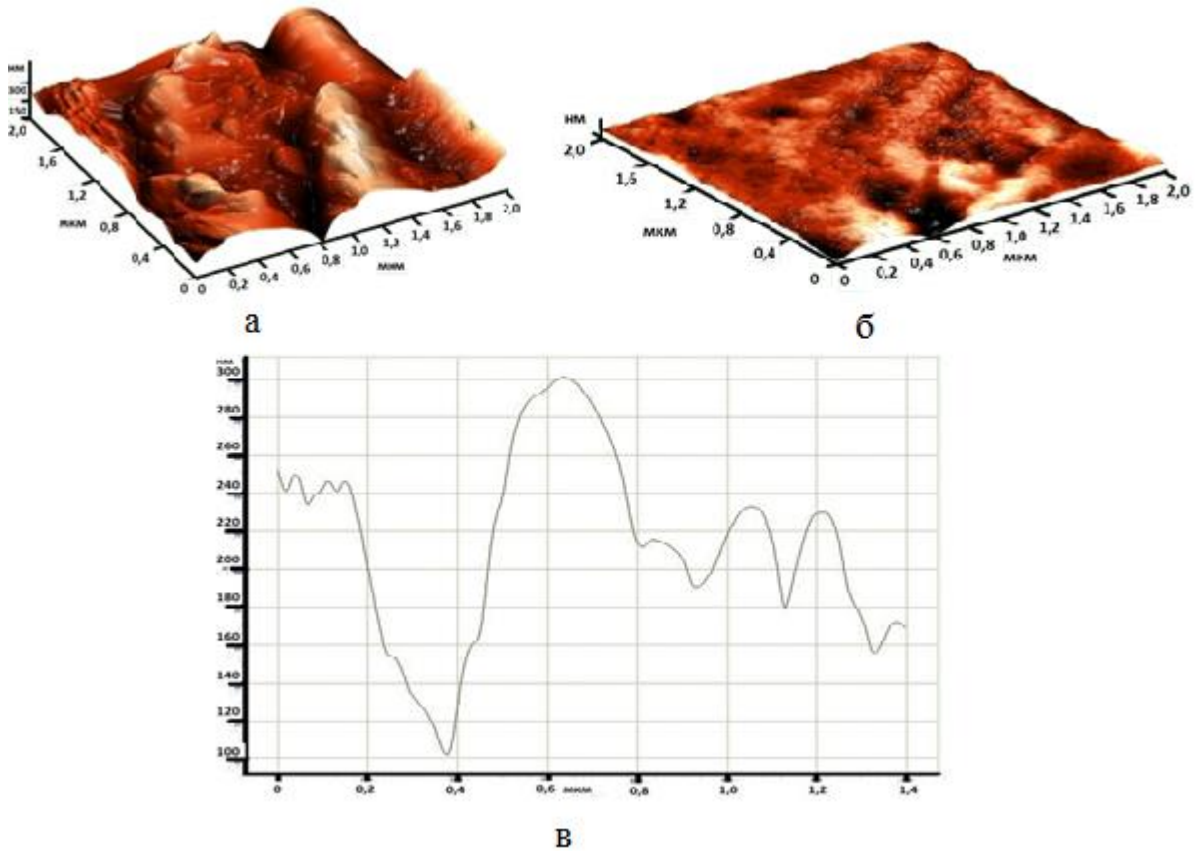


Рисунок 30 – Трёхмерное АСМ–изображение поверхности микрокапсул с концентрацией раствора АН 0,5%, обработанных раствором хитозана (а) и его микропрофиль (в) и без хитозана (б) при площади сканирования $2 \times 2 \text{ мкм}^2$

На рисунке 31а поверхность слегка шероховатая, имеет редкую продольную исчерченность, глубокие впадины и пологие морщинистые высоты. На рисунке 31б микрокапсулы имеют поперечно морщинистую структуру. Поверхность гладкая, присутствуют глубокие впадины, углубления и объёмные заострённые выступы. Микропрофили поверхности схожи. Видимые отличия в структуре рельефа практически отсутствуют.

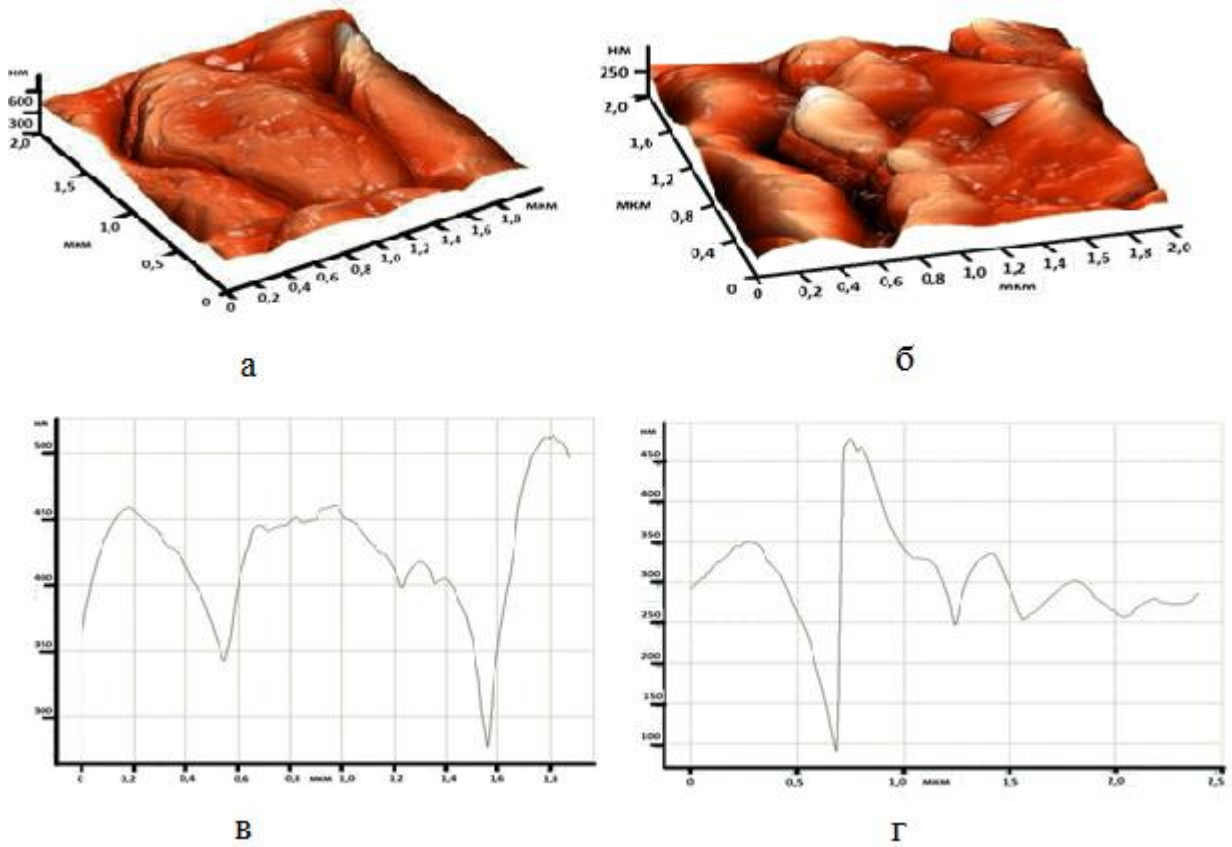


Рисунок 31 –Трёхмерное АСМ–изображение поверхности микрокапсул с концентрацией раствора АН 1%, обработанных раствором хитозана (а) и без хитозана (б) и их микропрофили (в и г) при площади сканирования $2 \times 2 \text{ мкм}^2$

На рисунке 32а поверхность сильно шероховатая, с выступами различной высоты и ширины. Углубления и впадины небольшие. На вершущках высот имеются редкие мелкие шаровидные включения. На рисунке 32б поверхность гладкая, местами имеет продольную исчерченность. Углубления практически отсутствуют, но имеются небольшие выступы и подъёмы. Микропрофиль поверхности с хитозаном (рисунок 32в) имеет менее сглаженную поверхность, но меньшие перепады высот, а также пильчатые вершущки пиков, чем микропрофиль без хитозана (рисунок 32г).

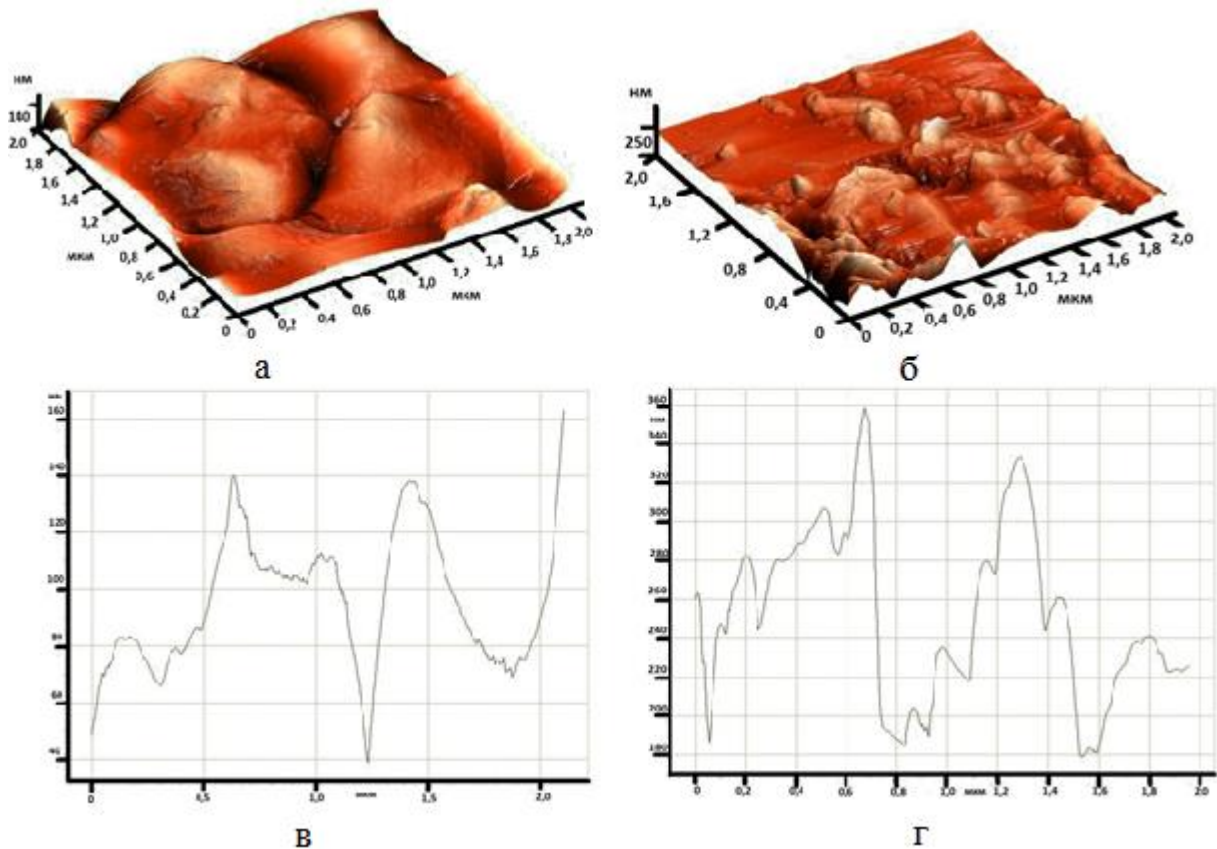


Рисунок 32 – Трёхмерное АСМ–изображение поверхности микрокапсул с концентрацией раствора АН 1,5%, обработанных раствором хитозана (а) и без хитозана (б) и их микропрофили (в и г) при площади сканирования $2 \times 2 \text{ мкм}^2$

На рисунке 33а поверхность слегка шероховатая, имеются характерные, встречающиеся группами, высокие пики с широким основанием и заострённой верхушкой. Впадины неглубокие, но протяжённые. На рисунке 33б поверхность неровная, шероховатая, с многочисленными шаровидными выступами и включениями. Микропрофиль микрокапсул с хитозаном (рисунок 33в) имеет скачкообразный рельеф, что значительно отличается от микропрофиля без хитозана (рисунок 33г) с пилообразной поверхностью. При данной концентрации АН начинают проявляться различия в поверхности микрокапсул с хитозаном и без него [98].

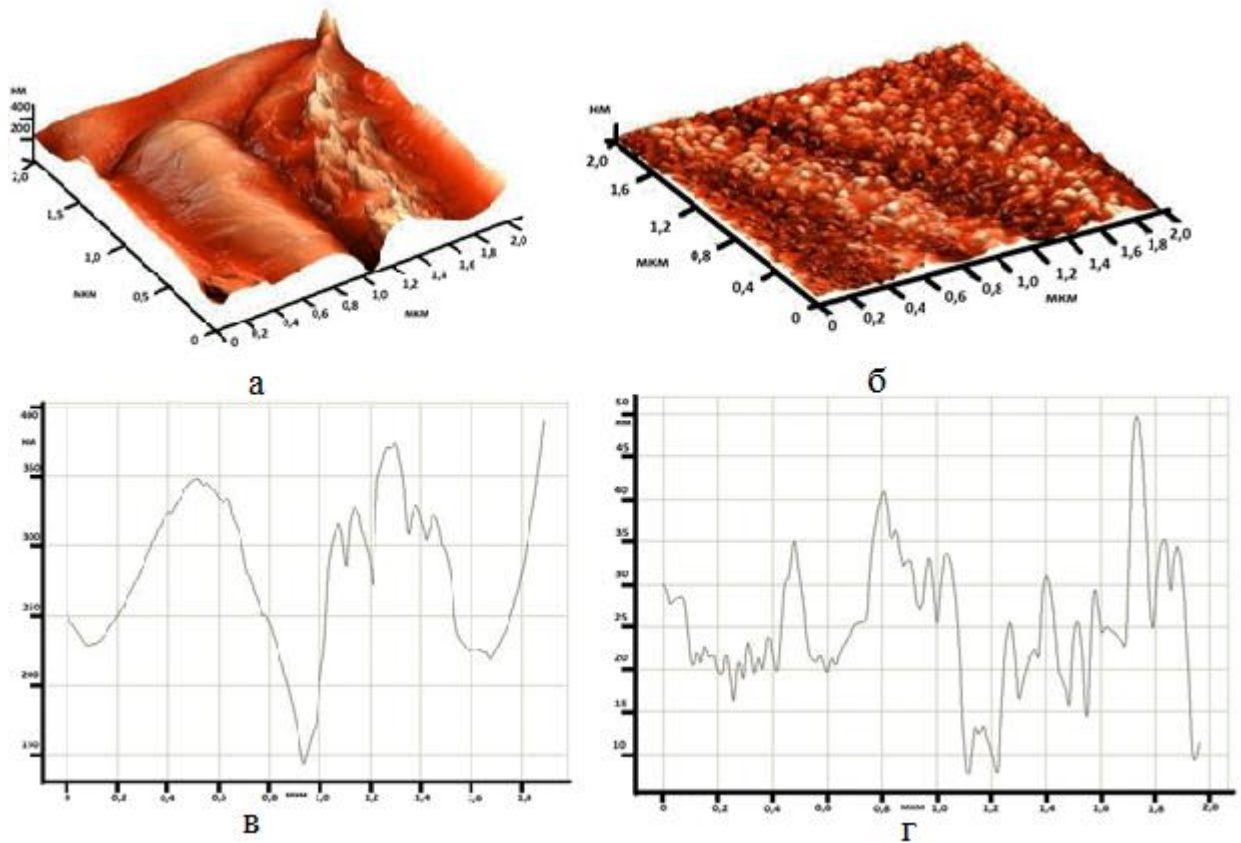


Рисунок 33 – Трёхмерное АСМ–изображение поверхности микрокапсул с концентрацией раствора АН 2%, обработанных раствором хитозана (а) и без хитозана (б) и их микропрофили (в и г) при площади сканирования 2×2 мкм²

На рисунке 34а поверхность морщинистая, слабо ячеистая, видимые включения отсутствуют. На рисунке 34б поверхность микрокапсулы гладкая, с длинными, извилистыми, неглубокими впадинами. Выступы крупные, пологие, со слабой поперечной исчерченностью. Микропрофили (рисунки 34в, 34г) 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 (таблица 38) сильно разнятся по отношению друг к другу, что позволяет судить об отличиях микрокапсул с хитозаном и без него [98].

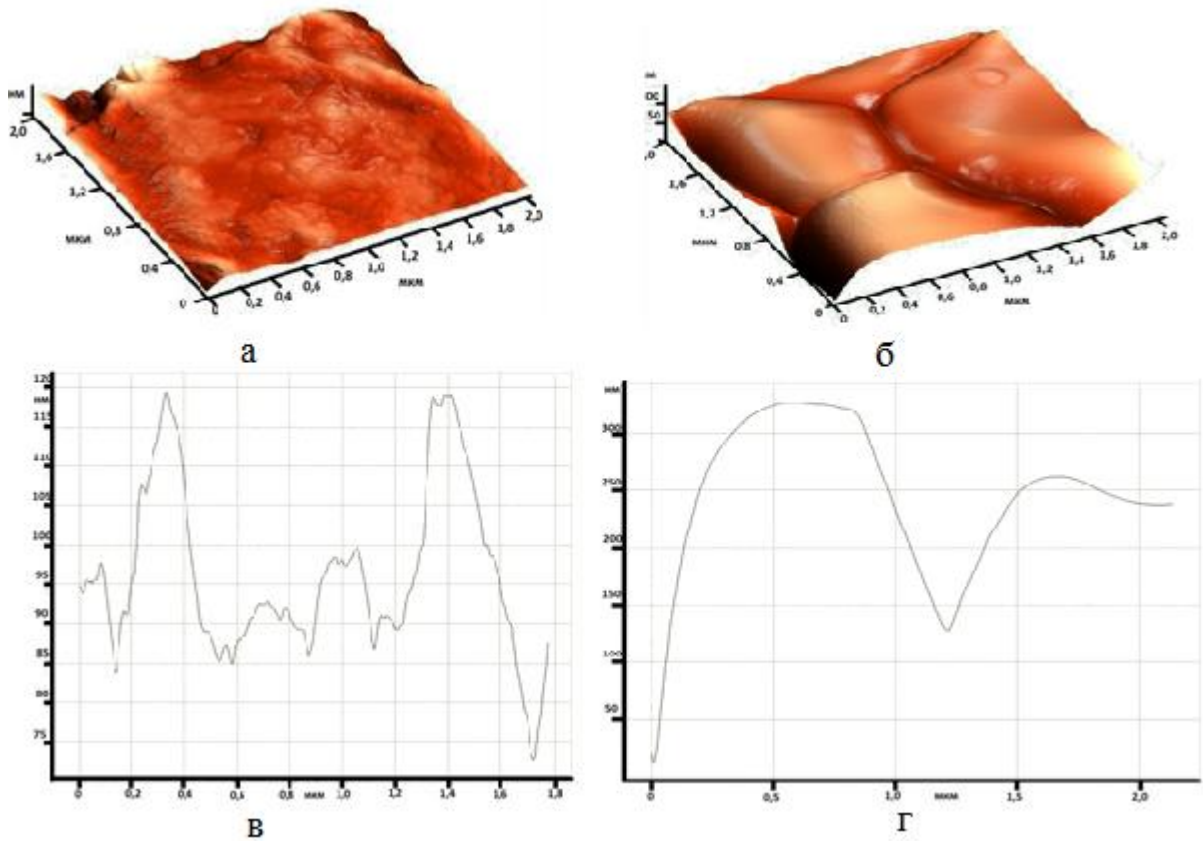


Рисунок 34 – Трёхмерное АСМ–изображение поверхности микрокапсул с концентрацией раствора АН 2,5%, обработанных раствором хитозана (а) и без хитозана (б) и их микропрофили (в и г) при площади сканирования $2 \times 2 \text{ мкм}^2$

На рисунке 35а микрокапсула сильно морщинистая, покрыта неглубокими многочисленными впадинами. Поверхность неравномерно шероховатая. На рисунке 35б поверхность микрокапсулы гладкая, глубоко извилистая, выступы крупные, поперечно исчерченные. На рисунке 35в микропрофиль имеет крупнозубчатый вид с вытянутыми пильчатыми пиками. Микропрофиль без хитозана волнообразный, сглаженный [98].

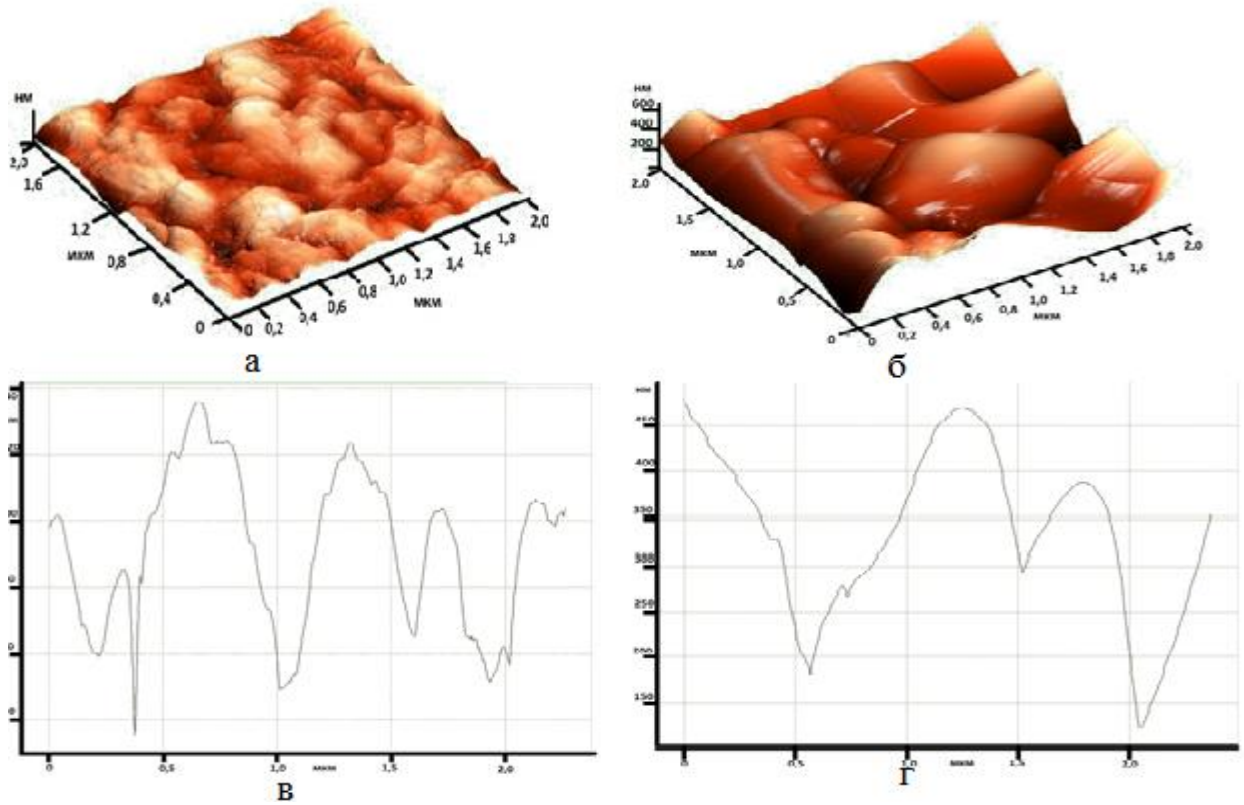


Рисунок 35 –Трёхмерное АСМ–изображение поверхности микрокапсул с концентрацией раствора АН 3%, обработанных раствором хитозана (а) и без хитозана (б), и их микропрофили (в и г) при площади сканирования $2 \times 2 \text{ мкм}^2$

На основании микропрофилей проведены вычисления амплитудных параметров шероховатости (таблица 38).

Таблица 38 – Параметры шероховатости поверхности микропрофиля при площади сканирования $2 \times 2 \text{ мкм}^2$

Концентрация раствора АН	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

Микрокапсулы, не обработанные раствором хитозана, имеют гладкую, поперечно исчерченную поверхность с крупными высотами и глубокими впадинами. С увеличением концентрации АН поверхность становится более гладкой, пики – крупнее, выше и шире, впадины – глубже и более извилистыми [98]. Микрокапсулы, обработанные раствором хитозана, напротив, имеют шероховатую поверхность, небольшие высоты и неглубокие впадины, и с увеличением концентрации АН поверхность становится более шероховатой, высоты равномерно распределяются в микрокапсуле [98]. При концентрации раствора АН 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. Вычисленные данные подтвердили различия в характере поверхности микрокапсул. Для образцов с хитозаном и концентрацией раствора АН 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%) [98]. Микрокапсулы без хитозана с концентрацией раствора АН 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 отрицательными эксцессами. Наблюдается некоторое чередование знака асимметрии и эксцесса у образцов с увеличением концентрации.

Ниже на рисунке 36 представлены поверхности микрокапсул с различной концентрацией АН, обработанных раствором хитозана и без обработки, при площади сканирования 5×5 мкм² [98]. При площади сканирования 5×5 мкм² наблюдается проявление различий в структуре поверхности микрокапсул с хитозаном и без хитозана, но чётко видные отличия заметны только при концентрации раствора АН 2,5% и 3%. При концентрации 2% наблюдаются слабо различимые характерные признаки.

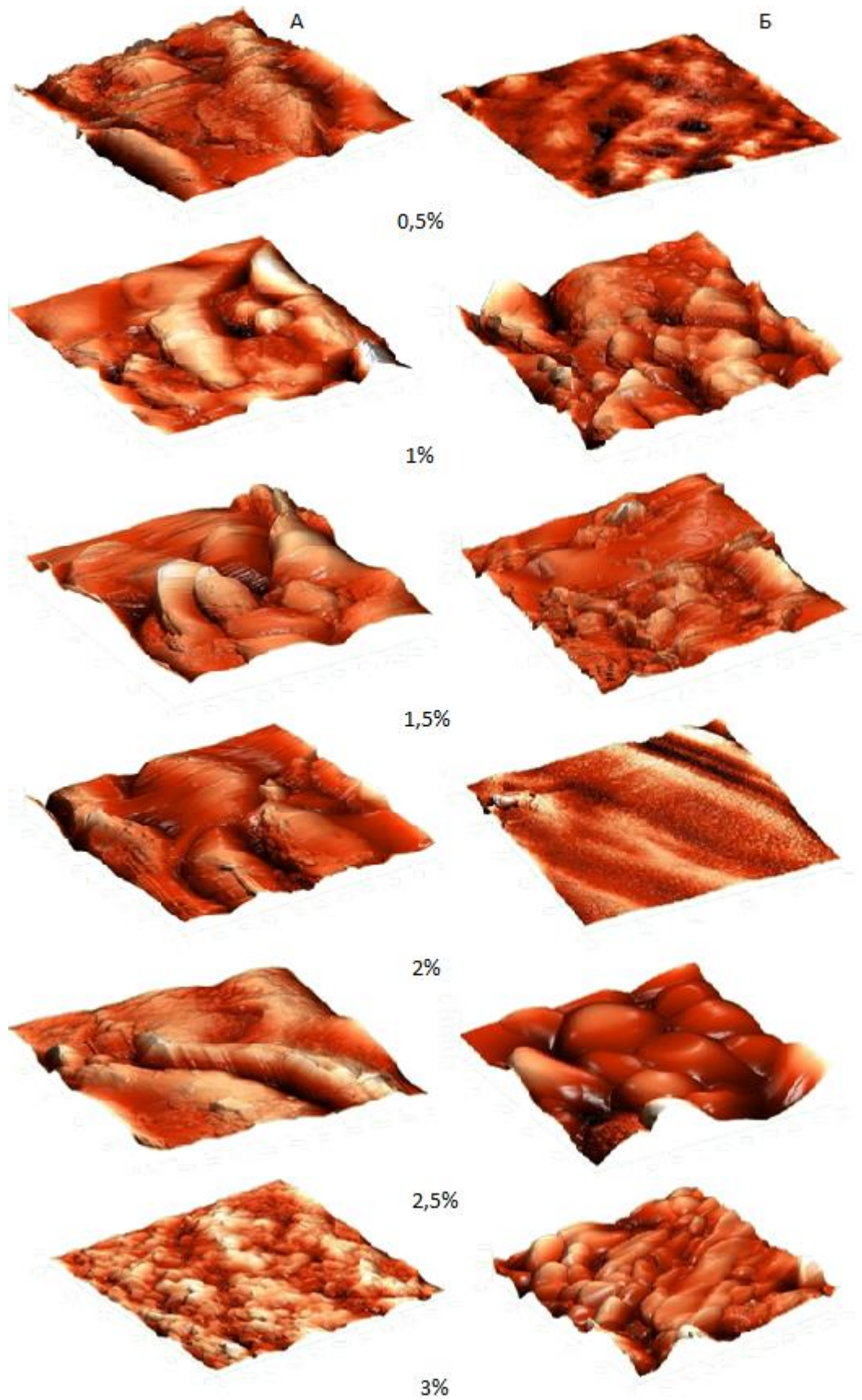


Рисунок 36 – Трёхмерные АСМ-изображения поверхности микрокапсул с различными концентрациями раствора АН, обработанных раствором хитозана (А) и без хитозана (Б), при площади сканирования $5 \times 5 \text{ мкм}^2$

При площади сканирования 5×5 мкм² описанные выше характерные признаки и структурные особенности поверхности микрокапсул при различной концентрации раствора АН, менее заметны, вследствие чего при концентрации 2% трудно отличить микрокапсулы с хитозаном и без него [98].

Определена эффективность микрокапсулирования (рисунок 37). Так, при концентрации раствора АН 2,5% эффективность микрокапсулирования максимальна и составляет 86,8%. При данной концентрации происходит насыщение и при её дальнейшем увеличении эффективность снижается.



Рисунок 37 – Зависимость эффективности микрокапсулирования от концентрации раствора АН

В результате проведенных исследований биофармацевтических характеристик показано влияние на высвобождение винпоцетина концентрации раствора АН, используемой при получении микрокапсул [98]. Оптимальной концентрацией раствора АН для оболочки является концентрация 2,5%, так при концентрации 2,5% степень высвобождения винпоцетина составляет 86% за 180 мин эксперимента. При концентрации раствора АН 2,5% эффективность микрокапсулирования максимальна (86,8%) (рисунок 38) [98].

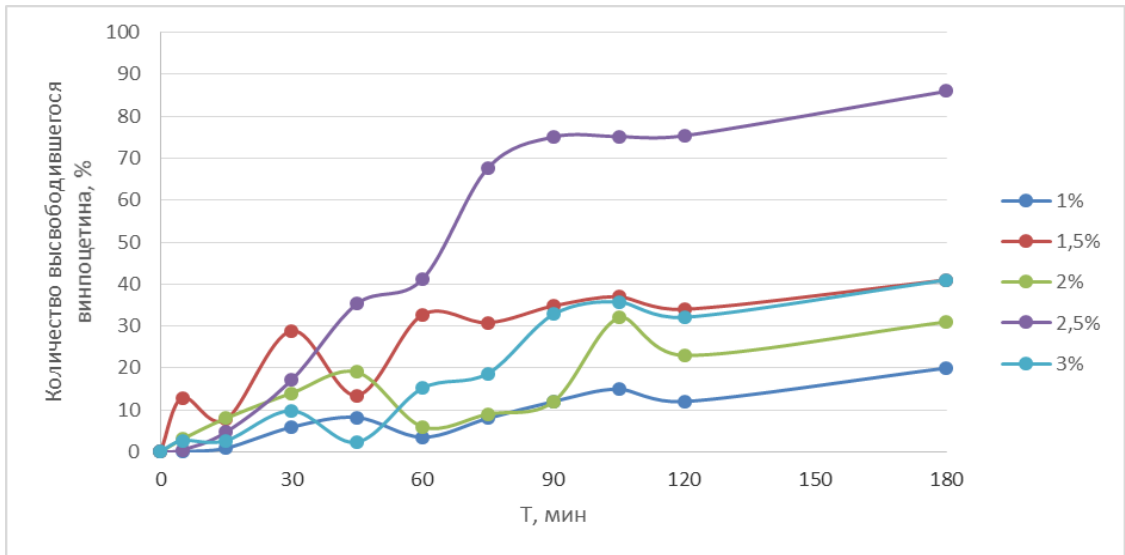


Рисунок 38 – Профиль высвобождения винпоцетина из микрокапсул

В результате выполнения диссертационных исследований установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ЛП с заданными биофармацевтическими характеристиками (таблица 39).

Таблица 39 – Соответствие результатов компьютерного моделирования и исследований биофармацевтических характеристик

Формы ЛС	Результаты моделирования	Биофармацевтические характеристики ЛС
IV класс БКС		
Микрокапсулы	Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль [-650:-450]	За 3 часа количество высвободившегося ЛС не менее 75%

Для того чтобы показать, что разработанные нами модели компьютерного моделирования позволяют проводить расчеты высвобождения винпоцетина из оболочек микрокапсул, и подтвердить правомерность предположений и приближений, используемых в численном эксперименте, рассмотрим результаты моделирования молекулярной динамики систем: «АН–винпоцетин», «желатин–винпоцетин», «сплав пчелиного воска и масла какао – винпоцетин», «АН–винпоцетин-хитозан», и квантово-химический расчет свободной энергии

высвобождения молекулы винпоцетина из материала оболочек. Критерием является количественное согласие с экспериментальными данными.

Сравнительные исследования биофармацевтических характеристик модельных образцов микрокапсул показали, что степень высвобождения винпоцетина из микрокапсул с оболочкой желатин меньше, чем из оболочки, представляющей сплав масло какао: воск. Данный факт также был нами установлен и теоретически: так энтальпии высвобождения винпоцетина из желатина и сплав масло какао: воск равны – 1370 кДж/моль, –735 кДж/моль соответственно.

Сравнительный анализ результатов квантово-химического вычисления термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из АН и желатина позволяет сделать вывод о большем сродстве винпоцетина к альгинату натрия в различных средах. Этим может быть объяснена более высокая степень высвобождения винпоцетина в 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной из желатина по сравнению с АН. В качестве готовой ЛФ выбраны твердые желатиновые капсулы № 1, наполняемые микрокапсулами (таблица 40).

Таблица 40 – Состав на одну капсулу

Основные вещества:	в %	в мг
Микрокапсулы винпоцетина	100	300
Масса содержимого капсулы		300

Технологический процесс производства микрокапсул винпоцетина состоит из следующих стадий: введение винпоцетина в раствор АН, экструзия, промывка микрокапсул, сушка микрокапсул.

Растворение кальция хлорида в воде

Растворяют предварительно отвешенный кальция хлорид в воде очищенной, используя смеситель жидкостной серии. Контролируют процесс растворения визуально.

Технологический контроль включает в себя проверку однородности смешения. Химический контроль заключается в проверке подлинности и количественного определения компонентов.

Набухание и растворение АН в воде

Альганатную массу готовят в реакторе с паровой рубашкой, снабженном якорной мешалкой (25-30 об/мин), автоматическим регулятором температуры, воздушным краном и подводкой вакуума.

АН в реакторе заливают водой (температура 18-20°C) на 10 -15 мин, затем перемешивают в течение 30 мин.

Введение винпоцетина в раствор АН

К полученному раствору АН добавляют субстанцию винпоцетина, продолжая перемешивание еще 30 мин. Для получения устойчивой суспензии процесс осуществляют с помощью роторной и турбинной мешалки. Контролируют седиментационную устойчивость суспензий.

Экструзия в раствор хитозана

Введение кальция хлорида в раствор хитозана

Полученную на предыдущей стадии суспензию с помощью системы туб, снабженных ротаметром для контроля поступающей в трубы суспензии, подают в форсунки снабженные соплами на раствор кальция хлорида, образуются микрокапсулы методом экструзии. Для предупреждения слипания используется магнитная мешалка.

Промывка микрокапсул

Полученные микрокапсулы подвергают фильтрованию и промыванию водой очищенной для удаления остатков раствора кальция хлорида.

Сушка микрокапсул

Сушат микрокапсулы в сушильных шкафах 12 ч.

4.8 Разработка и валидация методики количественного содержания винпоцетина в микрокапсулах методом спектрофотометрии

Количественное определение содержания винпоцетина в микрокапсулах с оболочкой АН проводили в соответствии с методикой п. 2.2. (таблица 41). Относительная погрешность единичного определения винпоцетина в разработанной ЛФ с 95% вероятностью составляет $\pm 3,58\%$.

Таблица 41 – Результаты количественного определения винпоцетина в микрокапсулах

Навеска микрокапсул, г	Найдено винпоцетина, г	$\bar{X} - X_i$	$(\bar{X} - X_i)^2$	Метрологические характеристики
1,5998	0,004931	0,000138	0,00000001904	$\bar{X} = 0,005069$ $S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n(n-1)}} =$ $0,00007068$ $\Delta X = S_x \cdot t_x = 0,0001816$ $X \pm \Delta X = 0,005069 \pm 0,0001816$ $\varepsilon = 3,58 \%$
1,5997	0,004930	0,000139	0,00000001932	
1,5999	0,005195	0,000126	0,00000001587	
1,6002	0,005158	0,000089	0,00000000792	
1,6001	0,004894	0,000175	0,00000003062	
1,6000	0,005309	0,000329	0,00000005712	
	$\bar{X} = 0,005069$		$\sum (\bar{X} - X)^2 =$ 0,0000001499	

Валидацию методики количественного определения винпоцетина в микрокапсулах осуществляли согласно требованиям ГФ IV изд. При определении специфичности методики, как для подтверждения подлинности, так и для количественного определения винпоцетина в микрокапсулах, были проведены исследования по изучению влияния ВВ на возможность проведения идентификации винпоцетина методом спектрофотометрии. График зависимости оптической плотности от длины волны испытуемого раствора винпоцетина (рисунок 39) имеет три максимума поглощения при длине волны 229, 274, 314 нм, поэтому можно исключить влияние ВВ на возможность проведения идентификации и количественное определение винпоцетина [123].

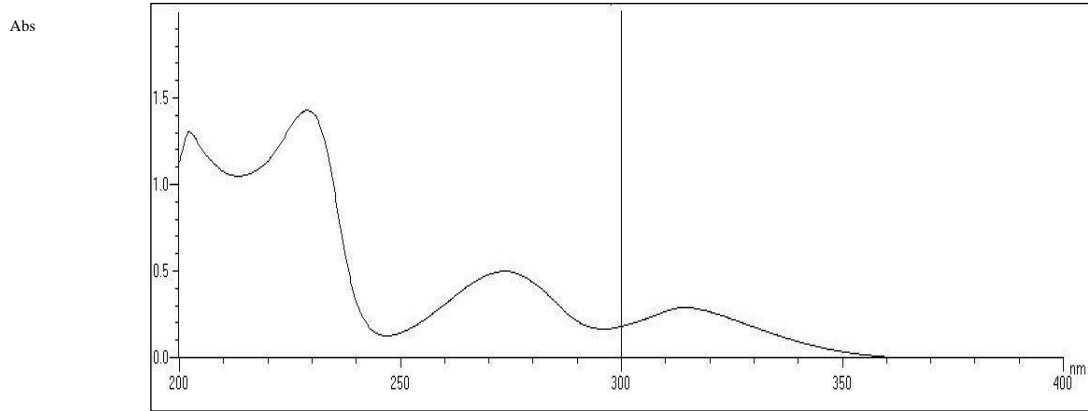


Рисунок 39 – Спектр поглощения испытуемого раствора винпоцетина

Линейность методики устанавливали путем анализа модельных смесей с содержанием винпоцетина в диапазоне 70–130% от номинального и последующего построения калибровочной кривой зависимости оптической плотности от содержания винпоцетина с расчетом коэффициента корреляции R (рисунок 40). Аналитическая методика определения винпоцетина характеризуется линейной зависимостью, которая аппроксимируется уравнением $y = 33,592x$. Коэффициент корреляции больше 0,99, что соответствует требованиям НД [123].

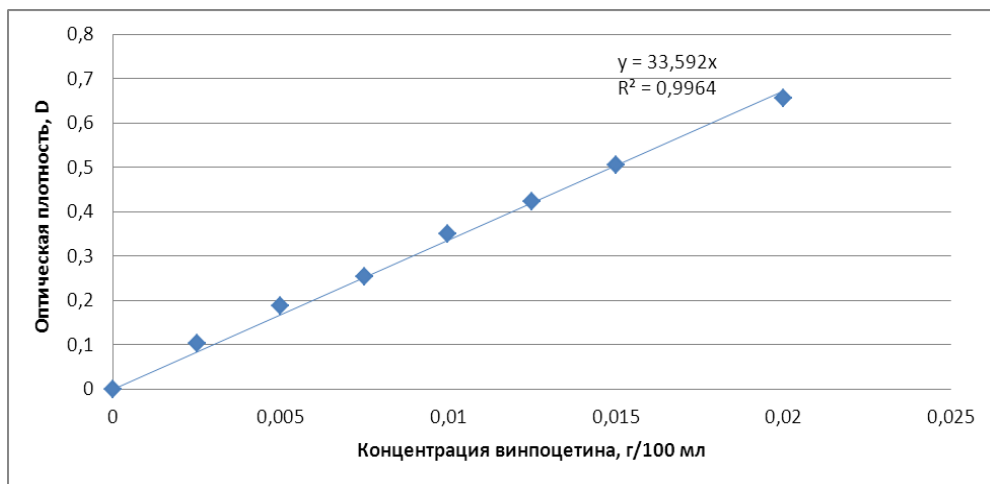


Рисунок 40 – Калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации винпоцетина в растворе

Прецизионность оценивали, определяя повторяемость методики путем анализа 6 образцов с последующим определением стандартного отклонения методики (таблица 42). Относительное стандартное отклонение не превышает 3%.

Таблица 42 – Результаты определения прецизионности методики

Содержание вещества, %	$\bar{X} - X$	$(\bar{X} - X)^2$	Метрологические характеристики
0,004981	0,000119	0,0000000142	$\bar{X} = 0,0051006$ SD=0,0001405 RSD=2,75%
0,004970	0,000131	0,0000000172	
0,005195	0,0000944	0,000000008911	
0,005158	0,0000574	0,000000003295	
0,004991	0,000109	0,00000001188	
0,005309	0,000208	0,00000004326	

Правильность методики устанавливали путем анализа модельных смесей с содержанием винпоцетина 70–130% от его номинального с последующим определением значения коэффициента R (открываемость) (таблица 43) [123].

Таблица 43 – Результаты определения правильности методики

Уровень	Навеска микрокапсул, г	Взято винпоцетина, г	Найдено винпоцетина, г	R, %	Метрологические характеристики
1	2,768	0,00865	0,00871	100,7	$R=101,0\%$ SD=2,7877 RSD=2,76%
1	2,805	0,00877	0,00867	98,9	
1	2,699	0,00843	0,00829	98,3	
2	3,552	0,0111	0,0112	100,9	
2	3,448	0,0109	0,0108	99,7	
2	3,424	0,0107	0,0106	99,07	
3	4,096	0,0128	0,0134	104,6	
3	4,000	0,0125	0,0129	103,5	
3	3,840	0,0120	0,0126	105,0	
4	4,435	0,0139	0,0144	103,6	
4	4,567	0,0143	0,0138	96,5	
4	4,507	0,0141	0,0138	97,9	
5	5,056	0,0158	0,0157	99,4	
5	4,832	0,0151	0,0158	104,6	
5	4,896	0,0153	0,0155	101,3	

На всех пяти уровнях концентраций растворов винпоцетина получены сопоставимые результаты, относительное стандартное отклонение составляет 2,76%. Таким образом, по результатам валидации методики определения винпоцетина в исследуемой лекарственной форме установлено, что разработанная методика характеризуется специфичностью, корректной точностью и

воспроизводимостью, линейной зависимостью (коэффициент корреляции $R = 0,9964$).

4.9 Разработка норм качества и определение стабильности винпоцетина в капсулированной лекарственной формы

Изучение стабильности по показателям качества таблицы 44 в условиях долгосрочного хранения проводили в соответствии с ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» (таблица 45).

Таблица 44 – Показатели качества капсул винпоцетина

Показатель	Метод	Нормы качества
Описание	Визуальный	Твердые желатиновые непрозрачные капсулы белого цвета, содержащие микрокапсулы круглой формы светло-желтого цвета; размер капсулы № 1.
Подлинность	Спектрофотометрический	УФ-спектр раствора ЛС в спирте этиловом 95% в области от 190 до 380 нм имеет максимумы поглощения при 229 ± 2 нм, 274 ± 2 нм, 314 ± 2 нм
Средняя масса капсулы	ГФ XIV	От 0,203 до 0,248 г
Распадаемость	ГФ XIV	Не более 30 мин
Растворение	ОФС 1.4.2.0014.15 Спектрофотометрический	За 3 часа не менее 75 %
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Примесь аповинкамина не более 0,8%, примесь этилвинкамината – не более 0,5%. Суммарное содержание неидентифицированных примесей не более 0,5%. Суммарное содержание всех примесей – не более 1,8%.
Микробиологическая чистота	ОФС 1.2.4.0002.18	Категория 3А
Однородность дозирования	ГФ XIV	от 4,5 до 5,5 мг
Количественное определение	Спектрофотометрический	от 4,5 до 5,5 мг

Таблица 45 – Результаты изменения показателей качества капсул винпоцетина в процессе хранения (по 5 сериям)

Показатели качества	Ед. измерения	Номер серии	Исходный образец	Срок наблюдения					
				3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
Внешний вид	–	1 12.11.12 2 13.11.12 3 14.11.12 4 15.11.12 5 16.11.12	капсулы белого цвета, содержащие микрокапсулы круглой формы светло-желтого цвета; размер капсулы № 1.	капсулы белого цвета, содержащие микрокапсулы круглой формы светло-желтого цвета; размер капсулы № 1.	капсулы белого цвета, содержащие микрокапсулы круглой формы светло-желтого цвета; размер капсулы № 1.	капсулы белого цвета, содержащие микрокапсулы круглой формы светло-желтого цвета; размер капсулы № 1.	капсулы белого цвета, содержащие микрокапсулы круглой формы светло-желтого цвета; размер капсулы № 1.	капсулы белого цвета, содержащие микрокапсулы круглой формы светло-желтого цвета; размер капсулы № 1.	капсулы белого цвета, содержащие микрокапсулы круглой формы светло-желтого цвета; размер капсулы № 1.
Средняя масса содержимого капсулы	г	1 –:– 2 –:– 3 –:– 4 –:– 5 –:–	0.222 0.234 0.230 0.218 0.220	0.222 0.234 0.230 0.218 0.220	0.222 0.234 0.230 0.217 0.220	0.222 0.234 0.228 0.217 0.220	0.222 0.234 0.229 0.217 0.220	0.221 0.234 0.229 0.217 0.220	0.221 0.234 0.230 0.217 0.220
Распадаемость	мин	1 –:– 2 –:– 3 –:– 4 –:– 5 –:–	12. 13 12. 13 12	11 14 14 10 11	10 10 11 11 10	12 13 12 13 12	12 13 12 13 12	12 13 12 13 12	12 13 12 13 12
Подлинность	–	1 –:– 2 –:– 3 –:– 4 –:– 5 –:–	УФ-спектр раствора ЛП в спирте этиловом 95% в области от 190 до 380 нм имеет максимумы поглощения при 229±2 нм, 274±2 нм, 314 ±2 нм	соответствует					
Количественное содержание винпоцетина	г в 1 капсуле	1 –:– 2 –:– 3 –:– 4 –:– 5 –:–	0.0050 0.0049 0.0048 0.0050 0.0049	0.0050 0.0049 0.0048 0.0050 0.0049	0.0050 0.0048 0.0048 0.0050 0.0048	0.0050 0.0048 0.0048 0.0050 0.0049	0.0050 0.0049 0.0048 0.0050 0.0049	0.0050 0.0048 0.0048 0.0050 0.0049	0.0049 0.0048 0.0048 0.0050 0.0048

Образцы капсул с микрокапсулами хранили в банках пластиковых с навинчивающимися крышками температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности $60\pm 5\%$. Анализ образцов проводили каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года, а затем через год.

Исследования показали, что наработанные серии образцов капсул стабильны на протяжении 24 месяцев, в течение 24 месяцев хранения количественное содержание винпоцетина снижается. Исходя из данных эксперимента, для предложенной ЛФ был установлен срок годности – 24 месяца при хранении при температуре 25 ± 2 °С [133].

4.10 Изучение фармакологических свойств аминифенилмасляной кислоты, винпоцетина в микрокапсулированных лекарственных форм

4.10.1 Сравнительное экспериментальное исследование влияния микрокапсулированной формы аминифенилмасляной кислоты и таблетированной формы на уровень тревожности у крыс в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»

У животных всех исследуемых групп был достигнут 100% результат при исследовании, направленном на формирование у животных ассоциативного обучения поиска пищевого подкрепления [57].

На 5 сутки после обучения установлено, что среди ранее обученных животных интактной группы успешно справиться с задачей удалось 71,5% животных, а 28,5% крыс в течение отведенных для исследования 8 попыток нашли приманку лишь в 3–х из 4–х лучей. Успешно выполнившим задания животным для нахождения приманок в четырех лучах требовалось в среднем 5,5 попыток [57].

Аналогичная тенденция уменьшения числа животных, успешно выполнивших задание, наблюдалось и на фоне курсового применения АФМК. Так, в опытной группе, получавших на протяжении 5 суток таблетки фенибута в виде 1% крахмальной слизи количество животных, не выполнивших задание, составило 14,2%, что в 2 раза ниже показателя интактной группы и может свидетельствовать

об улучшении когнитивных функций, однако не является статистически значимым. При этом на фоне введения микрокапсул АФМК в течение 8 попыток, отведенных на исследование, 50% животных нашли только 3 приманки из 4-х возможных, что расценивается как невыполнение задания (рисунок 41) [57].

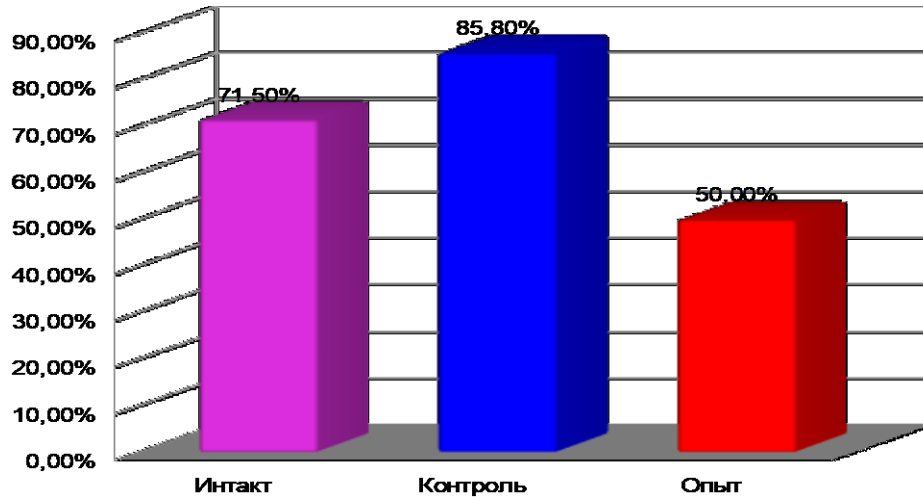


Рисунок 41 – Влияние АФМК на вероятность решения животными задачи поиска пищевого подкрепления в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»

Среди выполнивших задание животных для нахождения приманок на фоне введения таблеток АФМК крысам в среднем потребовалось 6,25 попыток, на фоне введения микрокапсул – 6,75 попыток соответственно (рисунок 42).

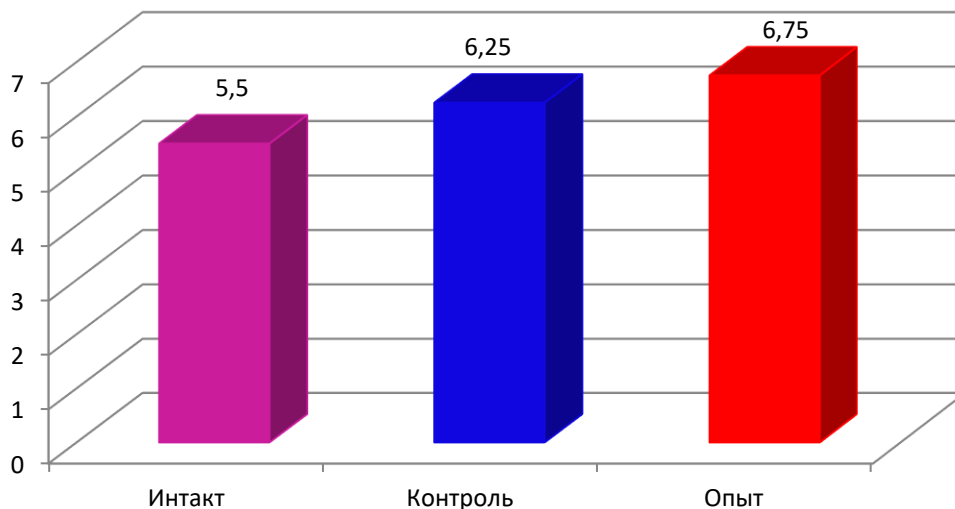


Рисунок 42 – Влияние АФМК на сохранение условного рефлекса у крыс при поиске пищевого подкрепления в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»

Наряду с выявленным снижением вероятности выполнения задачи в интактной и контрольной группах животных наблюдалось нарушение последовательности посещения лучей лабиринта, в том числе подкрепленных лучей и увеличение количества ошибок при посещении неподкрепленных лучей в среднем составило 2,81, что свидетельствует о сохранении высокого показателя памятного следа (рисунок 43).

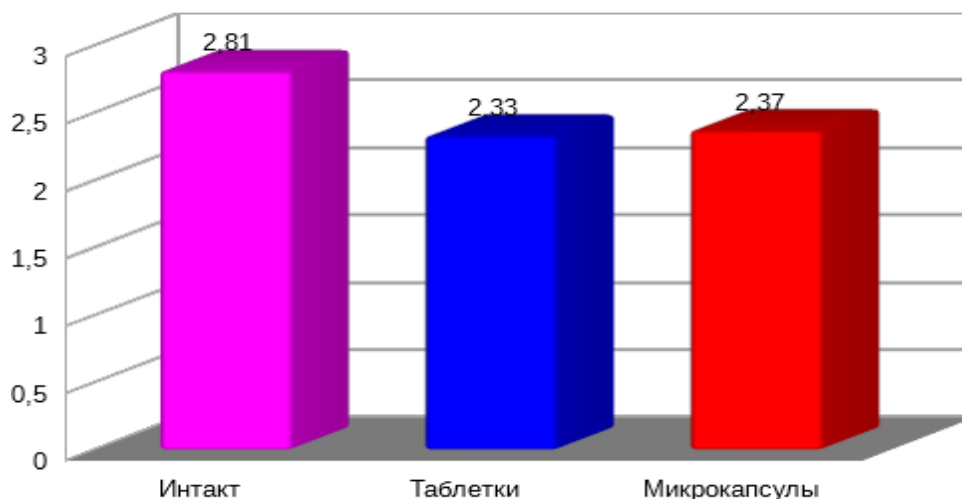


Рисунок 43 – Количество последовательно посещенных животными подкрепленных лучей в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»

На фоне введения таблеток и микрокапсул этот показатель составил 2,33 и 2,37 соответственно, что может являться следствием транквилизирующей активности АФМК и согласуется с ранее представленными данными.

Пропорционально количеству неподкрепленных лучей росло количество ошибок, связанных с повторным посещением лучей, где приманка уже была съедена, и составило 0,5 в группе таблеток и 0,75 в группе микрокапсул при показателе в интактной группе 0,17 (рисунок 44).

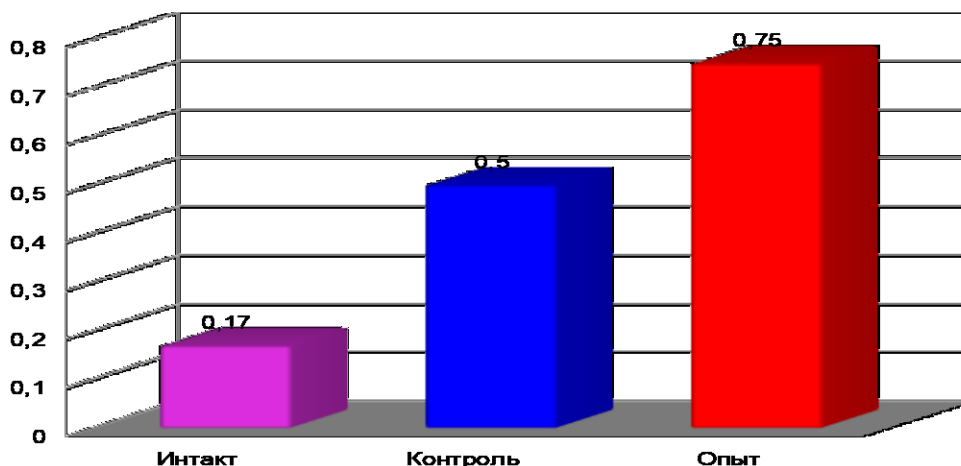


Рисунок 44 – Количество ошибок рабочей памяти у крыс в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»

Общее количество ошибок (рисунок 45), допустимых при выполнении задачи по поиску пищевого подкрепления на фоне применения микрокапсулированной формы АФМК, было достоверно выше показателя интакта животных на 35% и показателя крыс, получивших таблетки на 30%, что свидетельствует о более выраженной транквилизирующей активности микрокапсул АФМК, что вероятно связано с повышением биодоступности АФМК в разработанной форме и является на наш взгляд перспективным для дальнейшего изучения.

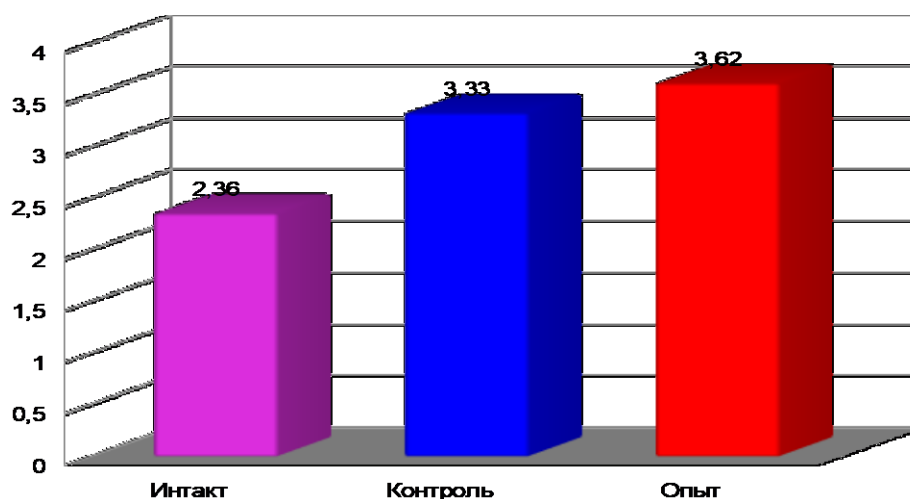


Рисунок 45 – Общее количество ошибок, допущенных животными в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт»

Таким образом, установлено, что введение крысам микрокапсулированной формы АФМК в дозе 25 мг/кг в течение 5 суток снижает количество животных с сохранением ассоциативного памятного следа в тесте «восьмилучевой радиальный лабиринт» на 21,5% по сравнению с интактной группой и на 35,8% по сравнению с группой, получавшей таблетированную форму АФМК [57].

Выявлено, что на фоне курсового введения микрокапсул АФМК количество ошибок, допущенных при выполнении задачи по поиску пищевого подкрепления на фоне применения микрокапсулированной формы АФМК в тесте «восьмилучевой радиальный лабиринт», было выше показателя интактных животных на 34,8% и на 29,1% выше показателя контрольной группы ($p \geq 0,05$).

4.10.2 Влияние микрокапсулированной формы аминокислоты на основе альгината натрия в сравнении с таблетированной формой на двигательную и эмоциональную активность крыс в тесте «Эвристические решения»

В результате сравнительной оценки влияния микрокапсулированной и таблетированной форм АФМК на вероятность решения задачи поиска животными решения задачи по спасению из эмоционально-физической экстремальной ситуации было установлено, что при повторном тестировании на 5 сутки в группе интактных животных зафиксировано выполнение задачи по спасению в 100% случаев ($BPЗ=100\%$), при этом наблюдалась тенденция к уменьшению времени нахождения решения, что свидетельствует о сохранении памятного следа и согласуется с данными, полученными при выполнении теста «Радиальный восьмилучевой лабиринт» [57]. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе животных, получавших таблетированную форму АФМК. При этом следует отметить достоверное относительно интактной группы животных уменьшение времени выполнения задачи на 55% ($p \leq 0,01$) относительно интакта и на 24,4% относительно исходного показателя. При этом $BPЗ$ составила 100%. Выявленные изменения можно рассматривать как характерную для АФМК ноотропную

активность. На фоне применения микрокапсулированной формы АФМК ВРЗ составила 66,6%, т.к. в 33% случаев животные, не смотря на нахождение средства спасения, не выполнили задание в течение отведенных двух мин (рисунок 46).

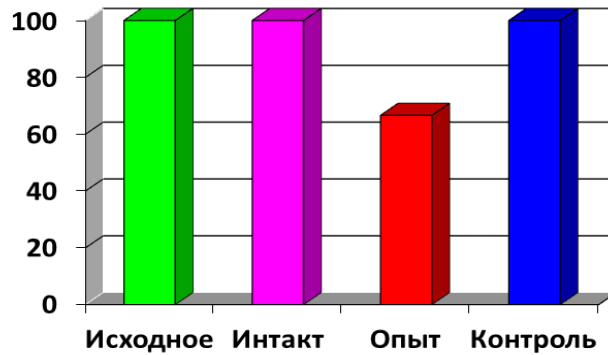


Рисунок 46 – Влияние АФМК на вероятность решения животными задачи по спасению из эмоционально–физической экстремальной ситуации, %

Среди выполнивших задание животных статистически значимых отличий времени нахождения решения и времени выполнения задачи выявлено не было, так как среднее время нахождения решения задачи через 1 час после курсового применения микрокапсулированной формы АФМК составило $4,12 \pm 2,60$ с против $3,78 \pm 3,71$ с в группе животных получавших таблетированную форму АФМК и показателя интактных животных $4,2 \pm 2,67$ с (рисунок 47).

Время выполнения решения задачи при том составило в опытной группе $3,0 \pm 3,2$ с против $1,8 \pm 0,76$ с на фоне применения таблетированной формы АФМК (рисунок 48).

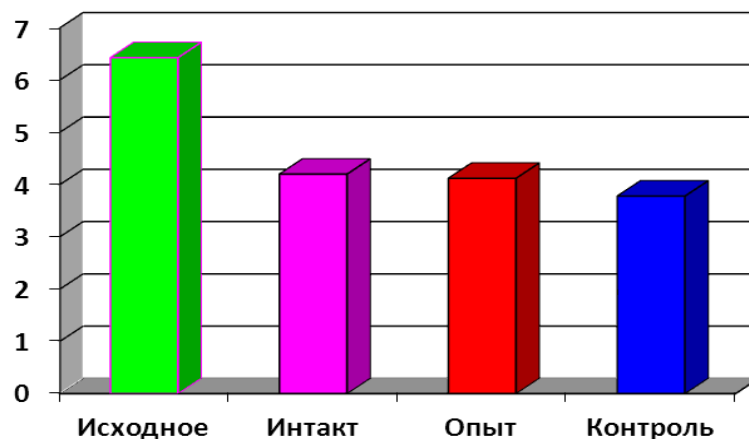


Рисунок 47 – Влияние АФМК на время нахождения животными решения задачи по спасению из эмоционально–физической экстремальной ситуации, с

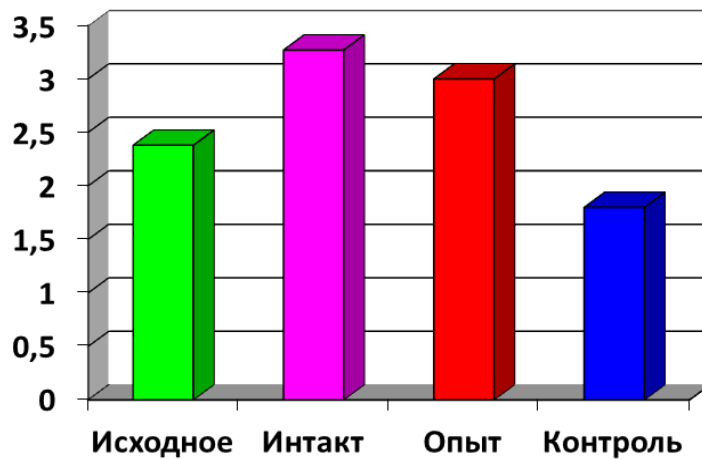


Рисунок 48 – Влияние АФМК на время решения животными задачи по спасению из эмоционально–физической экстремальной ситуации, с

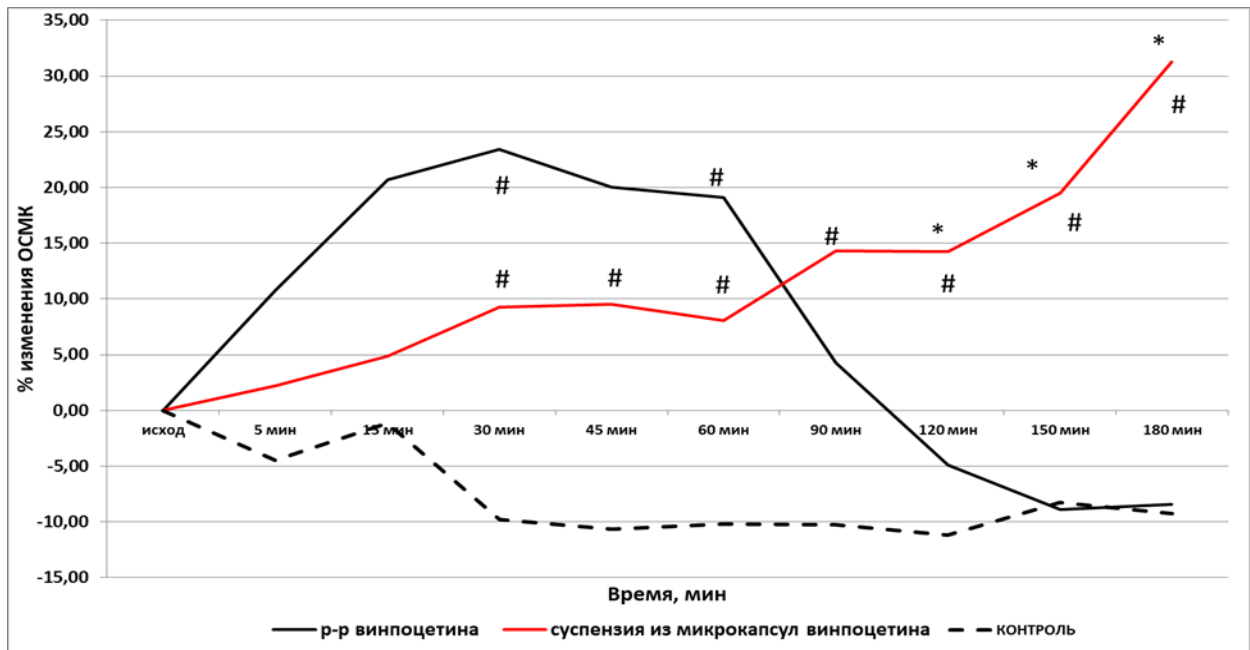
Показано, что на фоне курсового введения микрокапсул АФМК вероятность решения животными задачи по спасению из эмоционально–физической стрессовой ситуации на 33,4% ниже показателя исходного тестирования здоровых животных и животных, получавших таблетированную форму АФМК [57, 143].

Таким образом, полученные данные наглядно демонстрируют проявление на фоне применения микрокапсулированной формы АФМК транквилизирующей активности, что согласуется с данными, полученными в тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт».

4.10.3 Исследование влияния раствора винпоцетина и суспензии из микрокапсул с винпоцетином на динамику изменения объемной скорости мозгового кровообращения в норме у лабораторных животных

Контролем служили животные, которым внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в эквивалентном объёме. Результаты на рисунке 49 представлены в виде средних величин с доверительным интервалом ($M \pm m$) или среднеквадратичным отклонением. В контрольных опытах исходные значения ОСМК были соответственно равны: $190,3 \pm 14,3$ мл/100г/мин. В течение исследуемого периода на протяжении 180 мин ОСМК незначительно снижался с

максимальным значением на 11,1% (данные недостоверны), что возможно объяснить влиянием наркоза. Введение раствора винпоцетина произведено в дозе 10 мг/кг. Исходные значения ОСМК равны $202,8 \pm 14,3$ мл/100г/мин. В течение с 5 по 60 мин показания ОСМК возрастали с максимумом на 45 мин $20,0 \pm 13,4$ достоверно относительно контрольных значений. С 90-й мин эксперимента наблюдали снижение ОСМК к концу опыта.



#—достоверно относительно интакта; $P < 0,05$; * – достоверно относительно контроля; $P < 0,05$.

Рисунок 49 – Влияние раствора винпоцетина на мозговой кровоток в сравнении с суспензией из микрокапсул винпоцетина и контрольными опытами

Исходные данные до введения суспензии из микрокапсул составили $137,3 \pm 5,4$. С 5 мин эксперимента по 90 мин ОСМК увеличивалась в среднем на 7,2% достоверно относительно контрольных экспериментов. С 90 по 180 мин ОСМК увеличивалось максимально на $31,3 \pm 8,5$ достоверно препарата сравнения и контрольных опытов. Таким образом, показано, что суспензия из микрокапсул показала стабильное пролонгированное повышение ОСМК с 90 по 180 мин серии экспериментов в сравнение с контрольными результатами и с раствором винпоцетина [56].

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4

1. При моделировании МД процесса высвобождения АФМК из микрокапсул установлено, что высвобождение АФМК из АН наиболее эффективно происходит в воду при рН 2,0 ($13,90 \pm 3,39\%$). При рН 6,8 значительная часть молекул АФМК остается связанной с АН. Эффективное высвобождение АФМК из коллагена происходит в водной среде при рН 2,0 ($29,85 \pm 6,36\%$). При высвобождении АФМК из смеси АН с хитозаном небольшая доля молекул ЛС высвобождается из смеси АН и хитозана в воду при рН 2,0 ($12,67 \pm 8,05\%$). Высвобождение винпоцетина в воду из смеси АН с хитозаном при рН 6,8 происходит в незначительной степени.
2. При моделировании МД процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул установлено, что высвобождение винпоцетина из желатина в среду растворения с рН 2,0 является энергетически выгодным процессом, сопровождается увеличением энтропии, что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе). Установлена высокая высвобождение в воду в кислой среде (рН 2,0) винпоцетина из желатина по сравнению с АН. В раствор хитозана при рН 2,0 наблюдается незначительное высвобождение винпоцетина из АК.
3. Обоснована и экспериментально разработана технология производства микрокапсул АФМК с оболочкой АН методом экструзии. С увеличением концентрации раствора АН увеличивается эффективность микрокапсулирования и составляет 58,8% при концентрации раствора АН 2,5% и соотношении вещество/полимер 1:1. Разработана методика получения оболочек микрокапсул АФМК на основе хитозана и солей АК, характеризующаяся последовательной выдержкой ядер микрокапсул в 0,5÷1,0% растворе хитозана в 1,0%-ной уксусной кислоте, в 0,2 М растворе хлорида кальция, в 1,0% растворе АН и, повторно, в 0,2 М растворе хлорида кальция.
4. Установлено, что из микрокапсул АФМК с соотношением вещество/полимер 1:1 (концентрация раствора АН 2%) количество высвободившегося ЛС к 180 мин составляет 79,8%. Обработка микрокапсул раствором хитозана приводит к

снижению эффективности микрокапсулирования при всех значениях концентрации раствора АН.

5. На основе предложенных методологических подходов обоснована и экспериментально разработана технология получения микрокапсул винпоцетина с различными оболочками. Из двенадцати изученных модельных образцов микрокапсул выбран наиболее оптимальный состав (состав № 4, 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).

6. Разработан состав и технология производства микрокапсул винпоцетина с оболочкой АН; микрокапсул с оболочкой АН, обработанные раствором хитозана. Методом АСМ проведено исследование морфологических особенностей микрокапсул. Различия в структуре поверхности обработанных хитозаном микрокапсул от микрокапсул без хитозана наиболее чётко проявляются при концентрации альгината натрия 2,5% и 3%. 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. Оптимальной концентрацией раствора АН для оболочки является концентрация 2,5%, количество высвободившегося винпоцетина к 180 мин составляет 86%.

7. Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать микрокапсулы с заданными биофармацевтическими характеристиками: средняя доля молекул ЛС, не связанных с полимером, % [1,5-14]: за 3 часа количество высвободившегося вещества не менее 75% (I класс БКС); энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль [-650:-450]: за 3 часа количество высвободившегося вещества не менее 75% (IV класс БКС).

8. Обоснованы подходы к разработке оптимального состава, технологической схемы производства капсул АФМК пролонгированного действия. С использованием КЭ разработана экспрессная методика количественного определения АФМК в микрокапсулах. Методика количественного определения

АФМК в микрокапсулах валидирована по показателям: специфичность, аналитическая область, линейность, правильность и прецизионность.

9. Разработана методика количественного содержания винпоцетина в микрокапсулах методом спектрофотометрии. Установлено, что относительная ошибка единичного определения винпоцетина в разработанной ЛФ с 95% вероятностью равна $\pm 3,58\%$. Методика количественного содержания винпоцетина в микрокапсулах валидирована по показателям: специфичность, точность, воспроизводимость, линейность.

10. Обоснованы подходы к разработке оптимального состава, технологической схемы производства капсул с микрокапсулами винпоцетина. Показана стабильность капсул винпоцетина при хранении в банках пластиковых с навинчивающимися крышками при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности $60 \pm 5\%$ в течение 24 месяцев.

11. При изучении психотропных свойств АФМК в микрокапсулированной лекарственной форме выявлено, что на фоне курсового введения микрокапсул АФМК количество ошибок, допущенных при выполнении задачи по поиску пищевого подкрепления на фоне применения микрокапсулированной формы АФМК в тесте «восьмилучевой радиальный лабиринт», было выше показателя интактных животных на 34,8% и на 29,1% выше показателя контрольной группы ($p \geq 0,05$). При изучении влияния микрокапсулированной формы АФМК в сравнении с таблетированной формой на двигательную и эмоциональную активность крыс показано, что на фоне курсового введения микрокапсул АФМК вероятность решения животными задачи по спасению из эмоционально–физической стрессовой ситуации на 33,4% ниже показателя исходного тестирования здоровых животных и животных, получавших таблетированную форму АФМК.

12. При изучении влияния раствора винпоцетина и суспензии из микрокапсул с винпоцетином на динамику изменения ОСМК в норме у лабораторных животных установлено, что суспензия из микрокапсул показала стабильное пролонгированное повышение ОСМК с 90 по 180 мин серии экспериментов в сравнении с контрольными результатами и с раствором винпоцетина.

ГЛАВА 5. РЕАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ

5.1 Компьютерное моделирование процесса адсорбции и десорбции винпоцетина с поверхности кристаллического кремния и оксида кремния

5.1.1 Моделирование и анализ молекулярной динамики систем «кремний– растворитель–винпоцетин» и «диоксид кремния–растворитель–винпоцетин»

Разработка новых лекарственных форм нейрпсихофармакологических препаратов ограничена двумя существенными проблемами: преодолением гематоэнцефалического барьера и проблемой селективности действующего агента по отношению к клеткам-мишеням в ЦНС. Для решения этих проблем на сегодняшнем этапе развития нейрпсихофармакологии особенно перспективным представляется применение нанотехнологических подходов, позволяющих создавать многофункциональные высокоселективные наносистемы, способные доставлять транспортируемый агент сначала в церебральные микрососуды, а затем в интерстициальную жидкость и непосредственно к клеткам-мишеням в головном мозге [14, 23, 47, 71, 160].

Одним из новых перспективных направлений для создания носителей являются наночастицы [23, 155, 176, 178]. Они представляют собой универсальную систему для доставки лекарственных веществ, высвобождение которых может происходить как с поверхности наночастицы, так и из всей массы в результате ее распада [79, 324, 340]. Ввиду своей биосовместимости и технологичности, перспективной основой для данной системы доставки являются наночастицы пористого кремния [135, 178, 229, 238]. Исходя из достоинств пористого кремния, его использование в качестве системы доставки винпоцетина, циннаризина позволит повысить эффективность лечения больных с заболеваниями центральной нервной системы.

В качестве компонентов исследуемых систем для моделирования и анализа молекулярной динамики систем «кремний–растворитель–винпоцетин» и «диоксид кремния–растворитель–винпоцетин» были использованы модели молекулы винпоцетина в виде основания и в виде катиона (рисунок 1), а также модели фрагментов кристаллической решетки кремния и оксида кремния [79, 137].

Полученные фрагменты были далее использованы для сборки моделируемых систем в программе Биоэврика. Гидроксильные группы на поверхности оксида кремния частично ионизировались для вычислений при рН 6,8 и рН 7,0 [49, 137]. Термостатирование системы осуществлялось в соответствии с графиком, приведенным в таблице 3 [79, 92, 332]. Винпоцетин и винпоцетин–катион связываются с поверхностью незамещенного кремния ароматическим циклом, полярными группами и алифатическими боковыми цепями, что обуславливает высокую прочность адсорбции. В случае наличия на поверхности кремния радикалов –Н и –ОН винпоцетин связывается с адсорбентом этильными группами, кислород сложноэфирной связи винпоцетина образует водородные связи с –ОН группами адсорбента.

С оксидом кремния винпоцетин связывается менее стабильно в сравнении со связыванием с кремнием. Сложноэфирная группа винпоцетина образует водородные связи с –ОН группами оксида кремния. Для адсорции при рН 6,8 и рН 7,0 важную роль в связывании винпоцетина–катиона играет электростатическое взаимодействие, т.к. на поверхности оксида кремния образуются ионизированные гидроксильные группы с отрицательным зарядом [137]. С целью оценки энергии активации десорбции винпоцетина проводилось моделирование МД перехода молекулы винпоцетина с поверхности адсорбента в воду под действием постоянной силы 3 кДж/(моль*нм), направленной перпендикулярно поверхности адсорбента (рисунок 50).

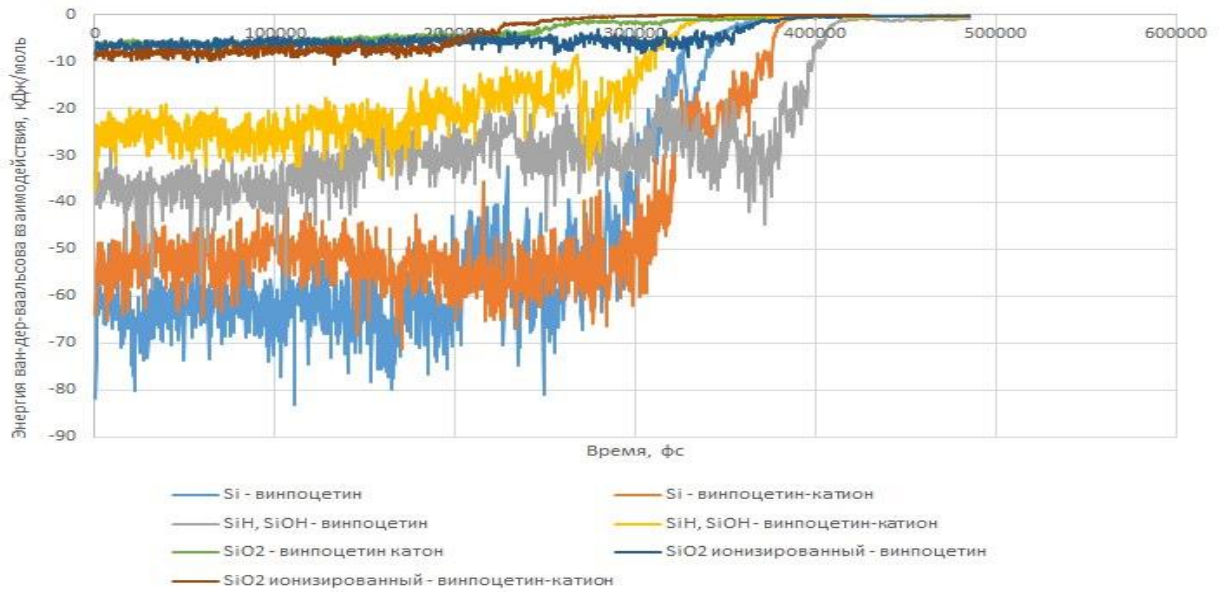


Рисунок 50 – Энергетический профиль десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния в воду

Для оценки минимума потенциальной энергии производился расчет среднего арифметического ЭВДВВ между винпоцетином и адсорбентом для первых 32 нс моделирования, так же оценивалось стандартное отклонение (таблица 46) [92].

Десорбция винпоцетина в виде катиона происходит легче по сравнению с десорбцией основания, т.к. для катионной формы меньше энергия активации десорбции и меньше средняя длительность связывания с адсорбентом как для кремния, так и для оксида кремния [79, 137].

Таблица 46 – Результаты оценки кинетических характеристик адсорбции винпоцетина на кремнии и оксиде кремния методом МД

Система	Средняя длительность связывания винпоцетина с поверхностью, нс
SiH, SiOH – винпоцетин	5,75
SiH, SiOH – винпоцетин–катион	2,05
Si – винпоцетин	>100
Si – винпоцетин–катион	>100
SiO ₂ неионизированный – винпоцетин–катион	1,58
SiO ₂ ионизированный – винпоцетин	3,18
SiO ₂ ионизированный – винпоцетин–катион	2,57

Наиболее прочное связывание винпоцетина наблюдается с кремнем без заместителей на поверхности. Менее прочное связывание у винпоцетина с кремнием, поверхность которого покрыта группами SiH и SiOH. Наименее прочное связывание наблюдается у винпоцетина с оксидом кремния [137].

Учитывая показатель константы диссоциации винпоцетина pK_a 7,1 [289] и используя уравнение Гендерсона–Хассельбаха, можно рассчитать относительное содержание винпоцетина–основания и винпоцетина катиона в растворе (рисунок 51):

$$\alpha = \frac{10^{pH-pK_a}}{1+10^{pH-pK_a}} \quad (24)$$

$$\beta = 1 - \alpha \quad (25),$$

где α и β относительное содержание винпоцетина–основания и винпоцетина–катиона в растворе соответственно [79, 93].

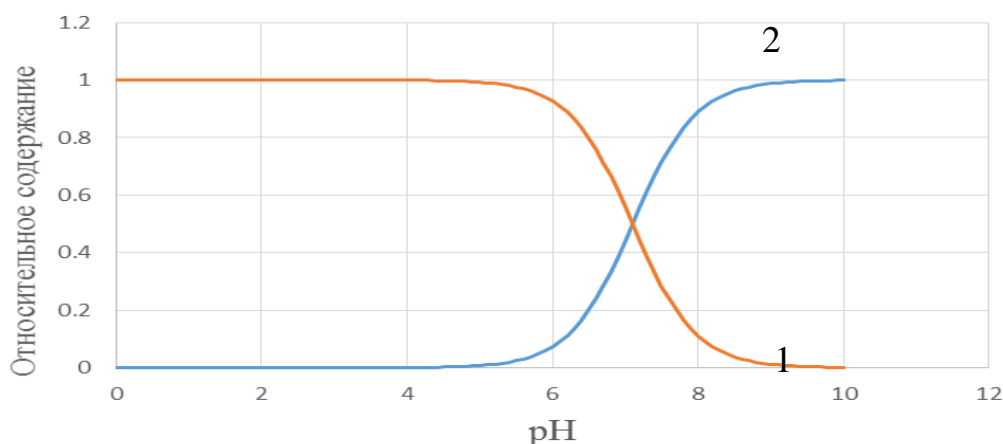


Рисунок 51 – Относительное содержание винпоцетина–основания (1) и винпоцетина–катиона (2) в растворе в соответствии с уравнением Гендерсона–Хассельбаха

Учитывая доли ионизированных и неионизированных молекул винпоцетина при различных pH и характеристики адсорбции, полученные методом МД для обеих форм винпоцетина на различных адсорбентах, были рассчитаны средняя длительность связывания и энергия активации для данных адсорбентов при различных pH (таблица 47).

Таблица 47 – Расчет кинетических характеристик адсорбции винпоцетина для различных значений рН

рН	Доля основания	Доля катиона	Длительность связывания винпоцетина с адсорбентом, нс		
			Кремний (Si)	Кремний (SiH, SiOH)	SiO ₂
2,0	0,00	1,00	> 100	2,05	1,58
6,8	0,33	0,67	> 100	3,28	2,78
7,0	0,44	0,56	> 100	3,69	2,84

Анализ зависимости длительности связывания и энергии активации десорбции винпоцетина при различных рН позволяет сделать вывод о более прочном связывании ФС с адсорбентом при рН 6,8 и рН 7,0 по сравнению с рН 2,0. Для всех рассматриваемых величин рН связывание винпоцетина с кремнием без заместителей на поверхности оказывается наиболее прочным, а точную длительность связывания адсорбата оценить в рамках проведенного моделирования не представляется возможным. Менее прочное связывание при всех трех величинах рН наблюдается для кремния с заместителями на поверхности (группы SiH и SiOH). Наименее прочное связывание наблюдается для винпоцетина с оксидом кремния как в кислой среде (рН 2,0), так и при рН 6,8 и рН 7,0 [79, 92]. Таким образом, установлено, что десорбция винпоцетина с пористого кремния происходит менее эффективно, а адсорбционное равновесие устанавливается медленнее, по сравнению с десорбцией с оксида кремния как при рН 2,0, так и при рН 6,8 и рН 7,0 [92]. Десорбция винпоцетина в кислой среде (рН 2,0) с кремния и оксида кремния происходит более эффективно и с большей скоростью, по сравнению с рН 6,8 и рН 7,0.

5.1.2 Квантово–химический расчет свободной энергии десорбции молекулы винпоцетина с поверхности частицы кремния и диоксида кремния из растворителей

Расчет энтальпии, энтропии и энергии Гиббса производился для процесса десорбции винпоцетина с поверхности адсорбента (таблицы 48, 49) [79, 137]. Высвобождение катиона винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния в воду энергетически более выгодно по сравнению с основанием винпоцетина. Положительная величина энтропии десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния в водную среду является фактором, способствующим высвобождению данного вещества [79, 92, 137].

Таблица 48 – Результаты квантово-химического расчета энтальпии десорбции винпоцетина

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия десорбции, кДж/моль
	Винпоцетин на поверхности адсорбента	Растворитель	Адсорбент без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
Si – винпоцетин	-10269,14	-3522,23	-9176,46	-4614,72	529,11
Si – винпоцетин ⁺	-10269,57	-3147,35	-9176,46	-4240,44	74,28
SiH,SiOH – винпоцетин	-14469,89	-3522,23	-13377,24	-4614,72	429,26
SiH,SiOH – винпоцетин ⁺ (1)*	-11909,16	-3147,35	-10815,97	-4240,44	286,55
SiH,SiOH – винпоцетин ⁺ (2)*	-10074,54	-3147,35	-8981,37	-4240,44	233,18
SiO ₂ (нейтр.) – винпоцетин ⁺ (1)*	-6133,77	-3147,35	-5040,57	-4240,44	301,13
SiO ₂ (нейтр.) – винпоцетин ⁺ (2)*	-6433,54	-3147,35	-5340,32	-4240,44	358,98

* – в скобках указаны номера конформаций винпоцетина на поверхности адсорбента

Таблица 49 – Результаты квантово-химического расчета энтропии десорбции винпоцетина

Система	Энтропия системы, кДж/моль				Энтропия десорбции, кДж/моль
	Винпоцетин на поверхности адсорбента	Растворитель	Адсорбент без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
Si – винпоцетин	0,1797	0,1704	0,1750	0,1769	0,001821
Si – винпоцетин ⁺	0,1789	0,1679	0,1750	0,1760	0,004103
SiH, SiOH – винпоцетин	0,1863	0,1704	0,1832	0,1769	0,003341
SiH, SiOH – винпоцетин ⁺ (1)*	0,1846	0,1679	0,1806	0,1760	0,004015
SiH, SiOH – винпоцетин ⁺ (2)*	0,1847	0,1679	0,1801	0,1760	0,003462
SiO ₂ (нейтр.) – винпоцетин ⁺ (1)*	0,1794	0,1679	0,1746	0,1760	0,003228
SiO ₂ (нейтр.) – винпоцетин ⁺ (2)*	0,1803	0,1679	0,1759	0,1760	0,003580

Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния (таблица 50) свидетельствуют о более высоком сродстве к адсорбенту винпоцетина в виде основания, по сравнению с катионом [79, 92].

Таблица 50 – Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса десорбции винпоцетина

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса десорбции, кДж/моль
	Винпоцетин на поверхности адсорбента	Растворитель	Адсорбент без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
Si – винпоцетин	-10324,84	-3575,05	-9230,70	-4669,55	528,54
Si – винпоцетин ⁺	-10325,04	-3199,41	-9230,70	-4294,99	73,01
SiH, SiOH – винпоцетин	-14527,66	-3575,05	-13434,03	-4669,55	428,22
SiH, SiOH – винпоцетин ⁺ (1)*	-11966,38	-3199,41	-10871,94	-4294,99	285,31
SiH, SiOH – винпоцетин ⁺ (2)*	-10131,79	-3199,41	-9037,19	-4294,99	232,11
SiO ₂ (нейтр.) – винпоцетин ⁺ (1)*	-6189,39	-3199,41	-5094,69	-4294,99	300,13
SiO ₂ (нейтр.) – винпоцетин ⁺ (2)*	-6489,45	-3199,41	-5394,84	-4294,99	357,87

При расчете термодинамических характеристик были использованы относительные содержания винпоцетина и винпоцетина–катиона при различных рН (таблица 51).

Таблица 51 – Термодинамические характеристики десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния для различных значений рН

Адсорбент	рН	Доля основания	Доля катиона	ΔH , кДж/моль	ΔS , кДж/(моль*К)	ΔG , кДж/моль
Si	2,0	0,00	1,00	74,28	0,004103	73,01
Si	6,8	0,33	0,67	226,13	0,003341	225,09
Si	7,0	0,44	0,56	275,63	0,003091	274,67
Si с радикалами –Н и –ОН	2,0	0,00	1,00	259,87	0,003739	258,71
Si с радикалами –Н и –ОН	6,8	0,33	0,67	316,42	0,003606	315,30
Si с радикалами –Н и –ОН	7,0	0,44	0,56	334,86	0,003563	333,75
SiO ₂	2,0	0,00	1,00	330,05	0,003404	328,00
SiO ₂	6,8	0,33	0,67	349,10	0,003334	348,07
SiO ₂	7,0	0,44	0,56	364,28	0,003265	363,27

Расчеты термодинамических характеристик десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния позволяют сделать вывод о более высокой прочности связывания винпоцетина с адсорбентами при значениях рН 6,8 и 7,0 по сравнению с рН 2,0 [79, 92, 345].

Полученные данные позволяют сделать вывод о более эффективной адсорбции винпоцетина на оксиде кремния при соответствующих значениях рН [79, 92]. Очевидно, это объясняется большим количеством доноров и акцепторов водородной связи на поверхности оксида кремния, а также способностью оксида кремния к ионизации и как следствие участием ионной адсорбцией [79, 361].

Таким образом, установлено, что эффективность высвобождения винпоцетина из частиц пористого кремния и оксида кремния (SiO₂) связано с термодинамическими характеристиками процесса десорбции. Энергия Гиббса десорбции винпоцетина с поверхности незамещенного кремния и кремния с

группами –Н и –ОН на поверхности позволяет сделать вывод о более прочном связывании винпоцетина при наличии гидроксильных групп на поверхности адсорбента. Вероятно, это объясняется образованием водородных связей адсорбата с адсорбентом [79, 92].

5.1.3 Квантово-химический расчет энергии активации десорбции винпоцетина с поверхности частиц кремния и диоксида кремния в растворителе

Моделирование проводилось с использованием термостата Берендсена [332] с шагом 0,1 фс и временем релаксации термостата 10 фс в течение 600 пс. С течением времени ЭВДВВ молекулы винпоцетина с адсорбентом приближается к нулю, что соответствует десорбции и переходу в растворитель [79, 137]. Десорбция винпоцетина–катиона так же, как и основания происходит в два этапа – переход молекулы в положение перпендикулярное поверхности адсорбента и отделение гидрофобного фенильного радикала, имеющего большее сродство к адсорбенту. Однако в отличие от винпоцетина–основания, десорбция винпоцетина–катиона с кремния происходит быстрее [79, 345].

При десорбции винпоцетина с поверхности кремния с группами SiH и SiOH сначала происходит удаление гидрофобной фенильной группы винпоцетина от поверхности адсорбента, а затем отрыв гидрофильной части молекулы. Десорбция винпоцетина–катиона с поверхности кремния, покрытого группами SiH и SiOH, происходит аналогично десорбции винпоцетина–основания с данной поверхности. При десорбции винпоцетина, винпоцетина–основания с неионизированной поверхности оксида кремния происходит разрыв водородной связи между –ОН группой поверхности оксида кремния и атомом азота винпоцетина. Десорбция винпоцетина–катиона с поверхности ионизированного оксида кремния осложняется электростатическим притяжением отрицательно заряженной ионизированной гидроксильной группой оксида кремния и положительно заряженным катионом винпоцетина [77, 79, 137].

Значения энергии активации перехода винпоцетина в воду с поверхности адсорбента по результатам квантово–химических расчетов методом Хартри–Фока (таблица 52).

Таблица 52 – Энергии активации перехода винпоцетина в воду с поверхности адсорбента по результатам квантово–химических расчетов методом Хартри–Фока

Система	E^* , кДж/моль
Si – винпоцетин	$347,30 \pm 132,98$
Si – винпоцетин ⁺	$110,66 \pm 74,01$
SiH, SiOH – винпоцетин	$317,78 \pm 219,21$
SiH, SiOH – винпоцетин ⁺	$481,53 \pm 187,50$
SiO ₂ (неионизир.) – винпоцетин ⁺	$144,10 \pm 173,68$
SiO ₂ (ионизир.) – винпоцетин	$1218,33 \pm 305,41$
SiO ₂ (ионизир.) – винпоцетин ⁺	$964,66 \pm 334,39$

Полученные результаты показали, что наибольшая энергия активации десорбции винпоцетина наблюдается для ионизированного оксида кремния. Энергия активации десорбции винпоцетина–катиона в водную среду преимущественно меньше по сравнению с энергией активации десорбции винпоцетина–основания [79]. Учитывая доли ионизированных и неионизированных молекул винпоцетина при различных рН и энергии активации десорбции, полученные для обеих форм винпоцетина для различных адсорбентов, были рассчитаны энергии активации десорбции винпоцетина при различных рН (таблица 53) [92].

Таблица 53 – Энергии активации перехода винпоцетина в воду с поверхности адсорбента по результатам квантово–химических расчетов методом Хартри–Фока для различных рН

Адсорбент	рН	Доля основания	Доля катиона	E*, кДж/моль
Si	2,0	0,00	1,00	110,66±74,01
Si	6,8	0,33	0,67	327,64±66,35
Si	7,0	0,44	0,56	422,11±71,88
Si с радикалами –Н и –ОН	2,0	0,00	1,00	481,53±187,50
Si с радикалами –Н и –ОН	6,8	0,33	0,67	426,86±144,76
Si с радикалами –Н и –ОН	7,0	0,44	0,56	409,04±142,61
SiO ₂	2,0	0,00	1,00	144,10±173,68
SiO ₂	6,8	0,33	0,67	1049,35±244,98
SiO ₂	7,0	0,44	0,56	1076,96±230,24

Для оценки достоверности различия полученных энергий активации были рассчитаны величины критерия Стьюдента (таблица 54) [79, 92].

Таблица 54 – Статистическая оценка достоверности различия энергии активации десорбции винпоцетина для различных адсорбентов при различных рН

	Адсорбент	Si	Si	Si	Si с рад. –Н и – ОН	Si с рад. –Н и – ОН	Si с рад. –Н и – ОН	SiO ₂	SiO ₂
Адсорбент	рН	2,0	6,8	7,0	2,0	6,8	7,0	2,0	6,8
Si	2,0								
Si	6,8	2,183*							
Si	7,0	3,019* *	0,966						
Si с радикалами –Н и –ОН	2,0	1,840	0,774	0,296					
Si с радикалами –Н и –ОН	6,8	1,945	0,623	0,029	0,231				
Si с радикалами –Н и –ОН	7,0	1,857	0,518	0,082	0,308	0,088			
SiO ₂	2,0	0,177	0,987	1,479	1,320	1,251	1,179		
SiO ₂	6,8	3,668* *	2,844* *	2,457 *	1,841	2,188* *	2,259* *	3,015* *	
SiO ₂	7,0	3,996* **	3,127* *	2,715 *	2,005	2,390* *	2,466* *	3,235* *	0,08 2

* – p < 0,05 ** – p < 0,01 *** – p < 0,001

По результатам оценки критерия Стьюдента можно сделать вывод о том что, рассчитанная энергия активации десорбции винпоцетина с поверхности оксида кремния при рН 6,8 и 7,0 статистически значимо ($p < 0,05$) выше по сравнению с другими адсорбентами и с энергией активации при десорбции с оксида кремния при рН 2,0 [77, 92]. Энергия активации десорбции винпоцетина с поверхности кремния с поверхностью SiH и SiOH в зависимости от рН статистически значимо не отличается. Энергия активации с поверхности кремния без заместителей с высокой достоверностью меньше при рН 2,0 по сравнению с рН 6,8 и 7,0 ($p < 0,01$) [77, 79, 92].

5.2 Изучение состава и реакционной способности образцов пористого кремния

Данный фрагмент диссертационной работы выполнен при поддержке конкурса для молодых ученых и аспирантов на получение стипендии Президента РФ в 2018-2020 году «Разработка биodeградируемых микро- и наночастиц для адресной доставки ЛП нейротропного действия» (СП-95.2018.4). Получение образцов пористого кремния проводили совместно с сотрудниками кафедры твердого тела ВГУ [79, 312, 355]. Для определения химического состава образцов кремния использовался метод ИК–спектроскопии. ИК–спектры пропускания представлены на рисунке 52. Интерпретация колебаний кремниевых связей проводилась на основе литературных данных [79, 176].

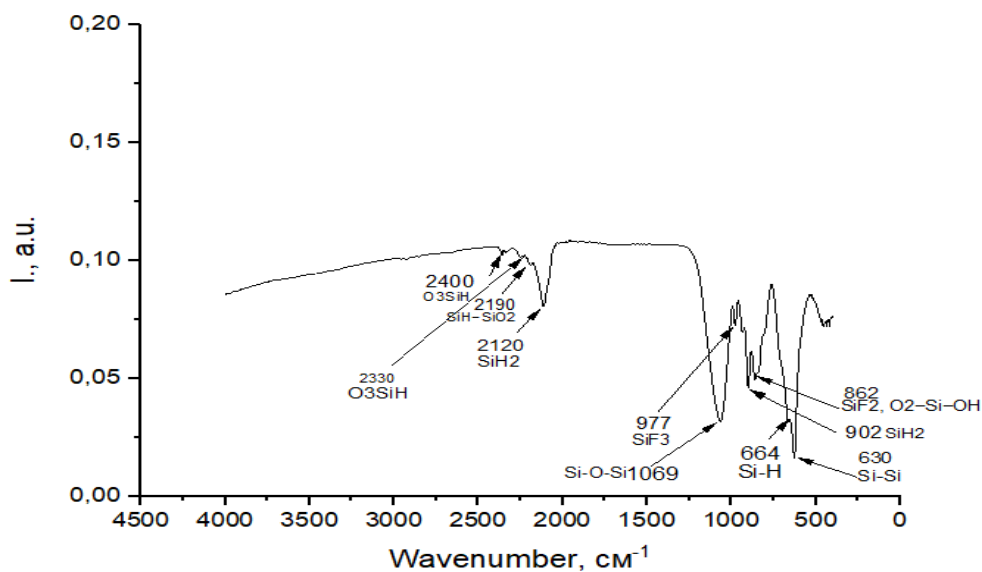


Рисунок 52 – ИК-спектры пропускания подложки кристаллического кремния

Анализ спектра пропускания подложки кристаллического кремния марки КЭФ (100) показывает наличие основной полосы пропускания, характерной для связей кремний–кремний (630 см^{-1}), в области 902 см^{-1} - полосы ножничных колебаний группы SiH_2 , валентных продольных колебаний в области 862 см^{-1} и 977 см^{-1} , полосы связей кремний–кислород (1069 см^{-1}).

Для проведения исследований методом ПЭМ образец порошка предварительно диспергировался в спирте с использованием ванны УЗ. Полученная дисперсия наносилась на медную сетку для микроскопии с аморфной пленкой углерода на поверхности и затем высушивалась (рисунки 53, 54).

Электроннограмма свидетельствует о том, что в образце наблюдается как кристаллическая, так и аморфная фазы.

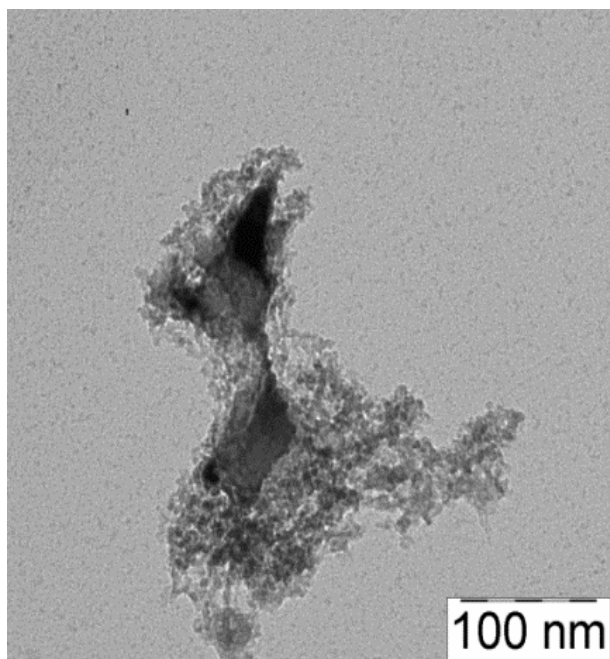


Рисунок 53 – ПЭМ изображение порошка мезопористого кремния

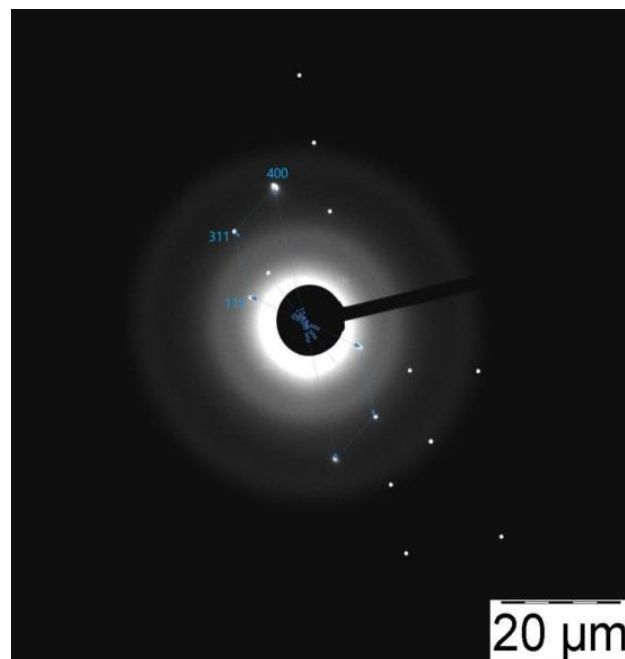


Рисунок 54 – Электроннограмма нанопорошка

Определение удельной поверхности является одним из самых распространенных методов исследования пористых и порошковых материалов. Со значением удельной поверхности связаны такие характеристики порошков, как каталитическая активность, электростатические свойства, способность к сорбции, способность удерживать влагу и продолжительность хранения [78, 79].

В процессе получения порошков пористый слой образцов механически удалялся с последующей обработкой УЗ. Исследования удельной поверхности порошков мезо- и макропористого кремния показали, что образцы мезопористого кремния (НК–2) имеют диаметр пор менее 100 нм, удельную поверхность $60 \text{ м}^2/\text{г}$, макропористого кремния (НК–3) – поры в диапазоне 100–200 нм и удельную поверхность $36 \text{ м}^2/\text{г}$ (таблица 55) [58, 79].

Исследования показали, что образцы мезопористого кремния (НК–2) имеют диаметр пор менее 100 нм, удельную поверхность $60 \text{ м}^2/\text{г}$, макропористого кремния (НК–3) – поры в диапазоне 100–200 нм и удельную поверхность $36 \text{ м}^2/\text{г}$.

Таблица 55 – Удельная площадь поверхности и средний рассчитанный размер частиц пористого кремния [58]

	Мезо por-Si	Макро por-Si
$S_{уд}$, м ² /г (БЭТ)	60±5	36±5
Размер частиц, нм (при $\rho \approx 2.6$ г/см ³)	30	60

Таким образом, для дальнейших исследований были выбраны образцы мезопористого кремния, т.к. благодаря большей удельной поверхности может быть обеспечена более высокая адсорбционная способность. Кроме того, мезопористый кремний обладает достаточно высокой степенью пористости, что позволяет адсорбировать сравнительно большее количество ЛП, не только поверхностью, но и «объемом» частицы (рисунок 55) [58, 79].

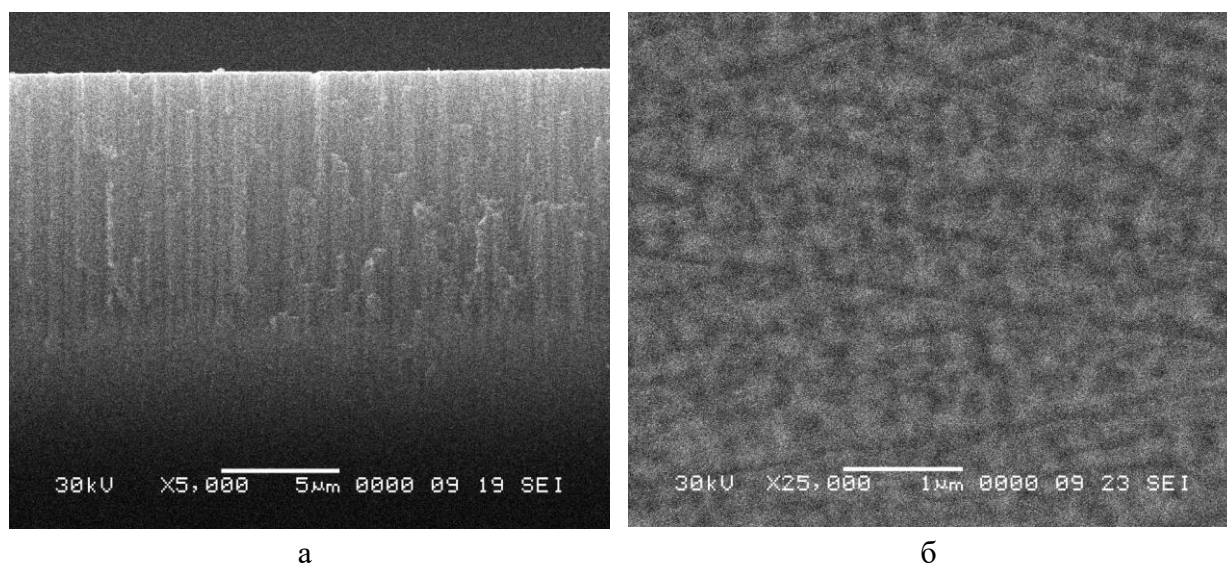


Рисунок 55 – РЭМ-изображение скола (а) и поверхности мезопористого кремния (б)

На рисунке 56 представлены РЭМ - изображения сколов полученных образцов мезопористого и макропористого кремния [50].

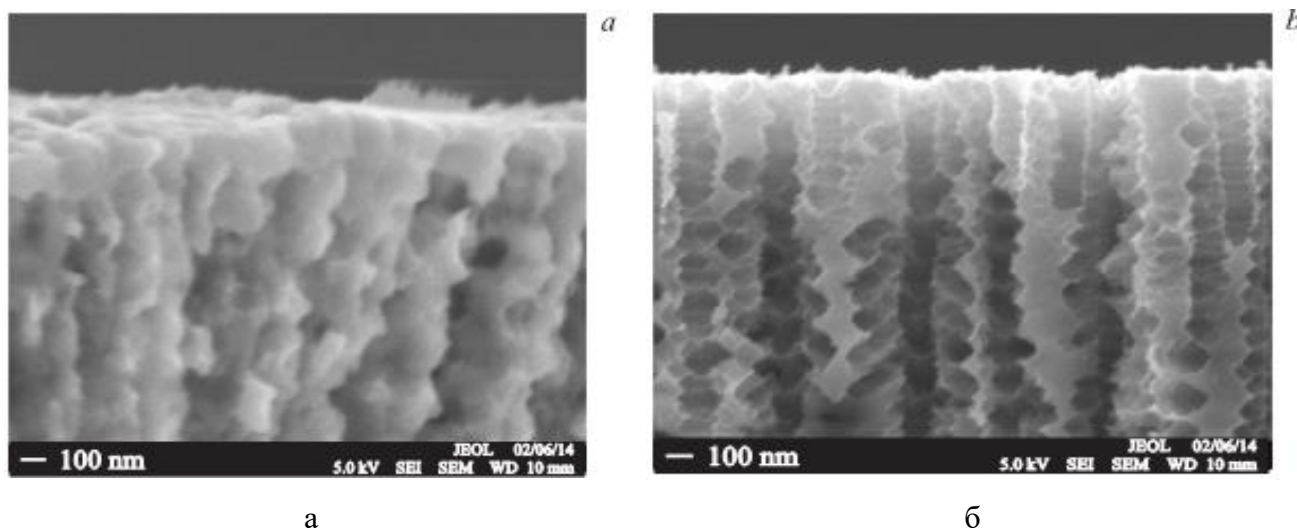


Рисунок 56 – РЭМ-изображения скола образцов мезо- (а) и макропористого кремния (б)

При приблизительно одинаковой толщине пористого слоя ($\sim 10\text{--}12$ мкм) средний диаметр пор в полученном по описанной выше методике электрохимического травления в мезопористом кремнии составляет от 50 до 100 нм, а для макропористого кремния от 100–200 нм.

5.3 Исследования наночастиц на основе пористого кремния с ноотропными лекарственными средствами

Использование пористого кремния в качестве системы доставки винпоцетина позволит повысить эффективность лечения больных с различными видами заболеваний ЦНС [155, 135, 254].

Загрузка ЛП в материал–носитель может быть выполнена различными методами. Однако, природа и способ изготовления носителя ограничивают альтернативы. Что касается диоксида кремния, препарат может быть добавлен в него уже в процессе синтеза материала–носителя. Тем не менее, этот метод не применим для плохо растворимых веществ, так как возникновение фазового разделения при увеличении концентрации ЛС ограничивает нагрузочную способность. Таким образом, загрузка ЛС осуществляется в виде отдельного этапа после изготовления материала–носителя [340, 341, 339].

Механизм загрузки ЛС оказывает существенное влияние на высвобождение и контролируемое высвобождение [92, 166, 322].

Адсорбция представляет собой явление, когда соединение прикрепляется к поверхности адсорбента из жидкой или газообразной фазы из-за физических или химических взаимодействий [16, 18]. Ковалентное связывание обеспечивает более высокий уровень химического взаимодействия между молекулой ЛС и поверхностью. В физическом захвате ни физические, ни химические взаимодействия не являются необходимыми, так как ФС вынуждено оставаться внутри пор, физически блокируя отверстия поровых каналов [302, 307]. Адсорбция является наиболее благоприятным механизмом, так как при ковалентном связывании и физическом захвате, как правило, снижается скорость высвобождения [61, 73]. Эти методы применимы для получения замедленного высвобождения [68, 389].

Наиболее широко используется метод загрузки ФС, при котором пористые микрочастицы погружаются в раствор ЛП [368, 363, 389]. Если взаимодействия в системе благоприятны, ФС вынуждено переходить из раствора на стенки пор и ловушки в расположенных там адсорбционных участках. Затем растворитель удаляют, а ФС будет оставаться в порах.

Также можно заполнить поры ФС методом пропитки, который основан на действии капиллярных сил [252, 287]. Такой метод предпочтителен для дорогостоящих ЛП, однако равномерность загрузки при его использовании трудно контролировать.

Ещё один метод – метод горячей расплава, в котором препарат нагревают вместе с адсорбентов до температуры выше точки плавления лекарственного средства и закаляют охлаждением. Необходимое условие – достаточная термическая стабильность адсорбента и препарата, что исключает большинство фармацевтических ЛП [250, 294].

Исследования фотолюминесценции образцов. С целью проверки отсутствия влияния ЛС на поверхность пористого кремния для образцов были проведены

исследования фотолюминесценции кремния и кремния с осажденным винпоцетином (рисунок 57).

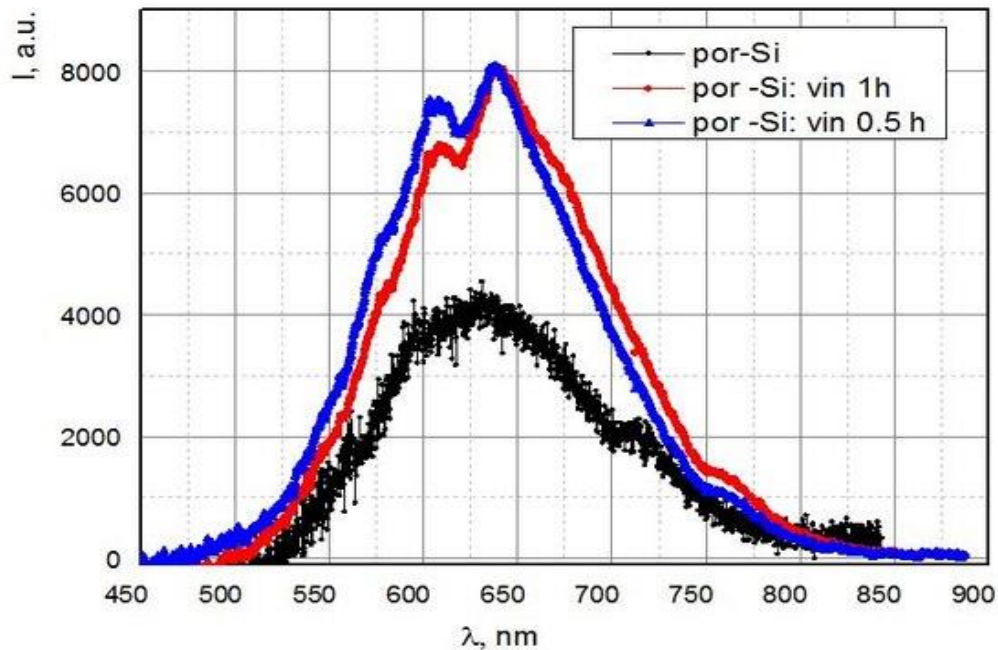


Рисунок 57 – Спектр люминесценции пористого кремния и пористого кремния с осажденным винпоцетином

Выявлено, что осаждение винпоцетина не снижает интенсивность и не меняет форму полосы фотолюминесценции пористого кремния, что подтверждает отсутствие значительного химического взаимодействия между ФС и пористым кремнием [50, 58, 79].

Для получения более точной информации о составе, используя метод Рамановской спектроскопии [224], были получены спектры циннаризина, porSi, пористого кремния, осажденного циннаризином (рисунок 58). Рамановский спектр porSi содержит один высокоинтенсивный симметричный максимум около 520 см^{-1} , соотносимый с LO фононной модой кремния, а также максимумы на 301 (LA) и 935 (2TO) см^{-1} .

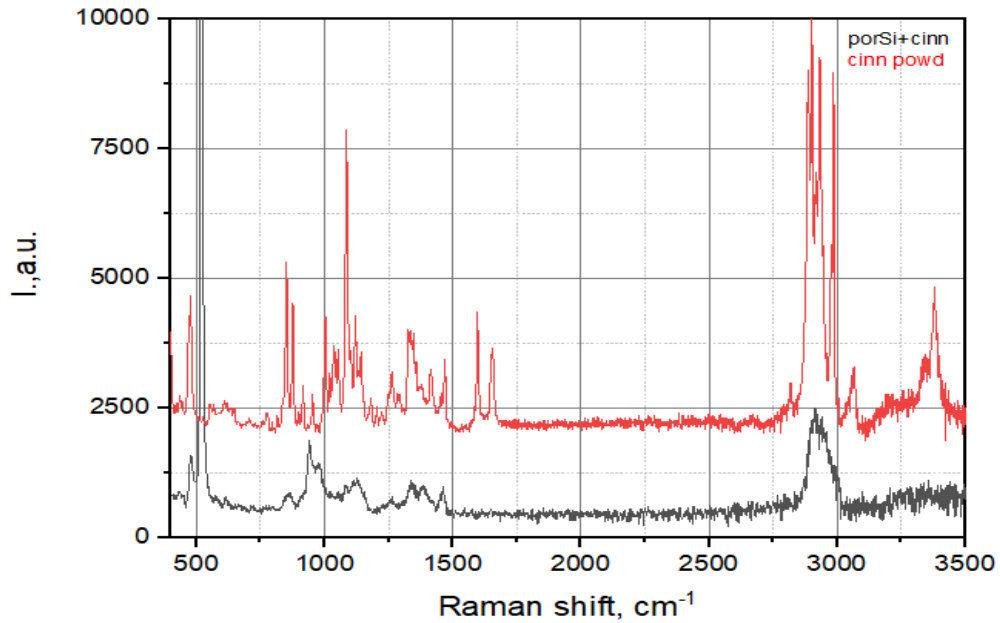


Рисунок 58 – Спектры пористого кремния, осажденного циннаризином и циннаризина

При сравнении полученного образца с эталонным спектром циннаризина (Spectrabase) установлено, что после осаждения циннаризина в пористый кремний на спектре появились новые пики, соответствующие пикам циннаризина на 2920 cm^{-1} , 2940 cm^{-1} , 1453 cm^{-1} , 1340 cm^{-1} , 1075 cm^{-1} , 851 cm^{-1} , 480 cm^{-1} .

Высвобождение винпоцетина, циннаризина с поверхности пористого кремния. Для того чтобы показать, что разработанные нами модели компьютерного моделирования позволяют проводить расчеты адсорбции и десорбции винпоцетина с поверхности пористого кремния, и подтвердить правомерность предположений и приближений, используемых в численном эксперименте, рассмотрим результаты моделирования молекулярной динамики систем «кремний–растворитель–винпоцетин», а также квантово-химический расчет свободной энергии десорбции молекулы винпоцетина с поверхностью частицы кремния из растворителей. Расчеты термодинамических характеристик десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния позволяли сделать вывод о более высокой прочности связывания винпоцетина с носителями при значениях рН 6,8 и 7,0 по сравнению с рН 2,0.

Изучение профиля растворения наночастиц винпоцетина позволило установить, что в течение 8 ч количество высвободившегося винпоцетина 83% (рисунок 59).

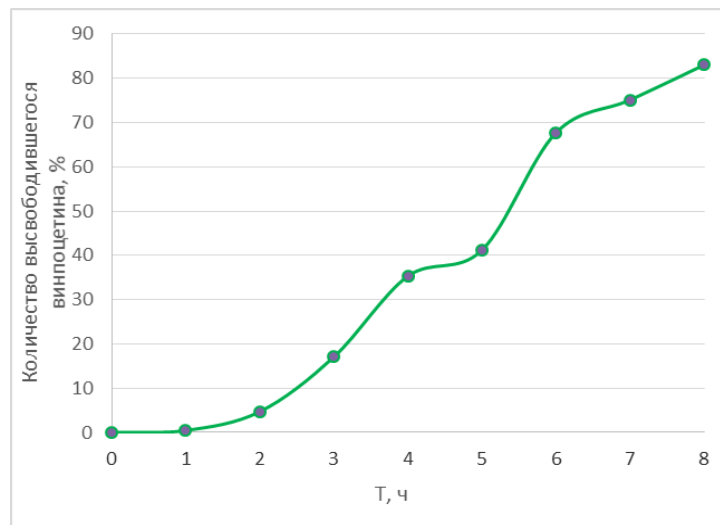


Рисунок 59 – Профиль высвобождения винпоцетина из наночастиц пористого кремния

В результате выполнения диссертационных исследований нами проведена оценка соответствия теоретических и экспериментальных исследований наночастиц. Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать пролонгированные ЛС с заданными биофармацевтическими характеристиками (таблица 56).

Таблица 56 – Соответствие результатов компьютерного моделирования и исследований биофармацевтических характеристик наночастиц

Формы ЛС	Результаты моделирования	Биофармацевтические характеристики ЛС
IV класс БКС		
Наночастицы пористого кремния	Энергия Гиббса десорбции, кДж/моль [73 - 275]	Количество высвободившегося ЛС не менее 80 % за 8 ч

При изучении адсорбции циннаризина на поверхность наночастиц установлено, что при времени адсорбции 30 мин концентрация циннаризина на пластинах мезо- и нанопористого кремния составляет 1,11 и 1,04 мг/мл соответственно (рисунок 60). С увеличением времени концентрации циннаризина

на пластинах уменьшается до 1 и 0,96 мг/мл соответственно. Таким образом, оптимальным временем для адсорбции циннаризина установлено 30 мин.

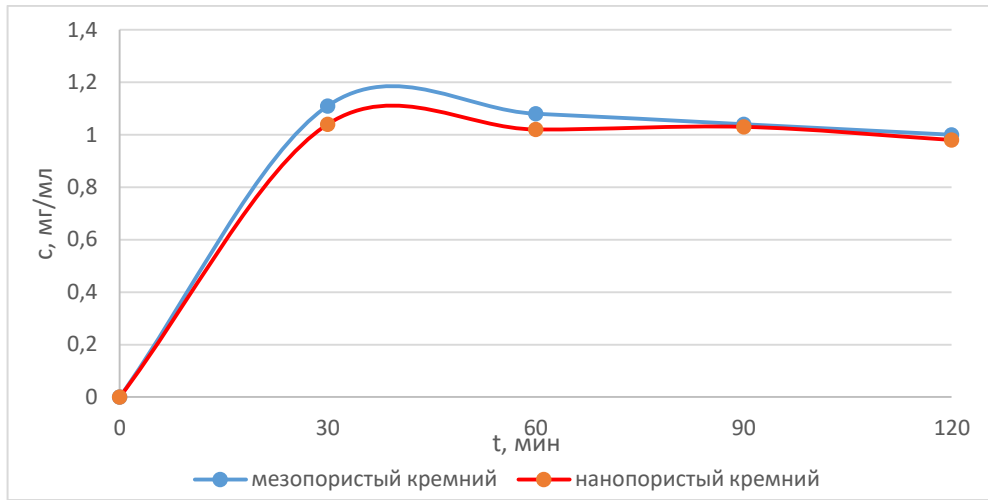


Рисунок 60 – Зависимость концентрации циннаризина на пластинах от времени осаждения на поверхность мезо- и нанопористого кремния

При изучении десорбции циннаризина с поверхности наночастиц установлено, что при времени десорбции 30 мин концентрация циннаризина в среде 0,1 М кислоты хлористоводородной составляет 0,6 и 0,5 мг/мл соответственно (рисунок 61).

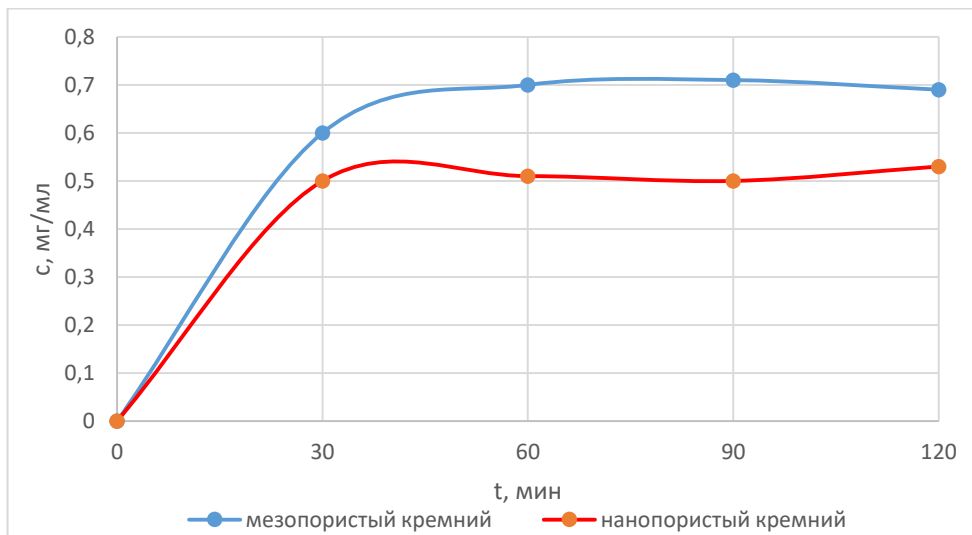


Рисунок 61 – Зависимость концентрации циннаризина в среде 0,1 М кислоты хлористоводородной от времени десорбции с поверхности мезо- и нанопористого кремния

С увеличением времени до 120 мин концентрация циннаризина в среде растворения увеличивается до 0,61 и 0,53 мл/мл соответственно. Таким образом, оптимальным временем для десорбции циннаризина установлено 120 мин. Разработанными системами доставки на основе пористого кремния могут быть наполнены твердые желатиновые капсулы.

5.4 Компьютерное моделирование направленной доставки винпоцетина, циннаризина с использованием липосом на основе соевого лецитина

5.4.1 Моделирование процесса сборки липосомы из фосфолипидов соевого лецитина в присутствии винпоцетина методом молекулярной динамики

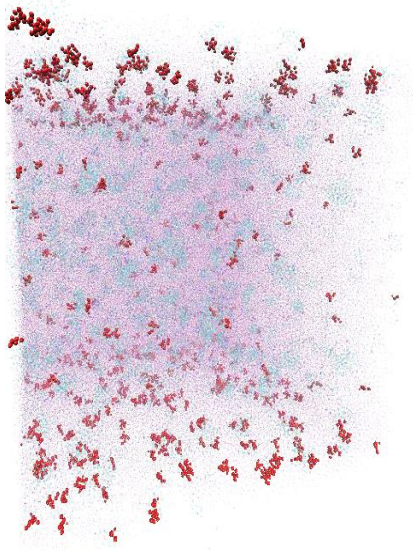
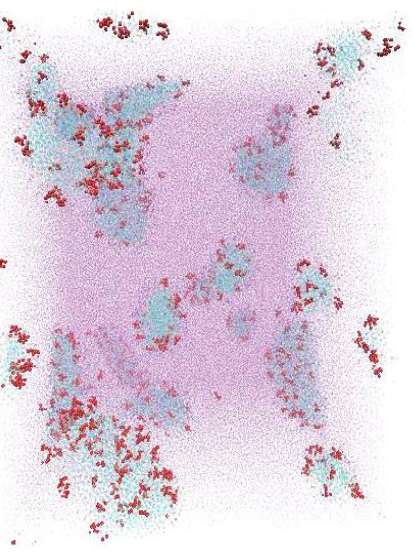
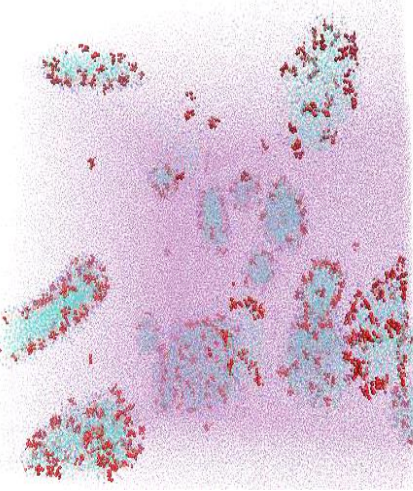
Учитывая большой размер исследуемой системы, необходимый для моделирования процесса образования липосом [140, 331], для моделирования был использован метод крупнозернистой МД в силовом поле Martini 2.2 с использованием программы Gromacs 2019. Сборка моделируемой системы – раствора фосфолипидов соевого лецитина в воде производилась с помощью интернет-сервиса Charmm-GUI->Inputgenerator->Martini-maker->Randombuilder (<http://charmm-gui.org/?doc=input/mrandom>) [241, 242]. В состав моделируемой системы были включены ФЛ СЛ [396] (5 % по массе), вода и винпоцетин-катион, а также анионы Cl⁻. В состав СЛ были включены ФЛ пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин (30 % от общего содержания ФЛ) и дилинолеил-фосфатидилхолин (70 % от общего содержания ФЛ) (таблица 57). В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Далее проводилось моделирование МД в течение 3000 нс с шагом 5 фс.

Таблица 57 – Состав моделируемой системы «СЛ – вода»

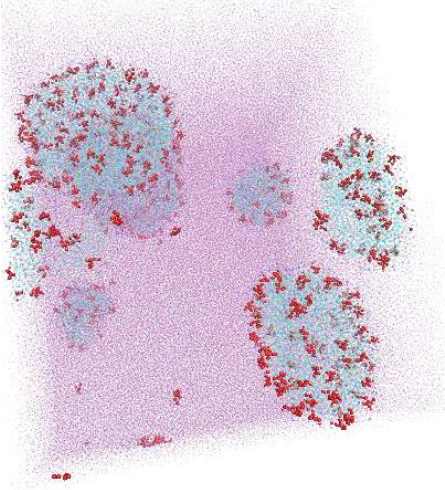
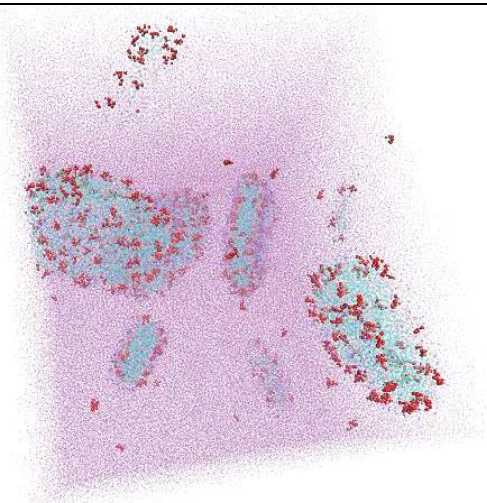
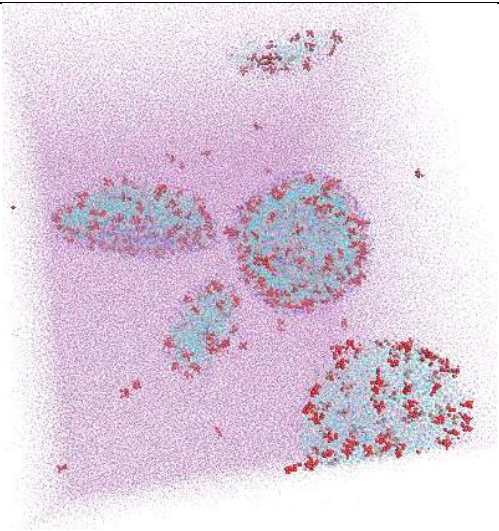
Вещество	Число молекул
Пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин	652
Дилинолеоил-фосфатидилхолин	1478
Винпоцетин-катион	471
Cl ⁻	471
Вода	1602592

В процессе моделирования МД раствора СЛ с винпоцетином наблюдалось образование различных надмолекулярных структур (таблица 58). Исходное состояние моделируемой системы представлено хаотичным расположением молекул ФЛ в растворе. После 400 нс различаются сферические мицеллы Гартли, образованные ФЛ. После 800 нс наблюдается формирование несферических мицелл Мак-Бена и их объединение с образованием дискообразных мицелл (1000 – 3000 нс). После 3000 нс дискообразные мицеллы начинают принимать изогнутую форму.

Таблица 58 – Моделирование МД образования липосом из СЛ с винпоцетином в водной среде

Время, нс	Состояние системы
0	
900	
1400	

Продолжение Таблицы 58

1900	
2400	
3100	

После 3000 нс образуется первая липосома сферической формы диаметром 14,3 нм (рисунок 62).

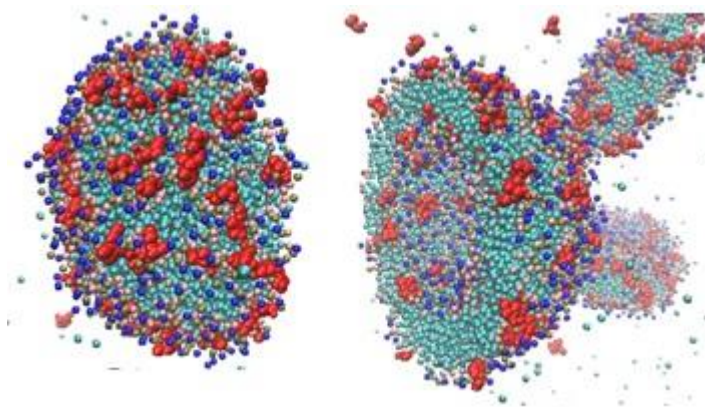


Рисунок 62 – Адсорбция молекул винпоцетина на внешней и внутренней поверхностях липосомы

Молекулы винпоцетина располагаются как на внутренней, так и на внешней поверхностях липосомы. Во внутренней полости образовавшейся липосомы располагается 51 молекула винпоцетина.

5.4.2 Моделирование взаимодействия липосомы с винпоцетином с плоской клеточной мембраной методом молекулярной динамики

Для изучения возможности доставки винпоцетина в цитоплазму эндотелиальных клеток с помощью липосом из СЛ [396] было проведено моделирование взаимодействия липосомы, содержащей винпоцетин в полости, с клеточной мембраной эндотелиоцита методом МД. В качестве исходной структуры для моделирования был использован сферический фрагмент системы из результатов моделирования МД образования липосомы в присутствии винпоцетина.

Далее с использованием интернет-сервиса Charmm-GUI->Input Generator->Martini Maker->Bilayer Builder (<http://www.charmm-gui.org/?doc=input/mbilayer>) [241, 242] был собран квадратный плоский фрагмент двухслойной фосфолипидной мембраны. Состав данного фрагмента был задан исходя из литературных данных о составе цитоплазматической мембраны эндотелиоцита [318]. Так же с обеих сторон мембраны были помещены слои молекул воды с необходимым для нейтрализации

отрицательного заряда анионных фосфолипидов количеством ионов Na^+ (таблица 59).

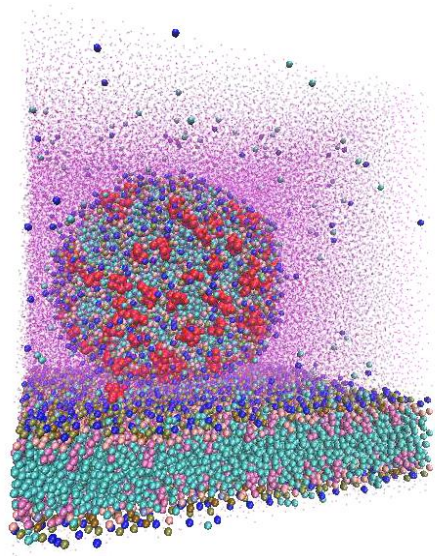
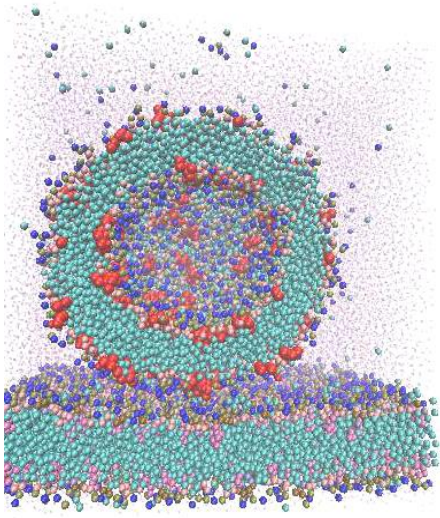
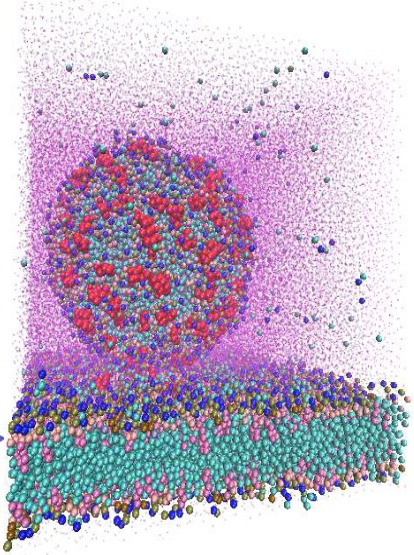
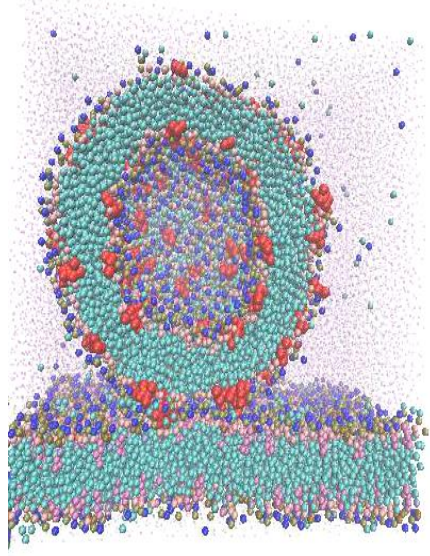
Таблица 59 – Состав модели клеточной мембраны эндотелиоцита

Компонент	Сокращенное название	Количество молекул
Диолеил-фосфатидилхолин	DOPC	78
Дипальмитоил-фосфатидилхолин	DPPC	368
Пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин	POPC	226
Диолеил-фосфатидилэтаноламин	DOPE	42
Дипальмитоил- фосфатидилэтаноламин	DPPE	72
Пальмитоил-олеил-фосфатидилэтанолами	POPE	56
Диолеил-фосфатидилсерин	DOPS	14
Дипальмитоил- фосфатидилсерин	DPPS	12
Пальмитоил-олеил-фосфатидилсерин	POPS	14
Дипальмитоил-фосфоинозитол	DPPI	34
Пальмитоил-олеил-фосфоинозитол	POPI	52
Дипальмитоил-сфингомиелин	DPSM	184
Пальмитоил-олеил-сфингомиелин	POSM	98
Холестерин	CHOL	534
Вода	-	49972
Ион Na^+	-	126

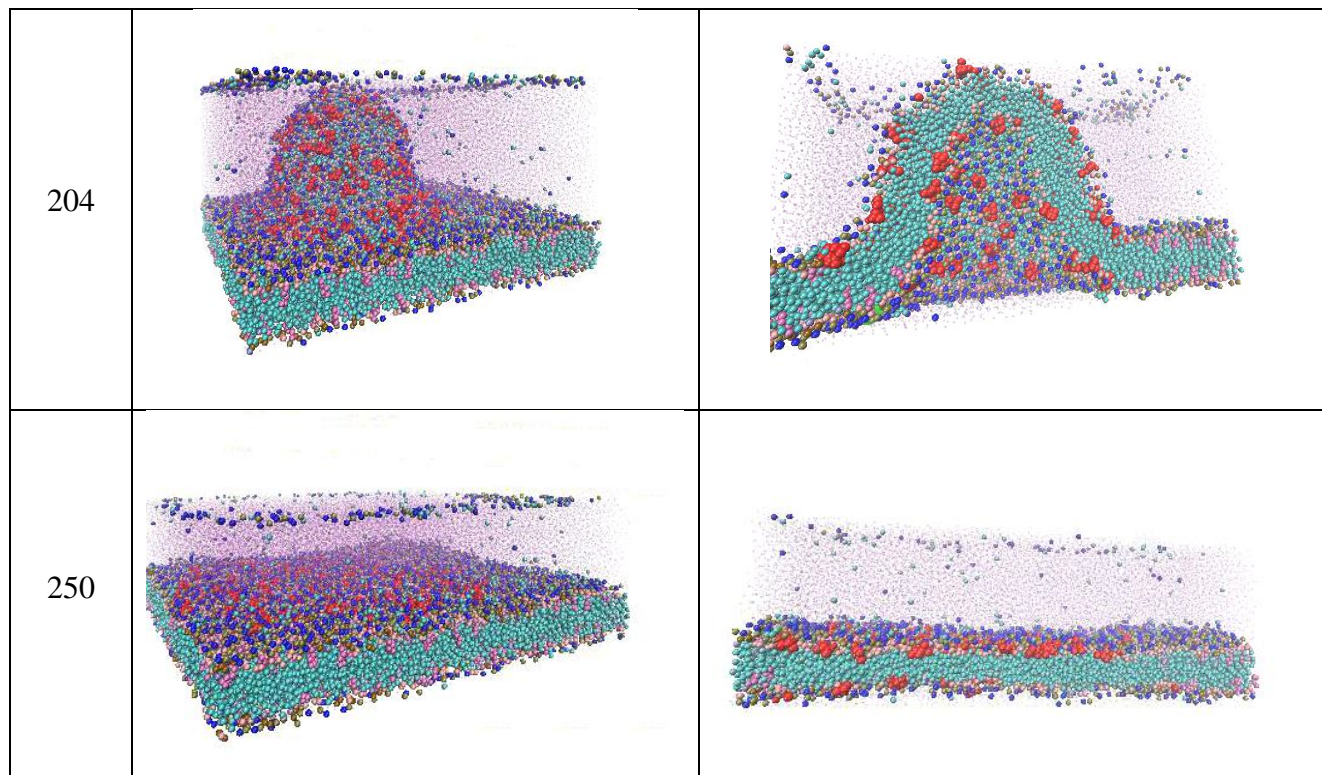
Далее липосома была помещена в водное окружение и совмещена с моделью клеточной мембраны эндотелиоцита. Далее проводилось моделирование МД в течение 250 нс с шагом 5 фс. При этом в процессе моделирования использовалась комбинированная схема баростатирования-тензиостатирования. В таблице 60 приведены пространственные структуры состояний исследуемой системы в течение 250 нс моделирования МД после термодинамического уравнивания. Слияние липосомы с клеточной мембраной начинается с адгезии липосомы на поверхности клеточной мембраны (50-100 нс) и образования перемычки между липосомой и клеточной мембраной (150-200 нс). Далее происходит полуслияние

липосомы с клеточной мембраной – объединение внешних слоев мембран липосомы и клетки (200 нс). После 200 нс моделирования образуется пора, связывающая полость липосомы и внутриклеточную среду (184 нс).

Таблица 60 – Моделирование МД системы «липосома-винпоцетин-вода»

Время , нс	Состояние системы	
0		
100		

Продолжение Таблицы 60



Образовавшаяся пора расширяется и липосома образует купол, открытый во внутреннюю среду клетки (204 нс). После этого в течение 5 нс форма поверхности липосомы из полусферической переходит к плоской. Далее липосома сливается с клеточной мембраной и происходит постепенное перемешивание ФЛ липосомы и клеточной мембраны. Молекулы винпоцетина, находившиеся на внутренней поверхности липосомы, после завершения процесса слияния хаотично распределяются по внутренней поверхности клеточной мембраны.

5.4.3 Моделирование процесса сборки липосомы из фосфолипидов соевого лецитина в присутствии циннаризина методом молекулярной динамики

Образование липосом из ФЛ происходит на масштабе десятков и более нанометров. Учитывая это моделирование процесса образования липосом [331] производилось методом крупнозернистой МД в силовом поле Martini 2.2 [394] с использованием программы Gromacs 2019. В состав моделируемой системы были

включены ФЛ СЛ [396] (5 % по массе), вода и циннаризин в форме катиона, а также анионы Cl^- для нейтрализации суммарного заряда моделируемой системы. В состав СЛ были включены ФЛ пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин (30 % от общего содержания ФЛ) и дилинолеоил-фосфатидилхолин (70 % от общего содержания ФЛ) (таблица 61).

Таблица 61 – Состав моделируемой системы

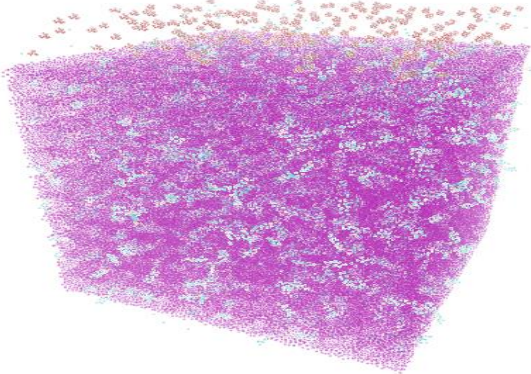
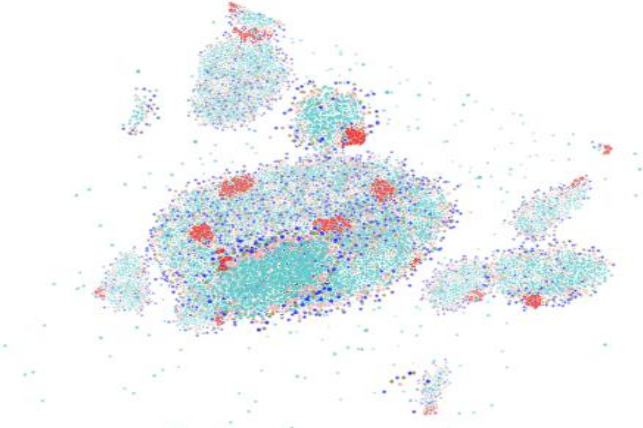
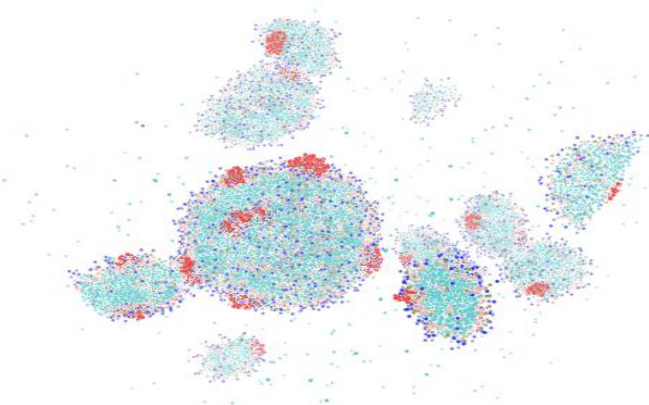
Вещество	Число молекул	Массовая доля, %
Пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин	652	1,6201
Дилинолеоил-фосфатидилхолин	1478	3,7789
Циннаризин-катион	207	0,2507
Cl^-	414	0,0480
Вода	1602592	94,3023

Для моделирования циннаризина методом крупнозернистой МД была построена модель молекулы циннаризина с использованием автоматизированного алгоритма картирования `cg_param`. Шаг моделирования в процессе термодинамического уравнивания менялся от меньшего (2 фс) к большему (4 фс). Далее проводилось моделирование МД в течение 1400 нс с шагом 4 фс. В процессе моделирования МД раствора СЛ с циннаризином наблюдалось образование различных надмолекулярных структур (таблица 62).

Исходное состояние моделируемой системы представлено хаотичным расположением молекул ФЛ и циннаризина в водной среде. После 10 нс наблюдается образование сферических мицелл Гартли из молекул ФЛ.

Молекулы циннаризина при этом образуют ассоциаты, связанные с фосфолипидной фазой. После 500 нс наблюдается формирование несферических мицелл Мак-Бена и их объединение с образованием дискообразных мицелл (500 – 1200 нс).

Таблица 62 – Моделирование МД образования липосом из СЛ с циннаризином в водной среде

Время, нс	Состояние системы
0	
1230	
1460	

После 1200 нс дискообразная мицелла начинает принимать изогнутую форму. После 1400 нс образуется липосома сферической формы диаметром 14,7 нм. Молекулы циннаризина располагаются как на внутренней, так и на внешней поверхностях липосомы группами по 5-18 (рисунок 63).

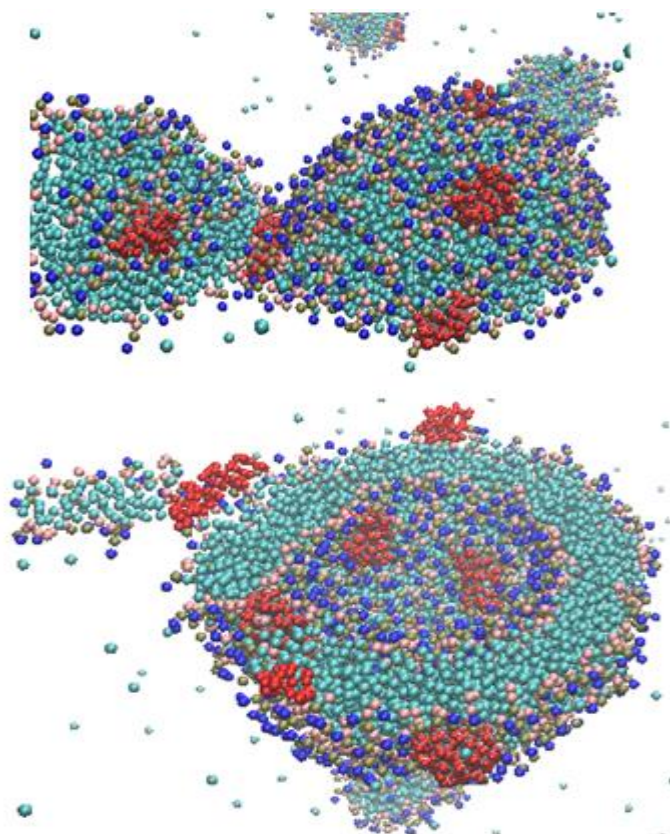


Рисунок 63 – Связывание молекул циннаризина с липосомой

Во внутренней полости образовавшейся липосомы располагается 45 молекул циннаризина.

5.4.4 Моделирование взаимодействия липосомы с циннаризином с плоской клеточной мембраной методом молекулярной динамики

Для изучения возможности доставки циннаризина в цитоплазму эндотелиальных клеток с помощью липосом из СЛ [396] было проведено моделирование взаимодействия липосомы, содержащей циннаризин, с клеточной мембраной эндотелиоцита методом МД. В качестве исходной структуры для моделирования был использован сферический фрагмент системы из результатов моделирования МД образования липосомы в присутствии циннаризина (рисунок 63). Далее с использованием интернет-сервиса Charmm-GUI->Input Generator->Martini Maker->Bilayer Builder (<http://www.charmm-gui.org/?doc=input/mbilayer>)

[241, 242] был собран квадратный плоский фрагмент двухслойной фосфолипидной мембраны [318]. Далее липосома была помещена в водное окружение и совмещена с моделью клеточной мембраны эндотелиоцита (таблица 63).

Таблица 63 – Состав моделируемой системы «липосома-циннаризин-клеточная мембрана»

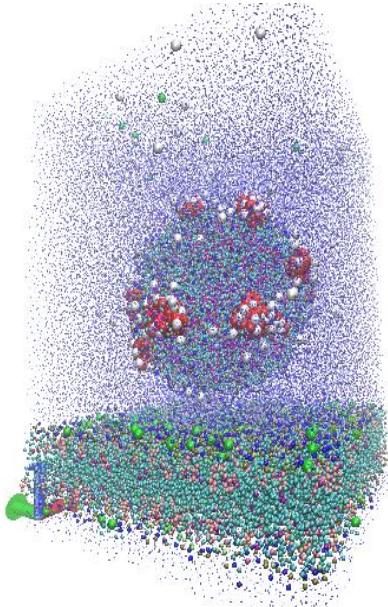
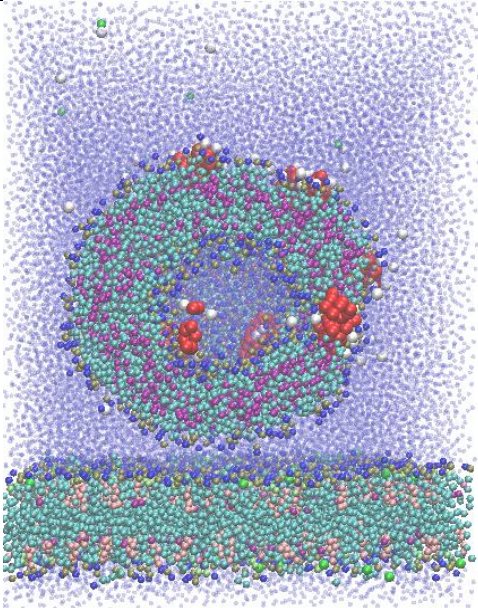
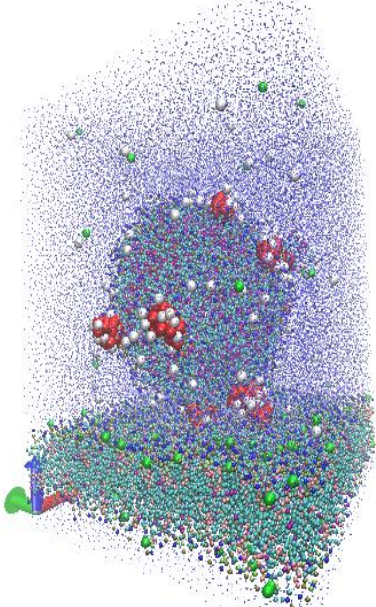
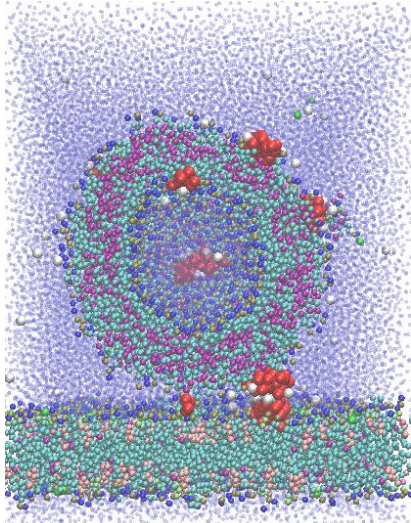
Компонент	Сокращенное название	Количество молекул
Дилинолеоил-фосфатидилхолин	DIPC	714
Диолеил-фосфатидилхолин	DOPC	78
Дипальмитоил-фосфатидилхолин	DPPC	368
Пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин	POPC	525
Диолеил-фосфатидилэтанолламин	DOPE	42
Дипальмитоил- фосфатидилэтанолламин	DPPE	72
Пальмитоил-олеил-фосфатидилэтаноллами	POPE	56
Диолеил-фосфатидилсерин	DOPS	14
Дипальмитоил- фосфатидилсерин	DPPS	12
Пальмитоил-олеил-фосфатидилсерин	POPS	14
Дипальмитоил-фосфоинозитол	DPPI	34
Пальмитоил-олеил-фосфоинозитол	POPI	52
Дипальмитоил-сфингомиелин	DPSM	184
Пальмитоил-олеил-сфингомиелин	POSM	98
Холестерин	CHOL	534
Вода	-	331384
Ион Na ⁺	-	126
Ион Cl ⁻	-	250
Циннаризин -катион	-	125

Далее проводились оптимизация геометрии и моделирование МД в программе Gromacs 2019 с использованием силового поля Martini 2.2 [394]. Далее производилось термодинамическое уравнивание с использованием термостатирования (310 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм.) [332]. Моделирование МД проводилось в течение 700 нс с шагом 4 фс. При этом в процессе моделирования использовалась комбинированная схема баростатирования-тензиостатирования [401].

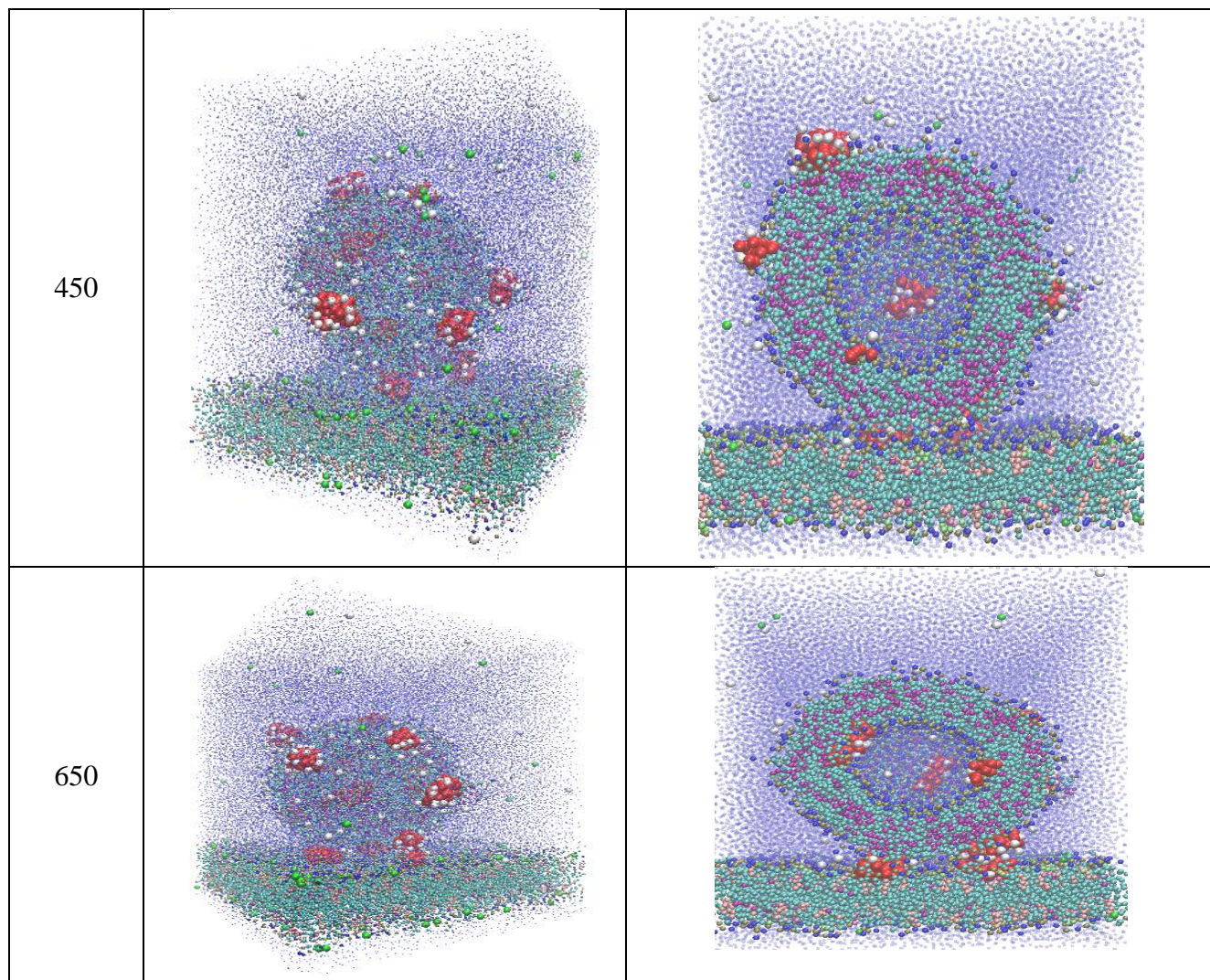
В таблице 64 приведены пространственные структуры состояний исследуемой системы в течение 700 нс моделирования МД после термодинамического уравнивания. Адгезия липосомы к клеточной мембране начинается с присоединения частицы циннаризина к мембране клетки на 100-200

нс. В течение отрезка времени 250-300 нс происходит присоединение второй частицы циннаризина к мембране клетки. В течение периода 400-450 нс с мембраной клетки связывается третья частица циннаризина.

Таблица 64 – Моделирование молекулярной динамики системы «липосома-циннаризин-клеточная мембрана»

Время, нс	Состояние системы	
0		
300		

Продолжение Таблицы 64



При связывании частицы циннаризина с цитоплазматической мембраной она теряет часть ионов Cl^- . В тоже время часть ионов Na^+ отсоединяется от отрицательно заряженной клеточной мембраны. В течение 700 нс слияния липосомы содержащей частицы циннаризина с плоской мембраной клетки не происходит.

5.4.5 Моделирование процесса прохождения липосомы с циннаризином через гематоэнцефалический барьер методом молекулярной динамики

Одной из важных областей применения липосом является доставка ЛС в головной мозг. Одним из сценариев проникновения липосом через

гематоэнцефалический барьер является их прохождение между эндотелиоцитами. Такой сценарий становится возможным при патологических состояниях, когда проницаемость плотного соединения между эндотелиоцитами гематоэнцефалического барьера возрастает за счёт увеличения ширины щели между мембранами смежных клеток.

Закономерности взаимодействия липосом с эндотелиальной клеточной мембраны и с межклеточной щелью изучены недостаточно. Экспериментальное изучение этих процессов практически невозможно, т.к. они происходят на атомном и молекулярном уровне в течение нескольких нс. В естественном эксперименте это невозможно определить энергетические характеристики взаимодействия липосом с клеткой мембраны (энергия адгезии, энергия сцепления липосом друг с другом, энергия упругости липосомы при контакте с двумя клетками в щелевом пространстве). Однако такие параметры и механизм. Проникновение в липосомы можно исследовать *in silico* с помощью моделирование МД [275].

Для изучения процесса прохождения липосом через гематоэнцефалический барьер между эндотелиальными клетками было проведено моделирование изменения структуры липосомы с циннаризином, расположенной между двумя клеточными мембранами, методом МД при различных расстояниях между мембранами. В качестве исходной структуры для моделирования был использован сферический фрагмент системы из результатов моделирования МД образования липосомы в присутствии циннаризина.

Далее с использованием интернет-сервиса Charmm-GUI->Input Generator->Martini Maker->BilayerBuilder (<http://www.charmm-gui.org/?doc=input/mbilayer>) [242, 241, 240] был собран квадратный плоский фрагмент двухслойной фосфолипидной мембраны [318]. Липосома была помещена в водное окружение и совмещена с моделью клеточной мембраны эндотелиоцита с двух сторон от липосомы (таблица 65). Начальное расстояние между мембранами составляло 15,2 нм (151,81 Å).

Таблица 65 –Состав моделируемой системы «липосома-циннаризин-клеточные мембраны»

Компонент	Сокращенное название	Количество молекул
Дилинолеоил-фосфатидилхолин	DIPC	714
Диолеил-фосфатидилхолин	DOPC	156
Дипальмитоил-фосфатидилхолин	DPPC	736
Пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин	POPC	681
Диолеил-фосфатидилэтанолламин	DOPE	84
Дипальмитоил- фосфатидилэтанолламин	DPPE	144
Пальмитоил-олеил-фосфатидилэтаноллами	POPE	112
Диолеил-фосфатидилсерин	DOPS	28
Дипальмитоил- фосфатидилсерин	DPSP	24
Пальмитоил-олеил-фосфатидилсерин	POPS	28
Дипальмитоил-фосфоинозитол	DPPI	68
Пальмитоил-олеил-фосфоинозитол	POPI	104
Дипальмитоил-сфингомиелин	DPSM	368
Пальмитоил-олеил-сфингомиелин	POSM	196
Холестерин	CHOL	1068
Вода	-	213136
Ион Na ⁺	-	126
Ион Cl ⁻		250
Циннаризин -катион	-	125

Далее проводились оптимизация геометрии и моделирование МД в программе Gromacs 2019 с использованием силового поля Martini 2.2 [394]. Далее проводилось моделирование МД в течение 700 нс с шагом 5 фс (таблица 66).

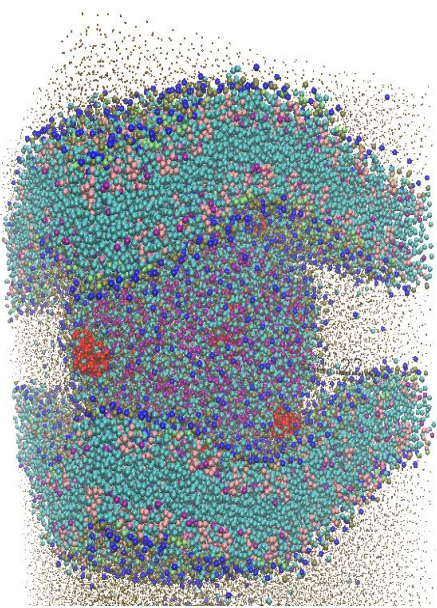
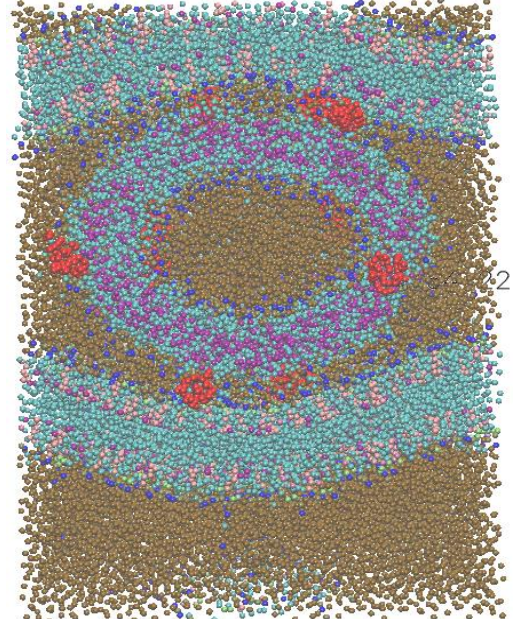
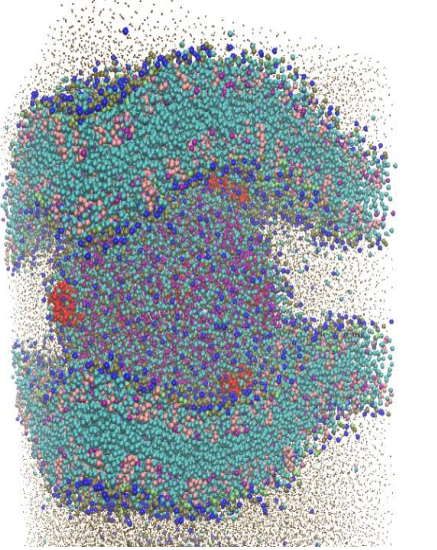
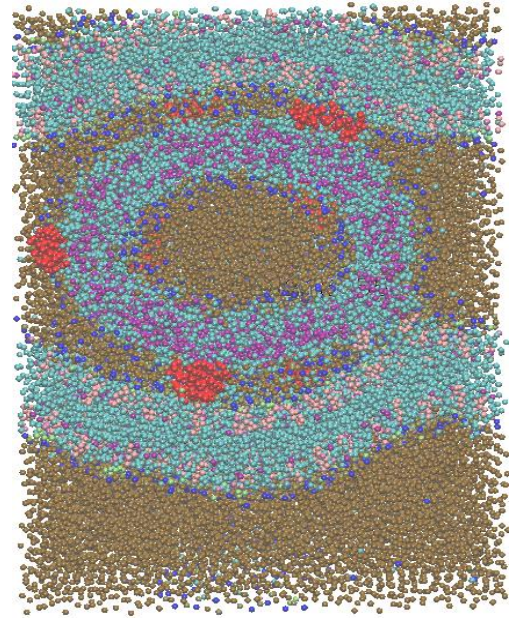
Таблица 66 – Моделирование МД системы «липосома-циннаризин-клеточные мембраны» при различном расстоянии между мембранами

Расстояние между мембранами, нм	Состояние системы	
15,2		
8,7		
3,8		

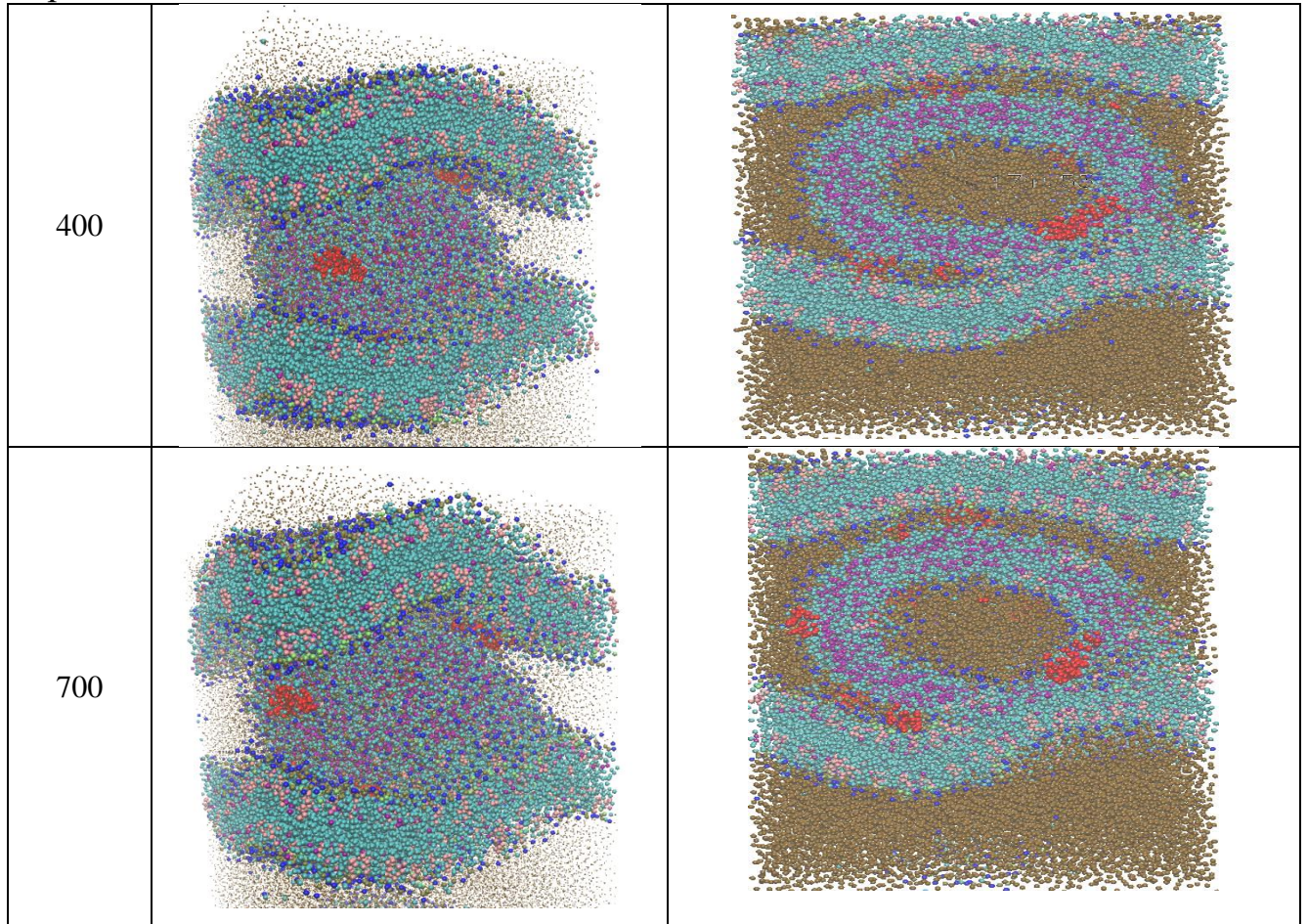
В таблице 67 приведены пространственные структуры состояний исследуемой системы в течение 700 нс моделирования МД после

термодинамического уравнивания для системы с наименьшим расстоянием между мембранами (3,8 нм). При расстоянии между мембранами 3,8 нм происходит слияние липосомы с клеточной мембраной [399]. Слияние начинается с адгезии липосомы на поверхности клеточной мембраны (200 нс) и образования перемычки между липосомой и клеточной мембраной (300-400 нс).

Таблица 67 – Моделирование МД системы «липосома-циннаризин-клеточные мембраны» для системы с расстоянием между мембранами 3,8 нм

Время, нс	Состояние системы	
100		
200		

Продолжение Таблицы 67



Далее происходит полуслияние липосомы с клеточной мембраной – объединение внешних слоев мембран липосомы и клетки (700 нс).

5.5 Разработка состава и технологии получения липосомальной формы винпоцетина

5.5.1 Разработка состава и технологии получения липосомальной формы винпоцетина

Образцы липосом винпоцетина были получены согласно методике п.2.2.

Учитывая растворимость винпоцетина в кислой среде, в качестве дисперсионной среды для липосом был выбран 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной. Винпоцетин также растворим в среде спирта этилового,

однако при взаимодействии липосом со спиртом этиловым происходит их коагуляция (таблица 68).

Таблица 68 – Массовая доля липосом в коллоидном растворе

№	Массовая доля, %
1	0,1765
2	0,1356
3	0,1377
4	0,08764
5	0,1243
6	0,1432
Среднее арифметическое	0,1342±0,02881

С целью оценки стабильности дисперсии липосом на основе СЛ проводили измерение показателя электрофоретической подвижности ζ (дзета) – потенциала. В дисперсии липосом ζ потенциал составил $-36,41 \pm 2,7$ мВ, что свидетельствует о хорошей стабильности липосомальной дисперсии и малой склонности к образованию конгломератов [160, 167]. При выборе технологии производства липосом винпоцетина установлено, что оптимальное время сушки липидной пленки для удаления остаточного растворителя составляет не менее 45 мин, давление 190 мбар, а условия ее гидратации – при температуре не выше 30°C и атмосферном давлении. В качестве криопротектора (КП) были исследованы манноза, глюкоза, сахароза. Маннозу в липосомальную дисперсию винпоцетина вводили в соотношениях СЛ/КП 1:8 и 1:10, глюкозу – 3:1 и 2:1, сахарозу – 1:4 и 1:5. Контроль – не содержащая КП липосомальная дисперсия. Сравнительная оценка качества полученных лиофилизатов до сублимационного высушивания и после регидратации в воде проведена через промежутки времени – 5, 15, 30, 60 и 180 мин. После 30 мин наблюдалось укрупнение и снижение поверхностного заряда по модулю. Повышение уровня ζ -потенциала с $-27,98$ до $-36,41$ мВ на протяжении 180 мин наблюдалось только для дисперсии, содержащей глюкозу в молярном соотношении СЛ/КП 1:3, что является доказательством стабильности липосомальной структуры и снижения риска слияния и/или агрегации везикул. КП может быть введен в липосомальную дисперсию при гидратации липидной пленки

или после экструзии, непосредственно перед дозированием [23]. Навеску глюкозы растворяли в готовой дисперсии и проводили стерилизующую фильтрацию. Проект спецификации представлен в таблице 69.

Таблица 69 – Спецификация на винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 5 мг

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Лиофилизированная сухая пористая масса темно-желтого цвета без запаха
Подлинность	Спектрофотометрия	Спектр поглощения раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 190 до 380 нм имеет максимумы поглощения при 229 ± 2 нм, 274 ± 2 нм, 314 ± 2 нм
Средняя масса и однородность массы	ГФ XIV	От 1,044 до 1,276 г
pH	ГФ XIV	7,2-7,4 (дисперсия содержимого флакона в 10 мл воды)
Размер везикул	ГФ XIV	Не более 200 нм
Потеря в массе при высушивании	ГФ XIV	Не более 2,4%
Пирогенность	ГФ XIV	Должен быть апиrogenным
Аномальная токсичность	ГФ XIV	Должен быть нетоксичным
Стерильность	ГФ XIV	Должен быть стерилен
Количественное определение	Спектрофотометрия	Содержание винпоцетина в 1 флаконе должно быть от 4,5 мг до 5,5 мг
Упаковка	По 5 мг активного вещества во флаконах вместимостью 20 мл укупоренные пробками из резины под обкатку алюминиевым колпачком	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше -18°C	
Срок годности	Исследования продолжаются	

Технологическая схема производства липосом винпоцетина представлена на рисунке 64.

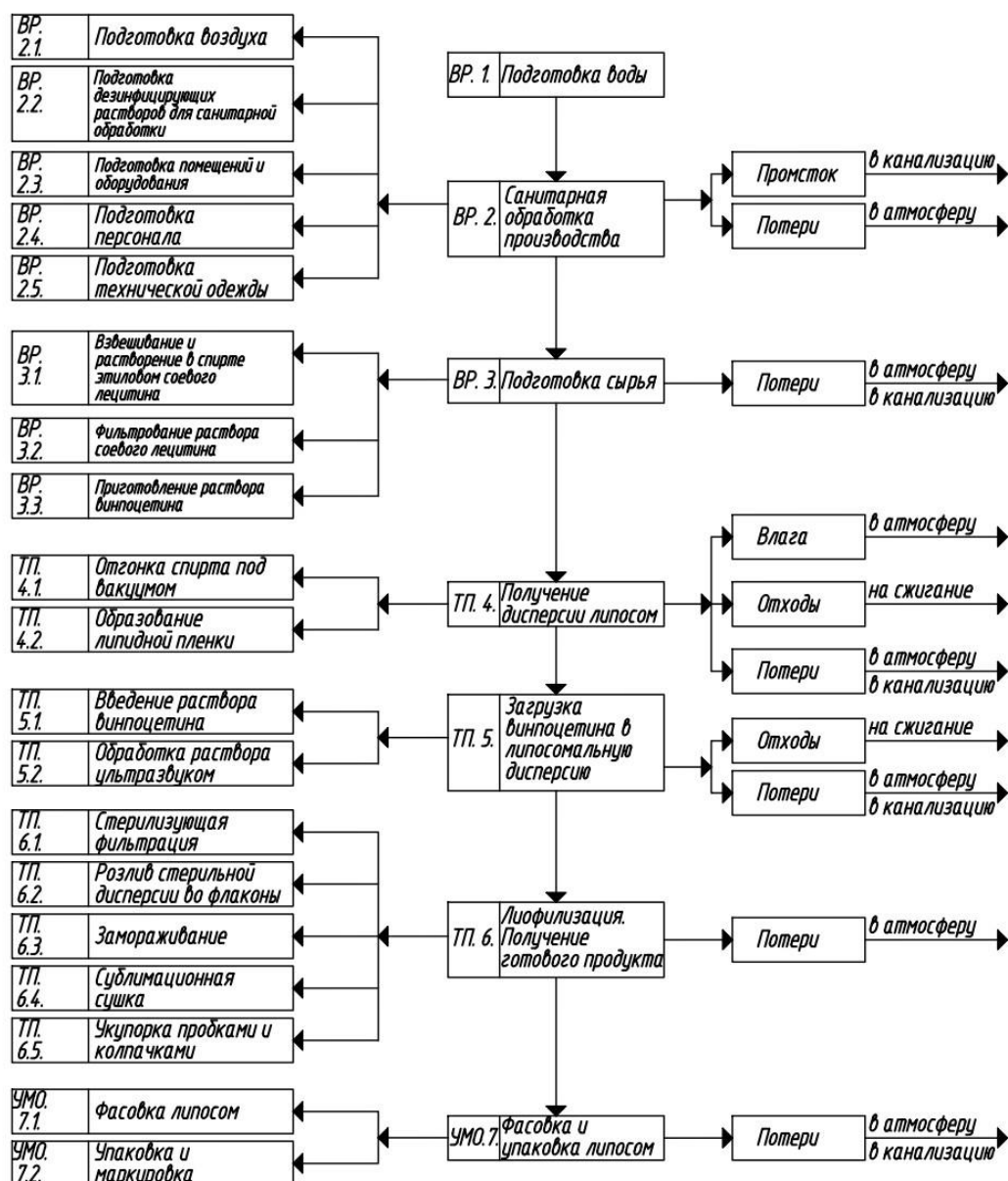


Рисунок 64 – Технологическая схема производства липосом винпоцетина

Получение дисперсии липосом

Отгонка спирта под вакуумом.

Растворили СЛ (Sigma) в этиловом спирте (0,1 г СЛ на 300 мл спирта этилового 96% при 38 °С на водяной бане при перемешивании) и отфильтровывали через стеклянный фильтр с размером пор 16 мкм. Спирт этиловый испаряли в роторном испарителе при температуре 38 °С, давлении –0,08 МПа и скорости вращения 100 об/мин до образования полупрозрачной липидной плёнки на стенках колбы.

Получение липидной пленки

Добавляли 10 мл раствора винпоцетина в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и перемешивали в течение 30 мин. Далее раствор был подвержен облучению УЗ в течение 15 мин.

Гидратация липидной пленки. С использованием воды для инъекций липидную пленку гидратируют при температуре не выше 30 °С в условиях атмосферного давления с получением дисперсии.

Экструзия дисперсии и введение криопротектора. С целью получения липосом свежеприготовленную дисперсию фильтруют через нейлоновые мембранные фильтры с диаметром пор 1,2 и 0,45 83 мкм, затем пропускают 3 раза через поликарбонатный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм. В дисперсию добавляют глюкозу в молярном соотношении СЛ/КП 1:3, проводят стерилизующую фильтрацию с помощью нейлонового фильтра с диаметром пор 0,22 мкм. Давление фильтрации составляет 1 м водного столба, объемная скорость фильтрации при этом $-2-3 \text{ м}^3/\text{м}^2$.

Разлив стерильной дисперсии во флаконы

Замораживание

Использовано медленное замораживание в камере лиофильной сушки 4°С/ч. Средняя эвтектическая температура для раствора липосомальной дисперсии с 10% содержанием глюкозы составила $10 \pm 3^\circ\text{C}$.

Сублимационная сушка

Лиофилизация липосомальных ЛФ производилась после достижения препаратом температуры от -40 до -45°C и выдерживания его в течение 12 ч при данной температуре, далее температуру полок понижают до -50°C при минимальном давлении в камере $(4,0-6,0) \times 10^{-2}$ мБар в течение 1 ч, затем температуру полок повышают до температуры $+5^\circ\text{C}$ со скоростью $5^\circ\text{C}/\text{ч}$. После достижения температуры $+5^\circ\text{C}$ (при давлении $4,0 \times 10^{-2}$ мБар) производится финальная сушка. ЛП выдерживают при этой температуре в течение 12 ч. Время лиофилизации составляет 23 ч.

Укупорка пробками и колпачками

5.5.2 Изучение характеристик адсорбции винпоцетина на адсорбенте сравнения

Данный фрагмент диссертационной работы выполнен при поддержке конкурса для молодых ученых и аспирантов на получение стипендии Президента РФ в 2021-2023 году «Разработка липосомальных ЛФ, предназначенных для коррекции осложнений коронавирусной инфекции» (СП 22.2021.4). Приготовление образцов липосом из СЛ проводили согласно методике, изложенной в п. 2.2. Для количественного определения винпоцетина в среде спирта этилового был построен градуировочный график на основе результатов измерений оптической плотности серии разведений РСО винпоцетина в спирт этиловый (методика представлена в п. 2.2). Калибровочный график для определения концентрации винпоцетина в среде спирта этилового представлен на рисунке 65.

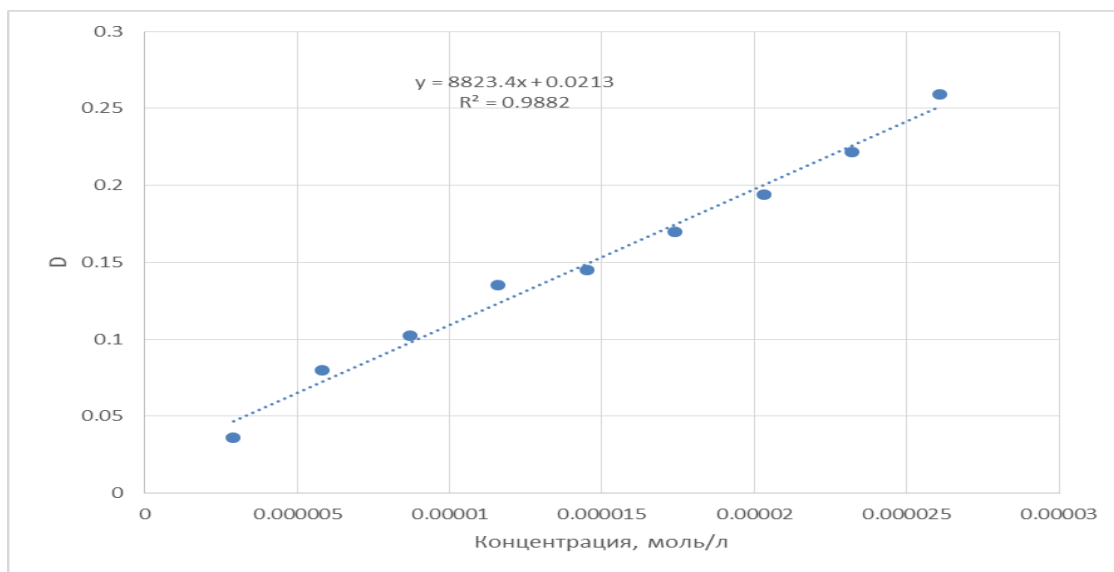


Рисунок 65 – Калибровочный график для определения концентрации винпоцетина в среде спирта этилового

В качестве адсорбента сравнения был использован золь гидроксида железа (III), полученный методом химической реакции.

Для определения величины адсорбции винпоцетина были использованы концентрации до адсорбции и равновесные концентрации адсорбтива в дисперсионной среде. Для определения концентрации винпоцетина в

дисперсионной среде производилось отделение среды от коллоидных частиц с использованием колоночной хроматографии. В качестве адсорбента для колоночной хроматографии был использован силикагель L 40/100. Пробы были приготовлены в соответствии с таблицей 70 [180].

Таблица 70 – Объемы жидкостей для приготовления проб, вносимых в колонки, для отделения дисперсионной среды от коллоидных частиц

Номер раствора	1	2	3	4	5	6	7	8
Объем РСО винпоцетина, мл	2,0	1,5	1,0	0,5	2,0	1,5	1,0	0,5
Объем спирта, мл	0,0	0,5	1,0	1,5	0,0	0,5	1,0	1,5
Объем воды, мл	0,5	0,5	0,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Объем золя Fe(OH) ₃ , мл	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,5	0,5	0,5

Пробы вносились в колонки в объеме 1 мл, после чего добавлялся элюент – этиловый спирт 96%. Объемы элюатов приведены в таблице 71.

Таблица 71 – Объемы элюатов, полученных при проведении колоночной хроматографии

№ элюата	Объем элюата, мл							
	Винпоцетин + H ₂ O				Винпоцетин + Fe(OH) ₃			
	1	2	3	4	1	2	3	4
1	3,00	3,25	3,95	2,90	2,45	2,40	2,45	2,65
2	2,65	2,60	2,75	2,70	2,95	2,60	2,05	3,15
3	2,70	2,55	3,00	2,45	2,75	2,35	2,60	2,80
4	3,05	2,40	2,95	2,75	3,05	2,90	2,25	3,15
5	2,60	3,25	3,95	2,85	3,05	3,85	2,55	2,65
6	2,85	3,30	3,50	2,15	3,00	2,65	2,20	2,65
7	2,25	2,65	3,65					

Полученные для элюатов оптические плотности были далее использованы для определения концентрации винпоцетина (таблица 72).

Таблица 72 – Концентрации винпоцетина в элюатах

Концентрации элюатов, моль/л							
Винпоцетин + H ₂ O				Винпоцетин + Fe(OH) ₃			
1	2	3	4	1	2	3	4
0	0	0	0	0	0	0	0
4,25*10 ⁻⁶	3,94*10 ⁻⁶	4,78*10 ⁻⁶	3,32*10 ⁻⁶	5,47*10 ⁻⁶	1,87*10 ⁻⁶	0	1,43*10 ⁻⁶
8,52*10 ⁻⁵	6,66*10 ⁻⁵	4,44*10 ⁻⁵	2,02*10 ⁻⁵	3,06*10 ⁻⁵	2,26*10 ⁻⁵	1,99*10 ⁻⁵	7,95*10 ⁻⁶
10,06*10 ⁻⁵	8,5*10 ⁻⁵	3,77*10 ⁻⁵	3,17*10 ⁻⁵	1,21*10 ⁻⁵	1,61*10 ⁻⁵	8,90*10 ⁻⁶	1,46*10 ⁻⁶
1,01*10 ⁻⁵	1,63*10 ⁻⁵	3,33*10 ⁻⁶	2,03*10 ⁻⁵	1,42*10 ⁻⁷	0	6,79*10 ⁻⁷	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0

С использованием величин концентраций и объемов элюатов были вычислены количества винпоцетина в элюатах, а также суммарные количества винпоцетина, вышедшие из хроматографических колонок (таблица 73).

Таблица 73 – Количества винпоцетина в элюатах

	Количество вещества в элюатах, моль							
	Винпоцетин + H ₂ O				Винпоцетин + Fe(OH) ₃			
	1	2	3	4	1	2	3	4
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1,13*10 ⁻⁸	1,02*10 ⁻⁸	1,31*10 ⁻⁸	8,97*10 ⁻⁹	1,61*10 ⁻⁸	4,85*10 ⁻⁹	0	4,5*10 ⁻⁹
3	2,30*10 ⁻⁷	1,70*10 ⁻⁷	1,33*10 ⁻⁷	4,95*10 ⁻⁸	8,42*10 ⁻⁸	5,31*10 ⁻⁸	5,17*10 ⁻⁸	2,23*10 ⁻⁸
4	3,07*10 ⁻⁷	2,04*10 ⁻⁷	1,11*10 ⁻⁷	8,71*10 ⁻⁸	3,70*10 ⁻⁸	4,68*10 ⁻⁸	2,00*10 ⁻⁸	4,61*10 ⁻⁹
5	2,62*10 ⁻⁸	5,31*10 ⁻⁸	1,32*10 ⁻⁸	5,78*10 ⁻⁸	4,32*10 ⁻¹⁰	0	1,73*10 ⁻⁹	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0
Сумма	5,74*10 ⁻⁷	4,37*10 ⁻⁷	2,71*10 ⁻⁷	2,03*10 ⁻⁷	1,38*10 ⁻⁷	1,05*10 ⁻⁷	7,35*10 ⁻⁸	3,14*10 ⁻⁸

По результатам проведенного анализа элюатов были определены количества винпоцетина на единицу объема пробы, внесенной в хроматографическую колонку. В таблице 74 приведены результаты определения величины адсорбции винпоцетина на коллоидных частицах.

Таблица 74 – Результаты определения величины адсорбции винпоцетина на коллоидных частицах гидроксида железа (III)

Номер колонки	5	6	7	8
Концентрация винпоцетина в пробе по элюату (С), моль/л	0,000138	0,000105	$7,35 \cdot 10^{-5}$	$3,14 \cdot 10^{-5}$
Величина адсорбции винпоцетина на Fe(OH) ₃ (А), моль/кг	0,239823	0,182712	0,108317	0,094517
logC	-3,86080	-3,98001	-4,13378	-4,50354
logA	-0,62011	-0,73823	-0,96530	-1,02449
1/C	7257,785	9550,089	13607,430	31881,270
1/A	4,169739	5,473103	9,232158	10,58009

Для определения констант уравнений Фрейндлиха и Ленгмюра были определены константы а и b уравнений прямых для изотермы Фрейндлиха и изотермы Ленгмюра. Уравнения прямых представлены в форме:

$$y = ax + b \quad (26)$$

Далее вычислялась константа b уравнения Ленгмюра (таблица 75).

Таблица 75 – Значения констант уравнений Фрейндлиха и Ленгмюра, определенные по результатам эксперимента

Уравнение	Константа	Значение
Уравнение Фрейндлиха	1/n	$0,61401 \pm 0,20755$
	k, моль/кг	$49,24816 \pm 22,19217$
Уравнение Ленгмюра	A _∞ , моль/кг	$0,26566 \pm 0,12997$
	b, моль/л	$6,21445 \cdot 10^{-5} \pm 12,556 \cdot 10^{-5}$

Полученные результаты были впоследствии использованы для оценки различных критериев эффективности адсорбции винпоцетина на липосомах в сравнении с коллоидными частицами золя гидроксида железа (III) в п. 5.5.3.

5.5.3 Изучение характеристик адсорбции винпоцетина на поверхности липосом

Количественное определение винпоцетина при изучении характеристик адсорбции на липосомах в среде 0,01 М водного раствора кислоты хлористоводородной производилось методом спектрофотометрии. Для этого был измерен спектр винпоцетина в среде 0,01 М водного раствора кислоты хлористоводородной (рисунок 66).

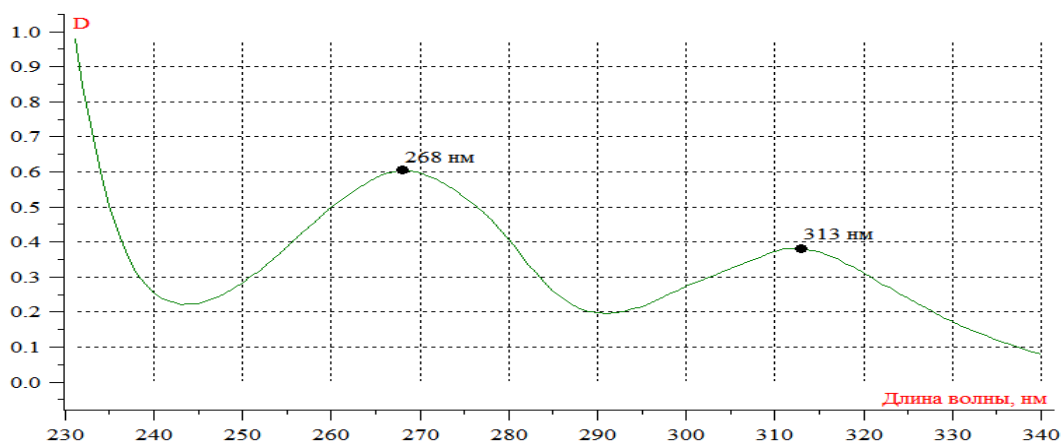


Рисунок 66 – Ультрафиолетовый спектр винпоцетина в среде 0,01 М водного раствора кислоты хлористоводородной

Для среды 0,01 М водного раствора кислоты хлористоводородной ультрафиолетовый спектр винпоцетина имеет максимумы оптической плотности при длинах волн 268 нм и 313 нм. Выбор максимума оптической плотности, используемого для количественного определения винпоцетина, был сделан исходя из возможного влияния свободного лецитина дисперсионной среды липосом, способного проникать через полупроницаемую мембрану. Для этого был произведен тестовый диализ, при котором в диализную пробирку помещали 3 мл раствора липосом, а в диализатор помещали 12 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Диализ проводил в течение 12 ч при 37°C. Далее измеряли ультрафиолетовый спектр поглощения раствора в диализаторе (рисунок 67).

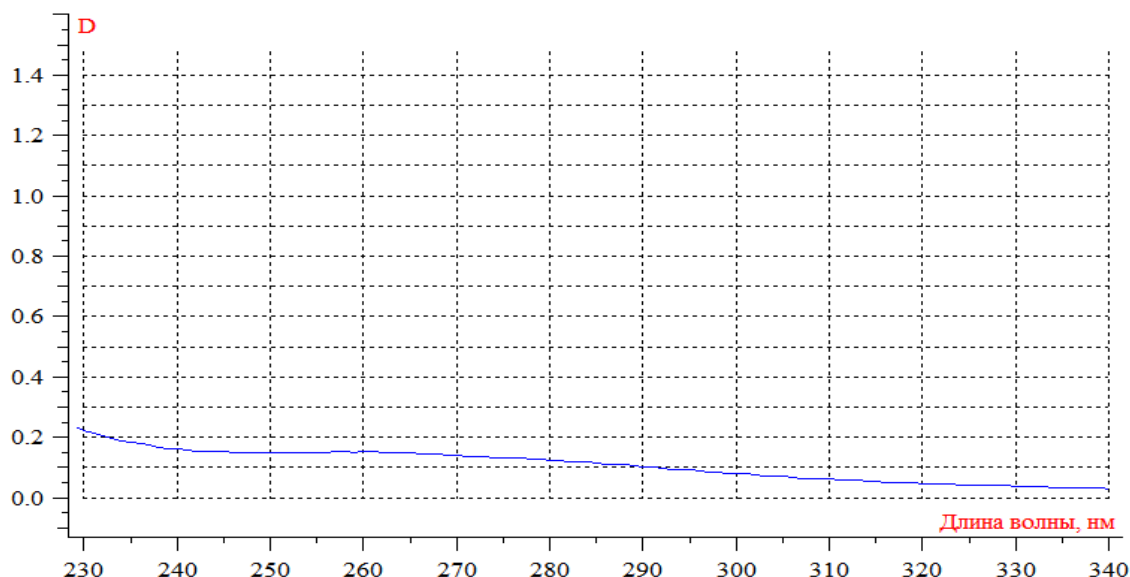


Рисунок 67 – Ультрафиолетовый спектр свободной дисперсионной среды липосом

Для анализа количественного содержания винпоцетина был выбран максимум, соответствующий 313 нм, т.к. в этой области вклад свободного лецитина дисперсионной среды липосом в оптическую плотность является минимальным. Для определения линейности применяемой методики был построен калибровочный график в диапазоне концентраций и оптических плотностей, необходимых для проводимого исследования при длине волны 313 нм (рисунок 68). Коэффициент линейной аппроксимации $R^2 = 0,9944$ соответствует приемлемой линейности в используемом диапазоне оптических плотностей. Для количественного определения винпоцетина был определен коэффициент молярного поглощения. Для этого методом наименьших квадратов было определено уравнение линейной зависимости оптической плотности от концентрации:

$$D = 6348,7 C + 0,0051 \quad (27)$$

был определен коэффициент молярного поглощения $E_{1\text{см}}^{1\text{моль/л}} = 6348,7 / 1 = 6348,7 / 1,003 = 6329,7 \text{ М}^{-1} \text{ см}^{-1}$ (1 – толщина кюветы, см).

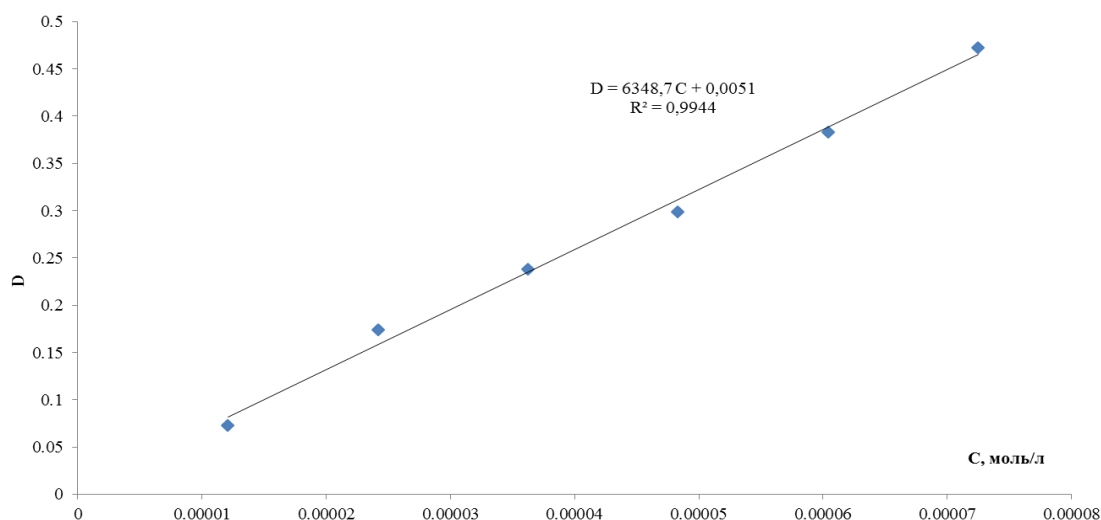


Рисунок 68 – Калибровочный график для количественного определения винпоцетина в среде 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной методом спектрофотометрии при длине волны 313 нм

Целью выбора методики равновесного диализа был поиск условий, при которых изменение концентрации винпоцетина вследствие его адсорбции на липосомах было бы максимальным. В процессе подбора методики варьировались концентрации винпоцетина в диализаторе и объемы жидкостей по обе стороны диализной мембраны [122]. Для выбора диапазона концентраций была выполнена серия разведений РСО винпоцетина в соответствии с таблицей 76.

Таблица 76 – Серия разведений РСО винпоцетина для выбора диапазона концентраций

Компонент	1	2	3	4	5
PCO винпоцетина, мл	12	6	3	1,5	0,75
0,01 М раствора кислоты хлористоводородной, мл	0	6	9	10,5	11,25

Для проведения исследования влияния концентрации винпоцетина на процесс адсорбции винпоцетина на липосомах было подготовлено 7 диализаторов (п.2.2) (таблица 77).

Таблица 77 – Результаты равновесного диализа растворов винпоцетина различной концентрации в присутствии липосом

№ диализатора	Разведение при измерении и оптической плотности	Оптическая плотность при длине волны 313 нм	Оптическая плотность при длине волны 313 нм с учетом разведения и свободного лецитина	Оптическая плотность при длине волны 313 нм с учетом разведения РСО винпоцетина	Изменение оптической плотности и винпоцетина в результате адсорбции	Наличие и описание коагуляции в диализной пробирке
1	1	0,2353	0,2178	0,2582	0,0404	Отсутствие коагуляции
2	1	0,4645	0,4470	0,5164	0,0694	Небольшой хлопьевидный осадок
3	5,22	0,1910	0,9795	1,0328	0,0532	Небольшой хлопьевидный осадок
4	5,21	0,3653	1,8857	2,0655	0,1798	Почти полная коагуляция, раствор близок к прозрачному
5	10	0,4024	4,0065	4,1310	0,1245	Полная коагуляция, прозрачный раствор
6	10	0,4131	4,1310	–	–	–
7	1	0,0175	0,0000	–	–	Отсутствует

По результатам проведенного диализа можно сделать вывод о том, что концентрация винпоцетина с оптической плотностью раствора более 0,25 может приводить к коагуляции липосом. При концентрации винпоцетина с оптической плотностью 0,25 изменение оптической плотности при адсорбции на липосомах составило 0,04. С целью повышения количества адсорбируемого винпоцетина объем липосом был увеличен до 12 мл (п.2.2) (таблица 78).

Таблица 78 – Результаты измерения оптической плотности в эксперименте с увеличенным объемом раствора липосом

Опыт	Оптическая плотность раствора в диализной пробирке после проведения диализа
Диализатор А (основной)	0,1783
Диализатор Б (сравнения)	0,3154
Диализатор В (фон лецитина)	0,0462
Диализатор А (за вычетом фона СЛ)	0,1321
Изменение оптической плотности, обусловленное присутствием липосом	0,1833

По результатам эксперимента с повышенным объемом раствора липосом для дальнейшего исследования была выбрана методика, при которой в диализатор помещается 12 мл раствора липосом [122, 346]. Для исследования адсорбции винпоцетина на липосомах далее использовались концентрации винпоцетина, не вызывающие коагуляцию липосом.

Равновесные концентрации винпоцетина в диализаторах А и Б рассчитывались с использованием коэффициента молярного поглощения (таблица 79).

Таблица 79 – Равновесные концентрации винпоцетина в диализных пробирках

Эксперимент №	Равновесная концентрация винпоцетина в диализной пробирке А, моль/л	Равновесная концентрация винпоцетина в диализной пробирке Б, моль/л
1	$5,8332 \cdot 10^{-6}$	$1,1246 \cdot 10^{-5}$
2	$4,4628 \cdot 10^{-6}$	$1,7452 \cdot 10^{-5}$
3	$3,8170 \cdot 10^{-6}$	$1,5767 \cdot 10^{-5}$
4	$7,3501 \cdot 10^{-5}$	$1,1185 \cdot 10^{-4}$
5	$1,2065 \cdot 10^{-5}$	$4,2024 \cdot 10^{-5}$
6	$4,3080 \cdot 10^{-6}$	$1,1766 \cdot 10^{-5}$
7	$3,4732 \cdot 10^{-6}$	$1,8524 \cdot 10^{-5}$
8	$4,4340 \cdot 10^{-6}$	$1,9201 \cdot 10^{-5}$
9	$6,3005 \cdot 10^{-6}$	$1,0821 \cdot 10^{-5}$
10	$2,0634 \cdot 10^{-6}$	$8,9152 \cdot 10^{-6}$
11	$1,1971 \cdot 10^{-6}$	$4,4261 \cdot 10^{-6}$
12	$1,0204 \cdot 10^{-4}$	$1,2199 \cdot 10^{-4}$
13	$4,7490 \cdot 10^{-5}$	$9,1263 \cdot 10^{-5}$
14	$1,9658 \cdot 10^{-5}$	$4,3489 \cdot 10^{-5}$

По результатам определения равновесной концентрации в диализных пробирках основного опыта и опыта сравнения был произведен расчет величины адсорбции винпоцетина на липосомах. При повышении концентрации винпоцетина величина адсорбции возрастает и достигает максимума в районе 0,030–0,035 моль/кг (рисунок 69). Для определения констант уравнения Фрейндлиха был построен график зависимости величины адсорбции от равновесной концентрации винпоцетина в логарифмических координатах, и определены коэффициенты уравнения линейной зависимости методом наименьших квадратов [180].

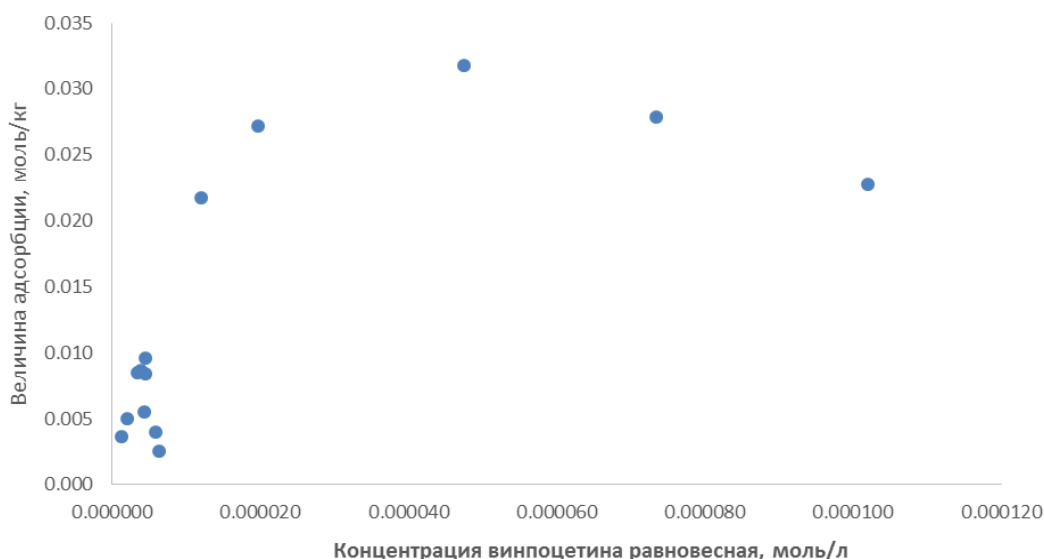


Рисунок 69 – Изотерма адсорбции винпоцетина на липосомах

Для полученной зависимости были определены коэффициенты линейной регрессии:

$$\log A = (0,505919 \pm 0,108038364) * \log C + (0,558169262 \pm 0,551738074).$$

$$\text{Коэффициент } 1/n = 0,505919 \pm 0,108038364.$$

$$\text{Коэффициент } k = 10^{(0,558169262 \pm 0,551738074)}.$$

$$\varepsilon_u = |10^x \ln(x)| \quad \varepsilon_x = |10^{0,558169262} \ln(0,558169262)| \quad 0,551738074 = 1,163161619$$

$$k = 3,615507457 \pm 1.163161619 \text{ моль/кг.}$$

Результаты определения характеристик адсорбции винпоцетина на липосомах представлены в таблице 80.

Таблица 80 – Результаты определения характеристик адсорбции винпоцетина на липосомах

Уравнение	Константа	Значение
Уравнение Фрейндлиха	1/n	0,505919 ± 0,108038364
	k, моль/кг	3,615507457 ± 1,163161619
Уравнение Ленгмюра	A _∞ , моль/кг	0,0122987 ± 0,005485
	b, моль/л	4,08717*10 ⁻⁶ ± 6,74916*10 ⁻⁶

Предельная адсорбция винпоцетина на липосомах значительно ниже таковой для адсорбции винпоцетина на коллоидных частицах золя гидроксида железа (III). Константа b уравнения Ленгмюра (концентрация, при которой достигается половина предельной адсорбции) меньше по сравнению с таковой для адсорбции на частицах золя гидроксида железа (III), что говорит о достаточно эффективной адсорбции винпоцетина липосомами при низкой концентрации [122].

Для того чтобы подтвердить правомерность предположений и приближений, используемых в численном эксперименте, рассмотрим результаты компьютерного моделирования. Результаты моделирования процесса сборки липосомы из ФЛ СЛ показали, что образование липосом сферической формы из очищенного СЛ в водной среде происходит самопроизвольно при концентрации раствора СЛ 5% по массе при температуре 298 К в течение 3 мкс. Винпоцетин проникает внутрь липосом из очищенного СЛ. При экспериментальном же изучении характеристик адсорбции винпоцетина на поверхности липосом на изотерме Ленгмюра установлена строго линейная зависимость, что подтвердило характер адсорбции ЛС, близкий к мономолекулярной. Таким образом, на основании результатов исследований продемонстрирована корреляция результатов теоретических и экспериментальных исследований.

5.6 Разработка состава и технологии получения липосомальной формы циннаризина

5.6.1 Разработка технологии липосомальной формы циннаризина

Для получения липосом из СЛ был использован метод гидратации/регидратации (п.2.2). Массовая доля липосом в коллоидном растворе определялась 6 раз с последующим определением среднего арифметического и стандартного отклонения измеряемой величины (п. 2.2.) (таблица 81) [348].

Таблица 81 – Массовая доля липосом в коллоидном растворе

№	Массовая доля, %
1	0,2989
2	0,2490
3	0,3836
4	0,3300
5	0,2724
6	0,3014
Среднее арифметическое	0,3059±0,0470

С целью оценки стабильности дисперсии липосом на основе СЛ проводили измерение показателя электрофоретической подвижности ζ (дзета) – потенциала. В дисперсии липосом ζ потенциал составил – 30,61±2,1 мВ. Отрицательный показатель ζ – потенциала свидетельствует об отрицательном заряде частиц.

При выборе технологии производства липосом циннаризина установлено, что оптимальное время сушки липидной пленки для удаления остаточного растворителя составляет не менее 45 мин, а условия ее гидратации–при температуре не выше 30°C и атмосферном давлении.

В качестве КП были исследованы манноза, глюкоза, сахароза. Маннозу в липосомальную дисперсию винпоцетина вводили в соотношениях СЛ/КП 1:8 и 1:10, глюкозу – 3:1 и 2:1, сахарозу – 1:4 и 1:5. Контроль – не содержащая КП липосомальная дисперсия. Сравнительная оценка качества полученных лиофилизатов до сублимационного высушивания и после регидратации в воде

через промежутки времени – 5, 15, 30, 60 и 180 мин была проведена на основании таких параметров как описание, ζ -потенциал липосом. После 60 мин наблюдалось укрупнение и снижение поверхностного заряда по модулю. Устойчивое повышение уровня ζ -потенциала с -21,22 до -30,61 мВ на протяжении 180 мин наблюдалось только для дисперсии, содержащей глюкозу в молярном соотношении СЛ/КП 1:2. Это является доказательством стабильности липосомальной структуры и снижения риска слияния и/или агрегации везикул [23]. Глюкоза, вводимая в состав липосом циннаризина в молярном соотношении СЛ/КП 1:3, обладает оптимальными криопротективными свойствами.

Для того чтобы подтвердить правомерность предположений и приближений, используемых в численном эксперименте, рассмотрим результаты компьютерного моделирования. Результаты моделирования процесса сборки липосомы циннаризина из ФЛ СЛ показали, что образование липосом сферической формы из очищенного СЛ в водной среде происходит самопроизвольно при концентрации лецитина 5% по массе при температуре 298 К в течение 1,5 мкс. Циннарин проникает внутрь липосом из очищенного СЛ. При экспериментальном же изучении характеристик адсорбции циннаризина на поверхности липосом на изотерме Ленгмюра установлена строго линейная зависимость, что подтвердило характер адсорбции ЛС, близкий к мономолекулярной. Таким образом, на основании результатов исследований продемонстрирована корреляция результатов теоретических и экспериментальных исследований. При разработке технологии лиофилизации липосом циннаризина установлено, что наилучшими криопротективными свойствами в отношении липосом обладает глюкоза, вводимая в дисперсию в молярном соотношении СЛ/криопротектор 1:3 после стадии лиофилизации. Проект спецификации представлена в таблице 82.

Таблица 82 – Спецификация на циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 25 мг

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Ллиофилизированная сухая пористая масса темно-желтого цвета без запаха
Подлинность	Спектрофотометрия	Спектр поглощения раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 190 до 380 нм имеет максимум поглощения при 252±2 нм
Средняя масса и однородность массы	ГФ XIV	От 1,215 до 1,485 г
рН	ГФ XIV	7,2-7,4 (дисперсия содержимого флакона в 10 мл воды)
Размер везикул	ГФ XIV	Не более 200 нм
Потеря в массе при высушивании	ГФ XIV	Не более 2,4%
Пирогенность	ГФ XIV	Должен быть апиrogenным
Аномальная токсичность	ГФ XIV	Должен быть нетоксичным
Стерильность	ГФ XIV	Должен быть стерилен
Количественное определение	Спектрофотометрия	От 22,5 до 27,5 мг
Упаковка	По 25 мг активного вещества во флаконах вместимостью 20 мл закупоренные пробками из резины под обкатку алюминиевым колпачком	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше -18°C	
Срок годности	Исследования продолжаются	

5.6.2 Изучение адсорбции циннаризина на поверхности липосом, полученных из соевого лецитина

Для изучения связывания циннаризина с липосомами из СЛ количественное определение циннаризина в среде 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной производилось спектрофотометрическим методом. Предварительно производилось измерение ультрафиолетового спектра раствора Б циннаризина в среде 0,1 М водного раствора кислоты хлористоводородной (рисунок 70).

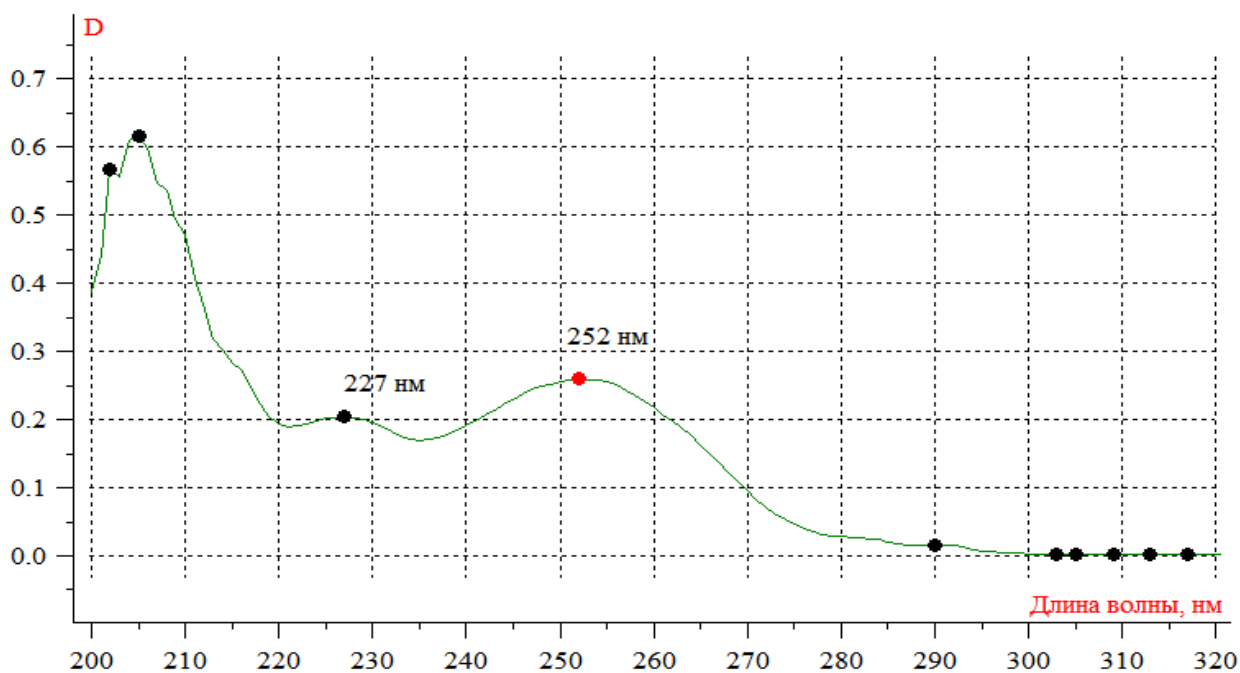


Рисунок 70 – Ультрафиолетовый спектр циннаризина в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты

Выбор максимума оптической плотности, используемого для количественного определения циннаризина, был сделан исходя из возможного влияния свободного лецитина дисперсионной среды липосом, способного проникать через полупроницаемую мембрану при равновесном диализе (рисунок 71) [180].

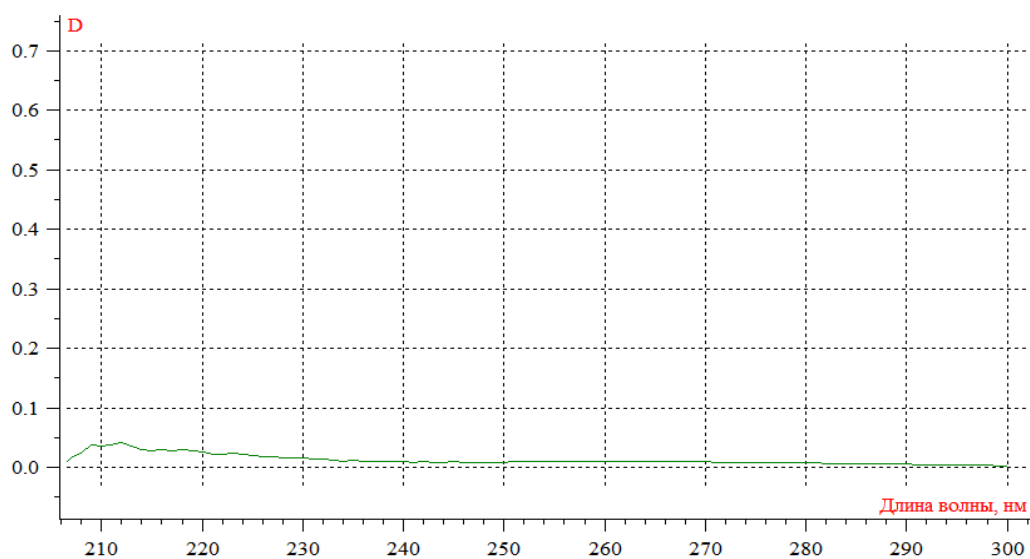


Рисунок 71 – Ультрафиолетовый спектр свободного лецитина дисперсионной среды липосом

Построен калибровочный график в диапазоне концентраций и оптических плотностей, необходимых для проводимого исследования при длинах волны 226 нм и 252 нм (рисунок 72).

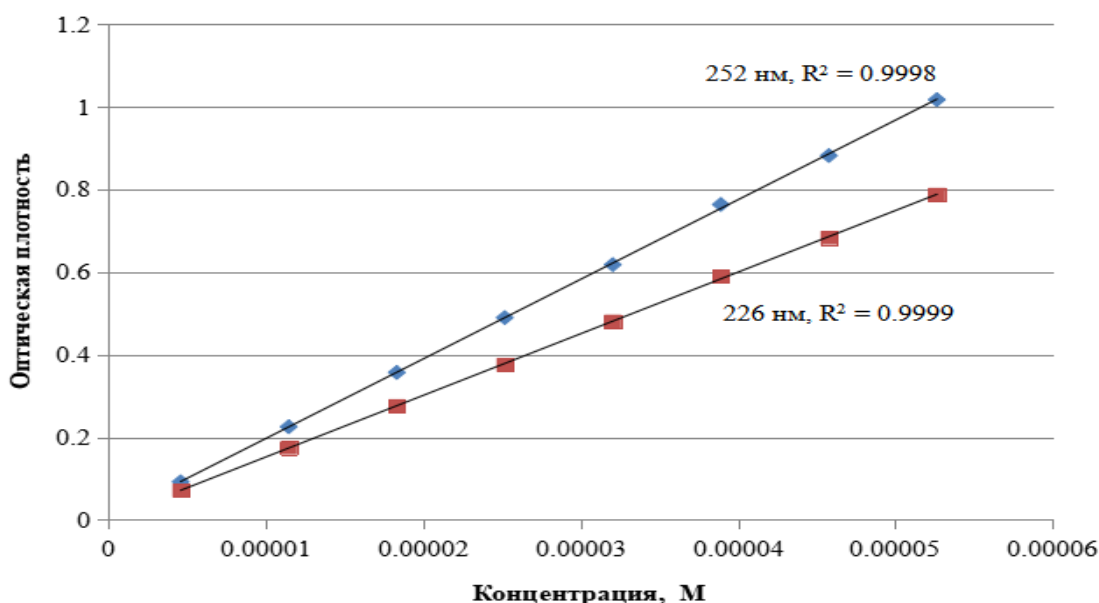


Рисунок 72 – Калибровочный график для количественного определения циннаризина в среде 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной методом спектрофотометрии при длинах волн 226 нм и 252 нм

Для определения коэффициента молярного поглощения циннаризина при длине волны 252 нм методом наименьших квадратов было определено уравнение линейной зависимости оптической плотности от концентрации:

$$D=19261,15C + 0,0046679 \quad (28)$$

определён коэффициент молярного поглощения $E_{1\text{см}}^{1\text{моль/л}} = 19261,15 / 1 = 19261,15 / 0,998 = 19299,75 \text{ М}^{-1} \text{ см}^{-1}$ (где l – толщина кюветы, см).

Для определения степени включения и величины адсорбции циннаризина были приготовлены липосомы из СЛ с растворами циннаризина различной концентрации, а также липосомы-плацебо. Определение величины адсорбции циннаризина методом равновесного диализа. По результатам определения равновесной концентрации (п.2.2.) в диализных пробирках был произведен расчет величины адсорбции циннаризина на липосомах с учётом средней массы липосом в диализаторе (рисунок 73).

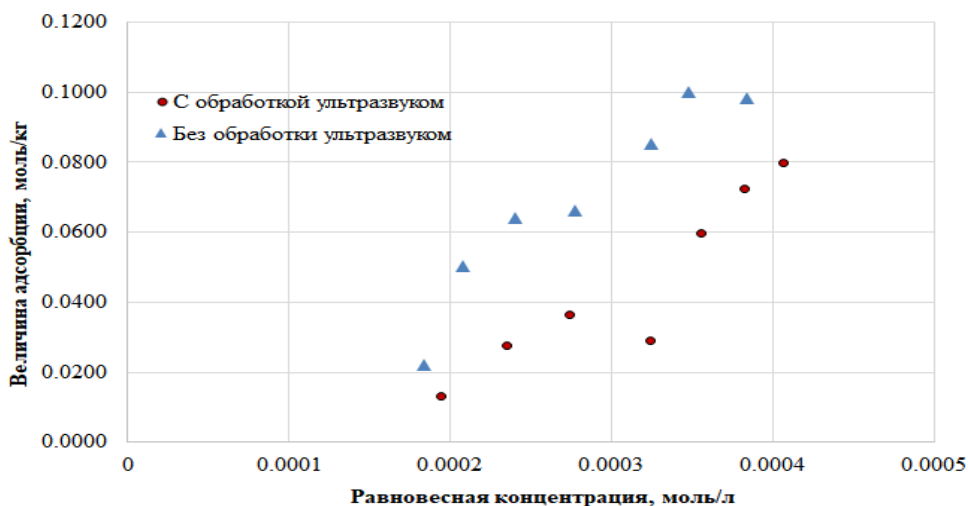


Рисунок 73 – График зависимости величины адсорбции циннаризина от равновесной концентрации

При изучении степени связывания циннаризина с липосомами (рисунок 74) установлено, что при равновесной концентрации циннаризина более 0,0003 моль/л происходит стабилизация доли циннаризина, связанного с липосомами: без обработки УЗ на уровне $24,83 \pm 1,15$ %, с обработкой УЗ на уровне $18,4 \pm 1,20$ %.

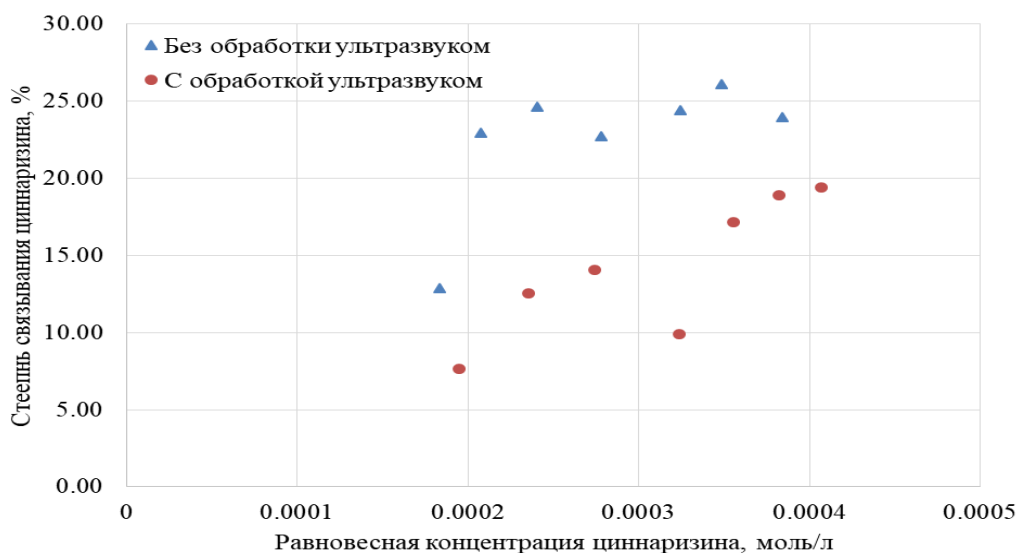


Рисунок 74 – Зависимость степени связывания циннаризина липосомами от равновесной концентрации циннаризина в эксперименте с адсорбцией на липосомах

При изучении влияния концентрации на связывание циннаризина с липосомами были приготовлены липосомы с включением циннаризина различной концентрации (рисунок 75).

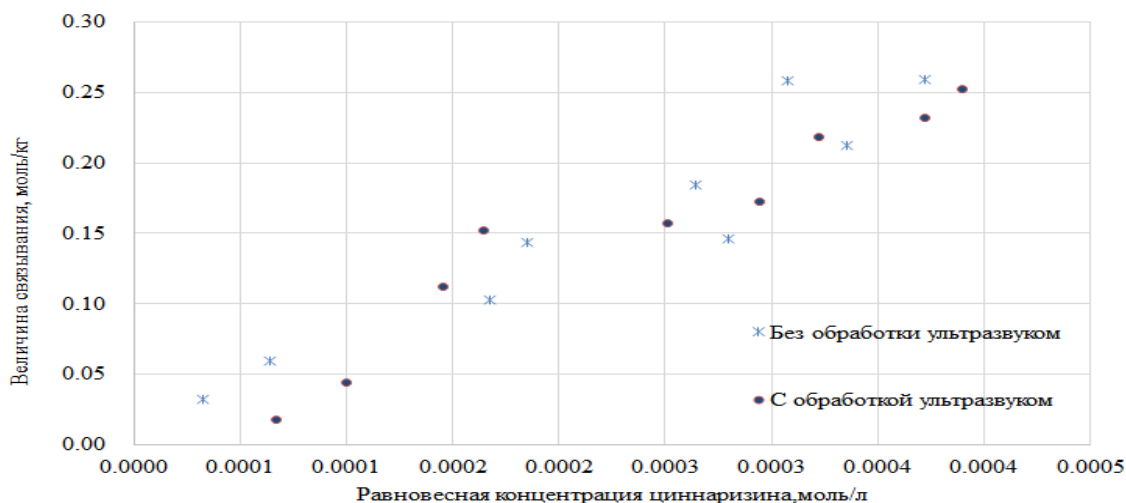


Рисунок 75 – Зависимость величины связывания циннаризина липосомами от равновесной концентрации циннаризина в диализаторе

Степень включения циннаризина в липосомы стабилизируется при возрастании концентрации ЛС более 0,00015 моль/л (рисунок 76) и составляет $62,18 \pm 4,08\%$ без обработки липосом УЗ и $60,83 \pm 1,23\%$ с обработкой липосом УЗ [180].

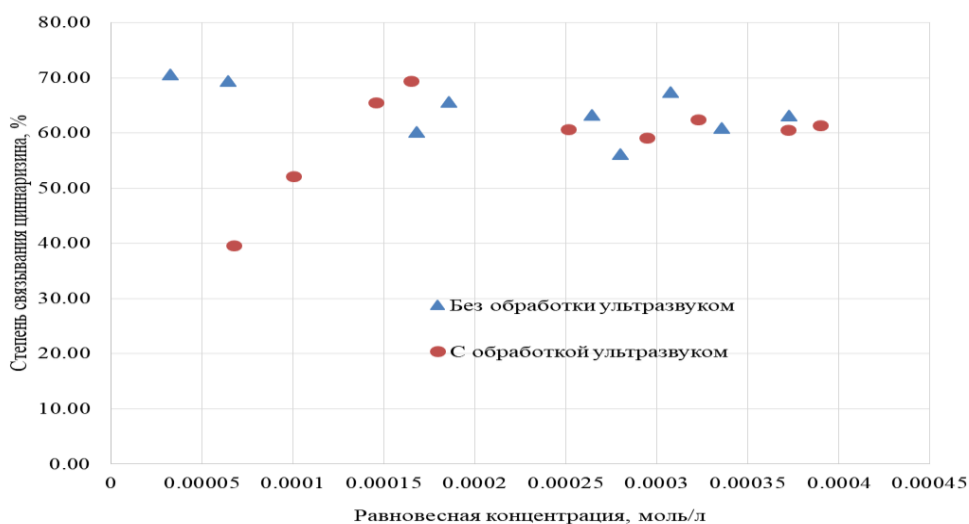


Рисунок 76 – Зависимость степени связывания циннаризина липосомами от равновесной концентрации циннаризина в эксперименте с включением циннаризина в липосомы

Определение констант уравнений Фрейндлиха и Ленгмюра для связывания циннаризина с липосомами. По величинам связывания циннаризина с липосомами были определены константы уравнений Фрейндлиха (16) и Ленгмюра (17) (рисунки 77, 78).

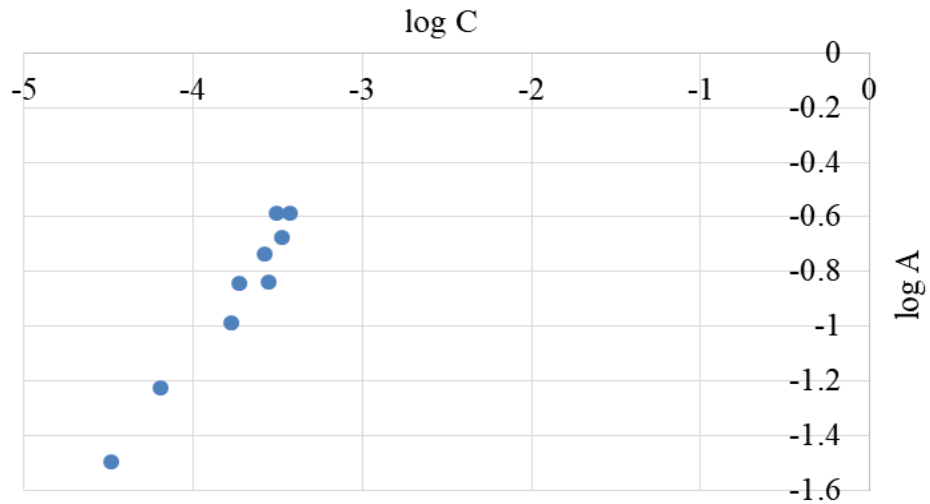


Рисунок 77 – Изотерма адсорбции Фрейндлиха для эксперимента без обработки липосом УЗ

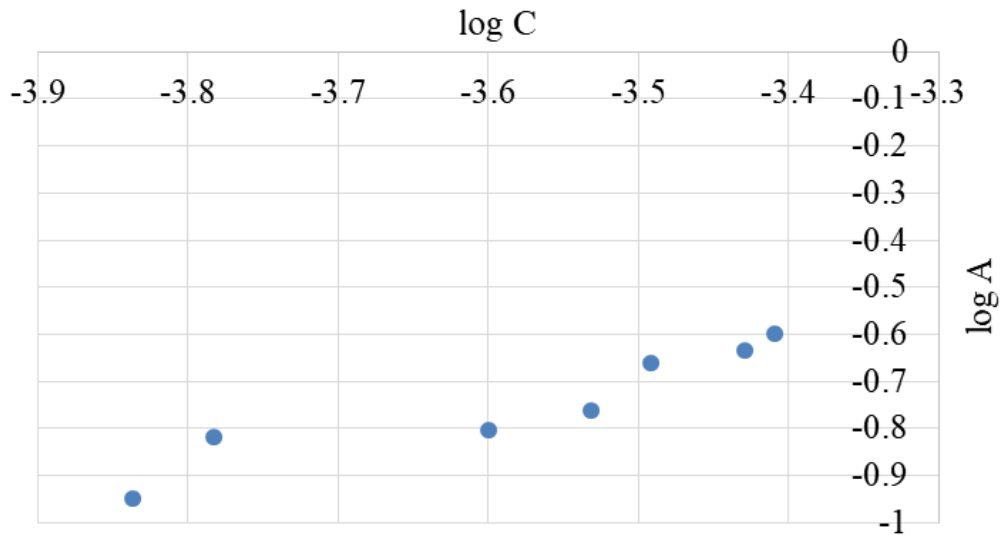


Рисунок 78 – Изотерма адсорбции Фрейндлиха для эксперимента с обработкой липосом УЗ

Для полученной зависимости с обработкой УЗ были определены коэффициенты линейной регрессии:

без обработки УЗ $\log A = (0,831471 \pm 0,0665075) * \log C + (2,230751 \pm 0,250282)$,
 с обработкой УЗ $\log A = (0,688602 \pm 0,115303) * \log C + (1,720317 \pm 0,413526)$.

Таким образом без обработки УЗ коэффициент $k = 170,1182 \pm 34,16165$ моль/кг, с обработкой УЗ $k = 52,51905 \pm 11,78219$ моль/кг.

Для определения констант уравнения Ленгмюра была построена изотерма Ленгмюра ($1/C = f(1/A)$) (рисунки 79, 80).

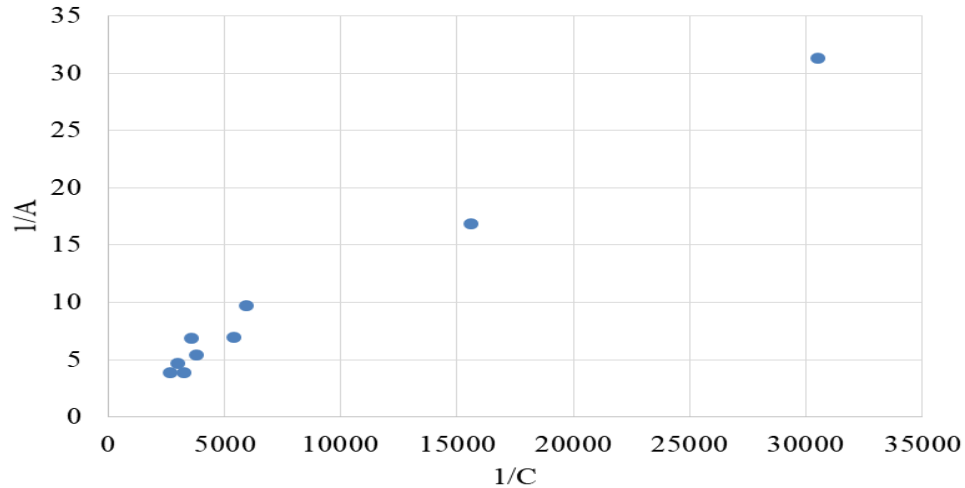


Рисунок 79 – Изотерма Ленгмюра для эксперимента без обработки УЗ

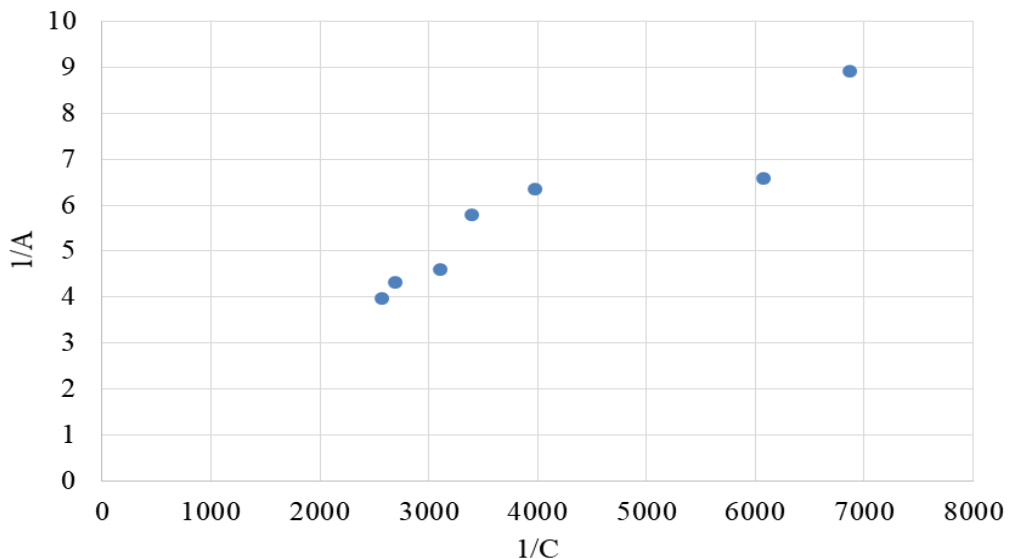


Рисунок 80 – Изотерма Ленгмюра для эксперимента с обработкой УЗ

Для определения констант уравнения Ленгмюра методом наименьших квадратов был найден свободный член уравнения линейной регрессии, равный:
 без обработки УЗ $1/A_{\infty} = 2,062249 \pm 0,489623$,

с обработкой УЗ $1/A_{\infty} = 1,967529 \pm 0,750961$.

Результаты определения характеристик связывания циннаризина с липосомами представлены в таблице 83.

Таблица 83 – Результаты определения характеристик связывания циннаризина с липосомами

Уравнение	Константа	Без обработки УЗ	С обработкой УЗ
Уравнение Фрейндлиха	$1/n$	$0,831 \pm 0,0665075$	$0,688 \pm 0,115$
	k , моль/кг	$170,118 \pm 34,161653$	$52,519 \pm 11,782$
Уравнение Ленгмюра	A_{∞} , моль/кг	$0,484 \pm 0,115128$	$0,508 \pm 0,193$
	b , моль/л	$0,00045 \pm 0,00035$	$0,0004 \pm 0,00053$

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5

1. При моделировании МД процессов адсорбции и десорбции винпоцетина с поверхности кристаллического кремния и оксида кремния установлено, что молекулярный механизм десорбции винпоцетина отличается в зависимости от адсорбента и состояния ионизации, которое в свою очередь зависит от величины рН. При десорбции с поверхности кремния с заместителями –Н и –ОН важную роль в связывании и механизме десорбции играют как неполярные взаимодействия, так и образование водородных связей. На основе квантово–химической оценки энергии активации сделан вывод о более прочном связывании винпоцетина с оксидом кремния в водной среде при рН 6,8 и 7,0 по сравнению с кремнием. При рН 2,0 энергии активации десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния статистически неразличимы и имеют статистически значимо значительно меньшие значения по сравнению с энергиями активации при рН 6,8 и 7,0.
2. Моделирование процесса сборки липосом из ФЛ СЛ методом МД показало, что образование липосом винпоцетина и циннаризина сферической формы из очищенного СЛ в водной среде происходит самопроизвольно при концентрации раствора СЛ 5% по массе при температуре 298 К в течение 3 мкс и 1,5 мкс соответственно. Минимальный диаметр липосомы, образующейся из очищенного СЛ, составляет 14,3 нм и 14,7 нм соответственно. Образование липосом из СЛ в присутствии винпоцетина, циннаризина позволяет получать липосомы, содержащие вещества внутри полости.
3. По результатам моделирования крупнозернистой МД липосома из очищенного СЛ с винпоцетином, адсорбированным на ее внутренней и внешней поверхности, способна сливаться с клеточной мембраной эндотелиоцита, при этом молекулы винпоцетина, находящиеся внутри липосомы, располагаются на внутриклеточной поверхности ЦМ эндотелиоцита.
4. Молекулы циннаризина в процессе взаимодействия липосомы с клеточной мембраной, находящиеся на внешней поверхности липосомы, располагаются на внешней поверхности ЦМ эндотелиоцита. По результатам моделирования

крупнозернистой МД липосома из очищенного СЛ с циннаризином адсорбированным на ее внутренней и внешней поверхности способна сохранять целостность, находясь между мембранами эндотелиоцитов при расстоянии между мембранами более 8 нм. При расстоянии между мембранами эндотелиоцитов менее 8 нм липосома с циннаризином, находящаяся между эндотелиоцитами может терять структурную целостность за счёт слияния с мембраной эндотелиоцита.

5. Получены нанопорошки кремния Si/SiO₂ (НК-1, НК-2, НК-3) с различной удельной поверхностью отслаиванием и дроблением УЗ пористого кремния на подложках с различным удельным сопротивлением и типом легирования.

6. Показано, что образцы мезопористого кремния (НК-2) имеют диаметр пор менее 100 нм, удельную поверхность 60 м²/г, макропористого кремния (НК-3) – поры в диапазоне 100–200 нм и удельную поверхность 36 м²/г. Для исследований были выбраны образцы мезопористого кремния, т.к. благодаря большей удельной поверхности может быть обеспечена более высокая адсорбционная способность. Методом РЭМ установлен средний диаметр пор в мезопористом кремнии, который составляет от 50 до 100 нм, а для макропористого кремния от 100–200 нм.

7. Показана возможность использования наночастиц пористого кремния в качестве средства пролонгированной доставки винпоцетина, циннаризина. Показана сорбция на мезопористый кремний ЛС ноотропного действия с использованием простых и недорогих технологических подходов. Механизм сорбции ЛС на поверхность пористого кремния имеет преимущественно физический характер. Полученные системы доставки обладают *in vitro* пролонгированным действием: количество высвободившегося винпоцетина 82 % за 8 ч. Разработанными системами доставки на основе пористого кремния могут быть рекомендованы для наполнения твердых желатиновых капсул.

8. Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать наночастицы с заданными биофармацевтическими характеристиками: энергия Гиббса десорбции, кДж/моль [73 - 275]: количество высвободившегося ЛС не менее 80 % за 8 ч.

9. Методом гидратации/регидратации из СЛ получены липосомы винпоцетина и циннаризина. Измерение показателя электрофоретической подвижности ζ (дзета) – потенциала показало хорошую стабильность липосомальной дисперсии и малую склонности к образованию конгломератов.

10. При изучении характеристик адсорбции винпоцетина на адсорбенте сравнения установлено, что предельная адсорбция винпоцетина на липосомах значительно ниже таковой для адсорбции винпоцетина на коллоидных частицах золя гидроксидов железа (III). Константа b уравнения Ленгмюра меньше по сравнению с таковой для адсорбции на частицах золя гидроксидов железа (III), что подтверждает достаточно эффективную адсорбцию винпоцетина липосомами при низкой концентрации.

11. Экспериментально изучено связывание циннаризина с липосомами из СЛ. Установлено, что циннаризин эффективно связывается с липосомами из СЛ в кислой среде (степень связывания более 60%). Связывание циннаризина с липосомами из СЛ в кислой среде происходит более эффективно при добавлении раствора СЛ к сухой липидной плёнке ($62,58 \pm 2,38\%$) по сравнению с добавлением раствора лецитина к коллоидному раствору пустых липосом ($24,83 \pm 1,15\%$). Обработка липосом УЗ приводит к уменьшению степени связывания циннаризина при добавлении раствора циннаризина к липосомам-плацебо (без обработки УЗ $24,83 \pm 1,15\%$, с обработкой УЗ $18,4 \pm 1,20\%$). При добавлении раствора циннаризина к сухой липидной плёнке степень связывания препарата уменьшается при обработке УЗ незначительно (без обработки УЗ $62,58 \pm 2,38\%$, с обработкой УЗ $58,47 \pm 1,40\%$).

12. Предложен подход к разработке оптимального состава и технологии получения липосомальной формы винпоцетина и циннаризина, предназначенных для внутривенного введения. Продемонстрирована корреляция результатов теоретических и экспериментальных исследований. Результаты моделирования процесса сборки липосомы из ФЛ СЛ показали, что образование липосом сферической формы из очищенного СЛ в водной среде происходит самопроизвольно при концентрации лецитина 5% по массе при температуре 298 К

в течение 3 мкс. Винпоцетин, циннаризин проникают внутрь липосом из очищенного СЛ. При экспериментальном изучении характеристик адсорбции винпоцетина на поверхности липосом на изотерме Ленгмюра установлена строго линейная зависимость, что подтвердило характер адсорбции ЛС, близкий к мономолекулярной.

ГЛАВА 6. РЕАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ КАПСУЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ТВЕРДЫМИ ДИСПЕРСИЯМИ

6.1 Капсулированные лекарственные препараты с твердыми дисперсиями винпоцетина

6.1.1 Компьютерное моделирование процесса высвобождения винпоцетина из полимеров твердых дисперсий в растворители

Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ–1500 в растворители. Плохая растворимость многих ФС в воде является одной из основных проблем в фармацевтической науке. Аморфные ТД на основе полимеров считаются основным достижением в преодолении проблем с ограниченной растворимостью в воде и пероральной абсорбцией [30, 84, 107, 157]. Принципиальным недостатком этого подхода является то, что они могут не обладать необходимой стабильностью и возвращаться в кристаллическую форму при хранении [265, 356, 380]. Поэтому для создания стабильных аморфных составов требуется значительная предварительная разработка [31, 115, 192].

На первом этапе разработки твердых дисперсных систем актуальным является проведение компьютерного моделирования процесса высвобождения винпоцетина из полимеров ТД в растворители. Наиболее полезным оказывается метод МД [125, 350]. В состав моделируемой системы были включены молекулы ПЭГ-1500 длиной 34 мономера с молярной массой 1,498 кДа (ПЭГ-1500) [216], а также молекулы винпоцетина основания либо его катионы и ионы Cl^- (таблица 84) [125].

Таблица 84 – Количества молекул–компонентов моделируемых сплавов

Вещество	Винпоцетин– ПЭГ-1500 1:2	Винпоцетин– ПЭГ-1500 1:5	Винпоцетин– катион– ПЭГ- 1500 1:2	Винпоцетин– катион– ПЭГ- 1500 1:5
Винпоцетин	119	48	–	–
Винпоцетин– катион	–	–	56	48
Ион Cl ⁻	–	–	56	48
ПЭГ-1500	56	56	56	56

Молекулярный состав моделируемых систем приведен в таблице 85.

Таблица 85 – Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из сплава с ПЭГ-1500

Вещество	Винпоцетин – ПЭГ-1500 1:2	Винпоцетин – ПЭГ-1500 1:5	Винпоцетин– катион – ПЭГ- 1500 1:2	Винпоцетин– катион – ПЭГ- 1500 1:5
Винпоцетин	121	48	–	–
Винпоцетин– катион	–	–	121	48
Ион Cl ⁻	–	–	121	48
ПЭГ-1500	56	56	56	56
Вода	7220	4680	7344	6344

В процессе моделирования наблюдалась диффузия ПЭГ-1500 в воду. В течение первых 100 нс ПЭГ-1500 равномерно распределялся в пределах границ моделируемой системы. При этом молекулы винпоцетина, будучи связанными с молекулами ПЭГ-1500, также распределялись в водной среде. При соотношении винпоцетина с ПЭГ-1500 1:5 в течение всего времени моделирования (200 нс) часть молекул винпоцетина оставалась в форме конгломерата [125].

По результатам анализа межмолекулярного взаимодействия можно сделать вывод о наступлении равновесных концентраций после 150 нс моделирования [125]. По результатам моделирования в интервале времени 150 – 200 нс были определены средние значения ЭВДВВ между винпоцетином и водой в кДж/моль в пересчете на одну молекулу винпоцетина [125]. Средняя энергия взаимодействия молекулы винпоцетина с водой при рН 6,8 меньше при соотношении винпоцетина

и ПЭГ-1500 1:5 по сравнению с соотношением 1:2, что говорит о более эффективной сольватации при меньшей доле винпоцетина в системе. Из результатов моделирования установлено, что это связано с тем, что часть молекул винпоцетина объединяется в конгломерат при соотношении 1:2 с ПЭГ-1500 [125]. При рН 2,0 средние энергии взаимодействия молекулы винпоцетина с водой значительно меньше по сравнению с рН 6,8. Это соответствует лучшей растворимости винпоцетина в кислой среде.

Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ–4000 в растворителе. Молекулярные составы моделируемых систем приведены в таблице 86.

Таблица 86 – Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из сплава с ПЭГ-4000

Вещество	Винпоцетин– ПЭГ-4000 1:2	Винпоцетин– ПЭГ-4000 1:5	Винпоцетин– катион–ПЭГ- 4000 1:2	Винпоцетин– катион–ПЭГ- 4000 1:5
Винпоцетин	119	48	–	–
Винпоцетин– катион	–	–	119	48
Ион Cl ⁻	–	–	119	48
ПЭГ –4000	21	21	21	21
Вода	10968	7228	11860	9484

В процессе моделирования наблюдалась диффузия ПЭГ-4000 в воду. При соотношении винпоцетина и ПЭГ-4000 1:2 часть молекул винпоцетина теряет связь с полимером и объединяется в кластеры. ЭВДВВ винпоцетина с полимером и с растворителем стабилизируются после 40–й нс моделирования. Повышенная доля несвязанных с ПЭГ-4000 молекул винпоцетина обусловлена образованием кластеров молекул ЛС.

При моделировании высвобождения винпоцетина из ПЭГ-4000 в воду при соотношении ЛС с носителем 1:5 так же наблюдается образование кластеров, но их размер существенно меньше. ЭВДВВ винпоцетина с ПЭГ-4000 при соотношении 1:5 стабилизируется быстрее – на 20–й нс моделирования. Это обусловлено

меньшим числом молекул винпоцетина в системе. При моделировании высвобождения винпоцетина из ПЭГ-4000 в кислой среде не наблюдается существенного образования кластеров молекул ЛС, а происходит равномерное распределение молекул винпоцетина по объему моделируемой системы.

Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-6000 в растворителе. Моделирование высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-6000 производилось по той же методике, что и из сплава с ПЭГ-4000. В таблице 87 представлены молекулярные составы моделируемых систем.

Таблица 87 – Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из сплава с ПЭГ-6000

Вещество	Винпоцетин– ПЭГ-6000 1:2	Винпоцетин– ПЭГ-6000 1:5	Винпоцетин– катион–ПЭГ-6000 1:2	Винпоцетин– катион–ПЭГ-6000 1:5
Винпоцетин	120	48	–	–
Винпоцетин– катион	–	–	120	48
Ион Cl ⁻	–	–	120	48
ПЭГ –6000	7	14	7	14
Вода	10804	7412	11840	9504

В процессе высвобождения винпоцетина из ПЭГ-6000 в нейтральной среде не происходит равномерного распределения молекул вещества в объеме моделируемой системы, однако образование кластеров менее выраженное по сравнению с системой на основе ПЭГ-4000 при соотношении винпоцетина и полимера по массе 1:2. Стабилизация ЭВДВВ винпоцетина с ПЭГ-6000 происходит после 50–й нс времени моделирования.

При моделировании системы, содержащей винпоцетин в соотношении 1:5 с ПЭГ-6000, в нейтральной среде также не наблюдается равномерного распределения молекул ЛС в объеме системы.

Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с β-циклодекстрином в растворителе. Для моделирования высвобождения

винпоцетина из сплавов с β -циклодекстрином использовалась та же методика, что и для высвобождения из сплавов с ПЭГ [351]. Молекулярные составы исследуемых систем приведены в таблице 88.

Таблица 88 – Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из сплава с β -циклодекстрином

Вещество	Винпоцетин– β -циклодекстрин 1:2	Винпоцетин– β -циклодекстрин 1:5	Винпоцетин–катион– β -циклодекстрин 1:2	Винпоцетин–катион– β -циклодекстрин 1:5
Винпоцетин	97	39	–	–
Винпоцетин–катион	–	–	97	39
Ион Cl^-	–	–	97	39
β -циклодекстрин	30	30	30	30
Вода	9972	10332	12612	10692

При изучении высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином 1:2 по массе в течение времени моделирования не наблюдалось высвобождения молекул винпоцетина в водную среду. В то же время не наблюдалось и высвобождения молекул β -циклодекстрина в воду. В то время как молекулы воды проникали в сплав β -циклодекстрина с винпоцетином. Стабилизация ЭВДВВ винпоцетина с носителем наблюдалась после 70-й нс времени моделирования.

Из сплава винпоцетина с β -циклодекстрином 1:5 по массе не наблюдалось высвобождения молекул винпоцетина в водную среду. В то же время не наблюдалось и высвобождения молекул β -циклодекстрина в воду. В то время как молекулы воды проникали в сплав β -циклодекстрина с винпоцетином. Стабилизация ЭВДВВ винпоцетина с носителем наблюдалась после 70-й нс времени моделирования [351].

При моделировании высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином в соотношении 1:2 по массе в кислой среде наблюдались редкие события высвобождения молекул винпоцетина в воду. При моделировании

системы, содержащей винпоцетин и β -циклодекстрин в соотношении 1:5 по массе, в кислой среде существенного высвобождения молекул винпоцетина в воду не наблюдалось.

Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с ПВП в растворителе. Моделирование МД высвобождения винпоцетина из ПВП осуществлялось в течение 100 нс с использованием программы Gromacs 2019 в силовом поле Gromos 54a7. Параметризация фрагмента молекулы ПВП производилась с использованием интернет-сервиса Automatic Topology Builder [221], после чего производилась сборка молекулы полимера из 83-х мономеров с использованием программы Assemble [128, 249]. В таблице 89 приведены молекулярные составы моделируемых систем.

Таблица 89 – Количество молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из сплава с ПВП

Вещество	Винпоцетин– ПВП 1:2	Винпоцетин– ПВП 1:5	Винпоцетин– катион– ПВП 1:2	Винпоцетин– катион–по ПВП 1:5
Винпоцетин	53	21	–	–
Винпоцетин– катион	–	–	52	21
Ион Cl^-	–	–	52	21
ПВП	2	4	2	4
Вода	14408	13144	16929	13557

При моделировании высвобождения винпоцетина из сплава с ПВП в соотношении 1:5 по массе в нейтральной среде также не наблюдалось высвобождение молекул ЛС в растворитель [128, 350].

При моделировании высвобождения винпоцетина из ПВП в соотношении 1:5 в кислой среде существенного высвобождения молекул винпоцетина в растворитель в течение времени моделирования не наблюдалось [350]. По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ЭВДВВ винпоцетина с носителями и с растворителем, а также средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с носителем (таблица 90).

Таблица 90 – Средние значения параметров высвобождения винпоцетина из исследуемых комплексов с полимерами

Система	Средняя ЭВДВВ винпоцетина с полимером, кДж/моль	Средняя ЭВДВВ винпоцетина с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с носителем, %
Винпоцетин–ПЭГ-1500 1:2 рН 6,8	-23,5±5,6	-80,1 ± 3,6	12,8±5,6
Винпоцетин–ПЭГ-1500 1:5 рН 6,8	-22,5±8,9	-95,9 ± 6,5	5,6±4,5
Винпоцетин–ПЭГ-1500 1:2 рН 2,0	-44,4±5,6	-151,8 ± 2,5	8,6±2,1
Винпоцетин–ПЭГ-1500 1:5 рН 2,0	-88,6±3,7	-149,1 ± 5,9	10,5±2,1
Винпоцетин–ПЭГ-4000 1:2 рН 6,8	-57,8±3,8	-106,2±4,7	15,2±3,4
Винпоцетин–ПЭГ-4000 1:5 рН 6,8	-97,7±6,9	-116,2±7,6	2,0±2,2
Винпоцетин–ПЭГ-4000 1:2 рН 2,0	-88,5±4,1	-173,9±5,6	5,8±1,0
Винпоцетин–ПЭГ-4000 1:5 рН 2,0	-120,5±8,4	-165,3±6,1	1,8±2,0
Винпоцетин–ПЭГ-6000 1:2 рН 6,8	-69,2±4,5	-108,1±5,2	8,8±3,0
Винпоцетин–ПЭГ-6000 1:5 рН 6,8	-98,5±6,4	-113,0±5,8	2,6±2,6
Винпоцетин–ПЭГ-6000 1:1 рН 2,0	-90,9±4,1	-172,0±4,7	5,9±2,1
Винпоцетин–ПЭГ-6000 1:5 рН 2,0	-117,8±5,8	-166,5±5,1	1,9±2,0
Винпоцетин–β-циклодекстрин 1:2 рН 6,8	-183,9±1,8	-85,6±2,1	0,5±0,7
Винпоцетин–β-циклодекстрин 1:5 рН 6,8	-206,5±3,1	-87,2±2,2	0,1±0,4
Винпоцетин–β-циклодекстрин 1:2 рН 2,0	-158,6±1,8	-130,7±2,7	2,5±1,2
Винпоцетин–β-циклодекстрин 1:5 рН 2,0	-192,2±2,6	-127,0±2,4	0,2±0,8
Винпоцетин–ПВП 1:2 рН 6,8	-115,8±2,6	-29,8±1,2	0,2±0,5
Винпоцетин–ПВП 1:5 рН 6,8	-160,1±2,8	-25,4±2,2	0,0±0,0
Винпоцетин–ПВП 1:2 рН 2,0	-82,7±2,5	-62,0±2,0	11,3±1,
Винпоцетин–ПВП 1:5 рН 2,0	-105,5±5,1	-59,4±2,7	0,1±0,4

Полученные данные показывают, что значения энергий ван-дер-аальсова взаимодействия между винпоцетином и полимером, а также винпоцетином и водой для ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000 как при соотношении 1:2, так и при соотношении 1:5 сходны. Это свидетельствует о том, что сродство винпоцетина к данным полимерам сходно. Основное отличие в характере высвобождения винпоцетина из ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000 заключается в том, что в нейтральной среде при высвобождении из ПЭГ-4000 образуются кластеры молекул винпоцетина, в то время как при высвобождении из ПЭГ-6000 в нейтральной среде образования кластеров не наблюдается. Наиболее прочное связывания винпоцетина по результатам моделирования наблюдается для β-циклодекстрина, а доля молекул,

высвободившихся из данного носителя, минимальна. Высвобождение винпоцетина из ПВП в существенном количестве происходит только в кислой среде и при соотношении винпоцетина с полимером 1:2 по массе. Для всех носителей наблюдается повышенное высвобождение молекул винпоцетина в кислой среде и при увеличении соотношения в сплаве в сторону винпоцетина.

6.1.2 Изучение влияния твердых дисперсий на характер высвобождения и растворимость винпоцетина

В экспериментальных исследованиях использованы в качестве ВВ (полимеров–носителей), разрешенных к медицинскому применению и отвечающих требованиям нормативной документации: ПВП, β – циклодекстрин, ПЭГ (ПЭГ-1500, ПЭГ-4000, ПЭГ-6000) [343].

Выбор технологии изготовления ТД обосновывается на физико–химических свойствах ЛС и полимеров–носителей. Образцы ТД были получены по методике, изложенной в п.2.2. Исследование влияния ТД на характер высвобождения и растворимость винпоцетина проводили согласно методике, изложенной в п. 2.2 (рисунки 81–84).

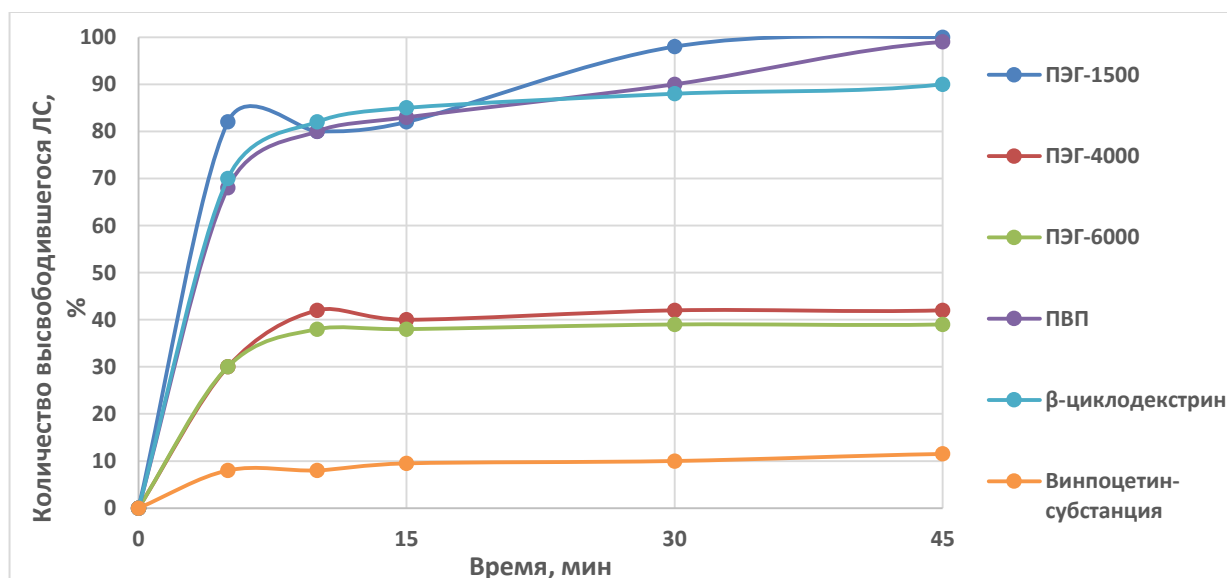


Рисунок 81 – Профиль высвобождения из ТД с полимерами в соотношении по массе 1:1 в 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной

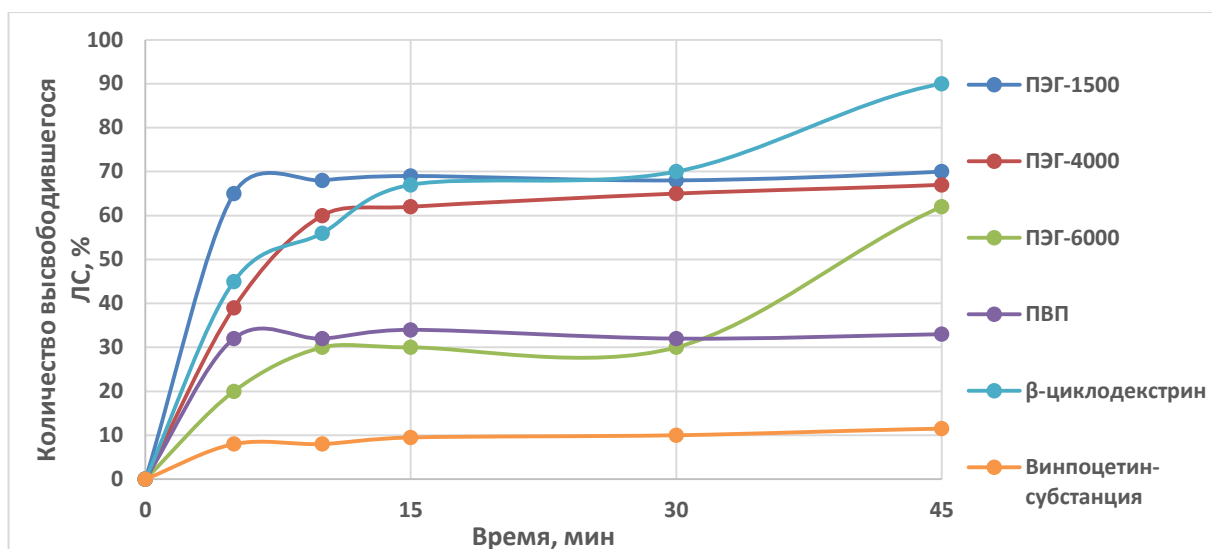


Рисунок 82 – Профиль высвобождения винпоцетина из ТД с полимерами в соотношении по массе 1:2 в 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной

На рисунках 81–83 видно, что у образцов ТД в соотношении по массе 1:1 с ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000 высвобождение винпоцетина не достигает 75%, соответственно дальнейшие исследования данных ТД не целесообразны. Значительно повышает растворимость винпоцетина получение ТД с ПЭГ-1500 и β-циклодекстрином (1:1) (количество высвободившегося винпоцетина из ТД с ПЭГ-1500 и β-циклодекстрином составляет 100%). ТД, полученные указанным методом, будут использованы для дальнейших исследований и приготовления пероральных форм.

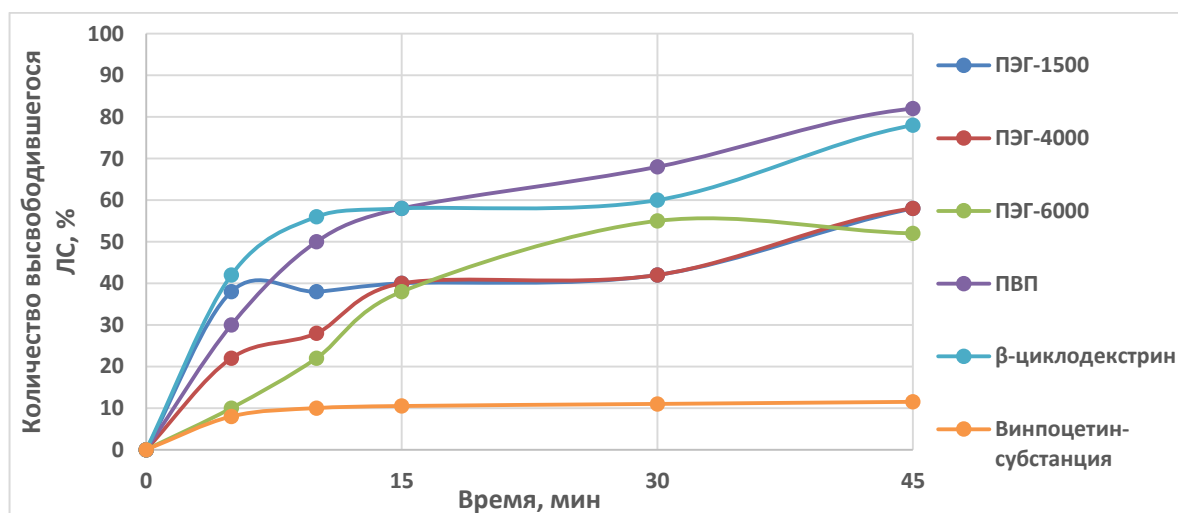


Рисунок 83 – Профиль высвобождения винпоцетина из ТД с полимерами в соотношении по массе 1:5 в 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной

В результате выполнения диссертационных исследований нами проведена оценка соответствия результатов компьютерного моделирования и исследований биофармацевтических характеристик ТД винпоцетина. Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ЛП с заданными биофармацевтическими характеристиками (таблица 91).

Таблица 91 – Соответствие результатов компьютерного моделирования и исследования биофармацевтических характеристик ТД винпоцетина

Формы ЛС	Результаты моделирования	Биофармацевтические характеристики ЛС
IV класс БКС		
ТД	Средняя доля молекул ЛС, не связанных с носителем, % [5-16]	За 45 мин количество высвободившегося ЛС не менее 75%

6.1.3 Физико–химические методы исследования и выявления причин изменения растворимости и скорости растворения винпоцетина из твердых дисперсий

Целью проведения анализа методом рентгеновской дифракции было сравнение рентгенограмм ЛС и ТД [107, 199]. Рентгенограмма винпоцетина фиксирует последовательность пиков дифракции рентгеновских лучей на кристаллической структуре ЛС (рисунок 84).

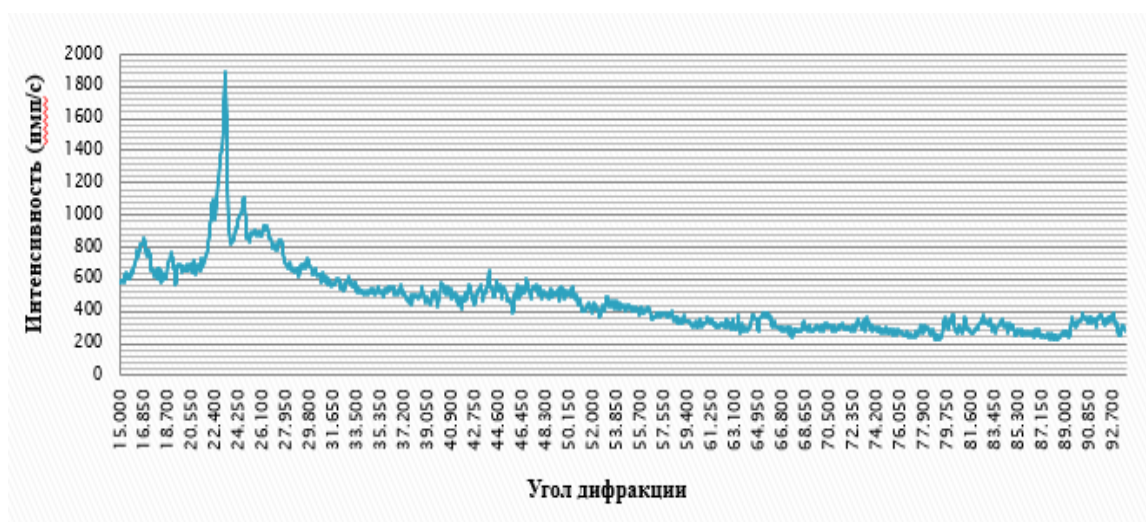


Рисунок 84 – Рентгенограмма винпоцетина

Рентгенограммы всех ТД с полимерами идентичны и для них характерны отличия в характере и интенсивности пиков максимумов адсорбции по сравнению с ФС (рисунок 85).



Рисунок 85 – Рентгенограмма ТД с винпоцетином

Выраженные пики, свидетельствующие о кристаллической структуре ФС, отсутствуют. Это может свидетельствовать о потере кристаллической структуры винпоцетина при его включении в состав ТД с носителями, что может быть использовано для повышения растворимости и биодоступности малорастворимого ЛС [52, 107].

По данным РЭМ, изучаемые объекты представляют собой следующую картину. Полимеры представляют собой прозрачные, бесцветные массы. Поверхность ПЭГ имеет чешуйчатую структуру, есть трещины и включения. Поверхность ТД (ПЭГ-1500) представляет собой также чешуйчатую структуру, однако слои «чешуек» находятся на большем расстоянии и площадь их поверхности больше, в сравнении с ПЭГ (рисунок 86).

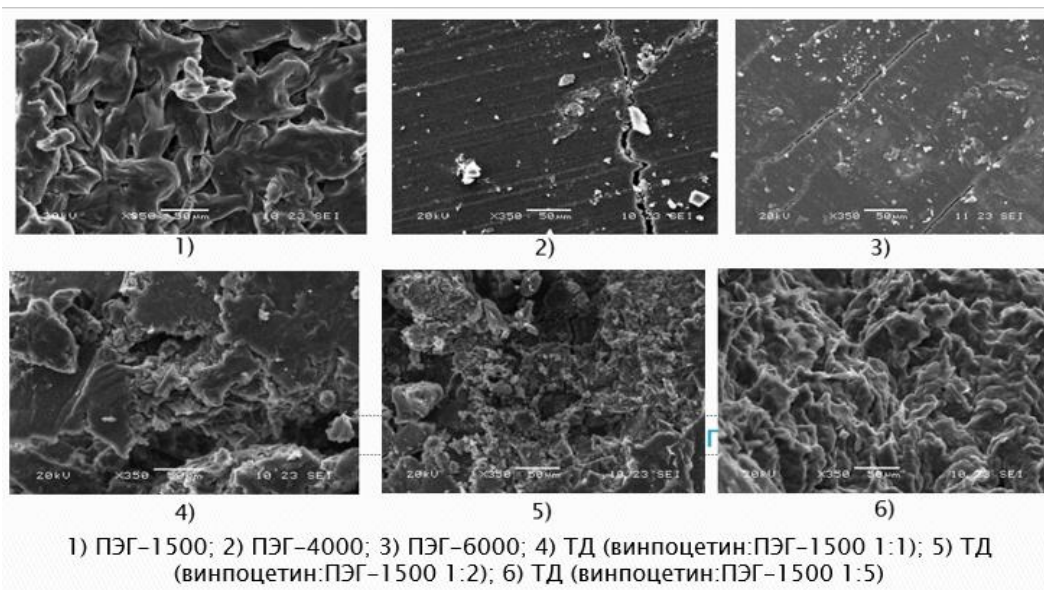


Рисунок 86 – Результаты РЭМ ПЭГ и их ТД

На гладкой поверхности ТД (ПЭГ-4000) хорошо заметны поры, различные по форме и диаметру. На поверхности ТД (ПЭГ-6000: винпоцетин) видно скопление гранул (рисунок 87).

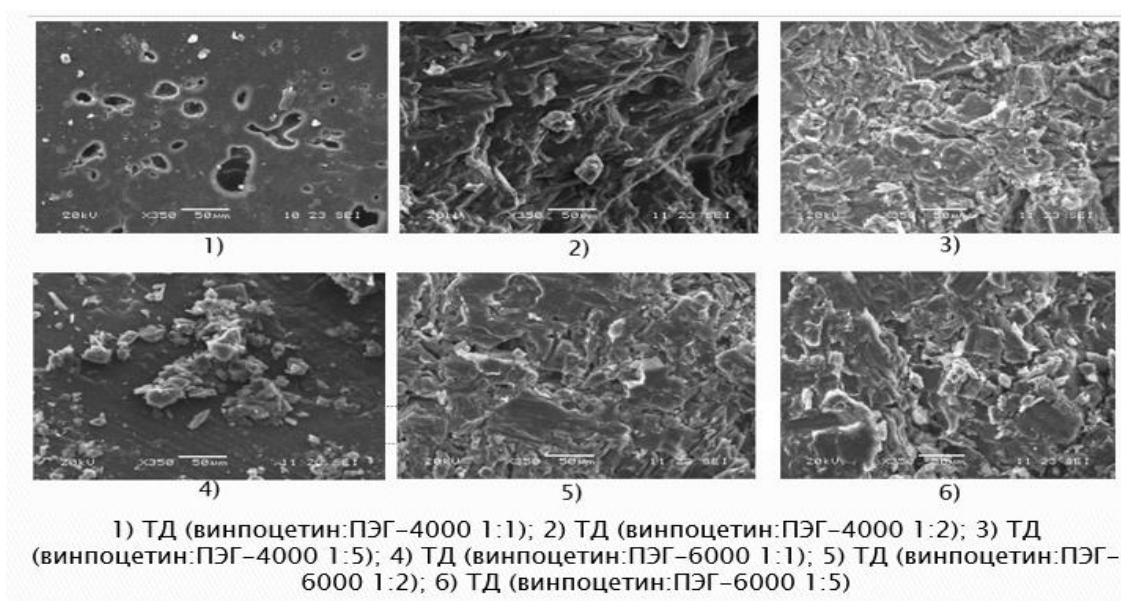


Рисунок 87 – Результаты РЭМ ТД (ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000)

β -циклодекстрин представляет собой белый кристаллический порошок. Кристаллы пронизаны волокнами, поверхность кристаллов неровная. Поверхность ТД винпоцетин- β -циклодекстрин представляет собой неравномерное скопление кристаллов различной формы. Имеются трещины, включения (рисунок 88).

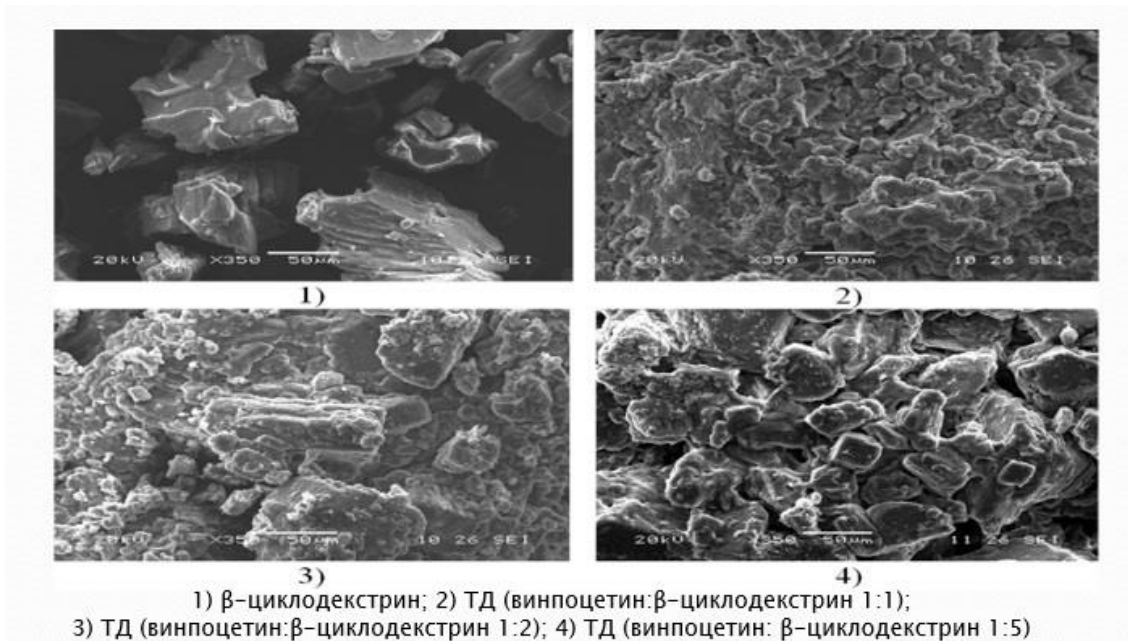


Рисунок 88 –Результаты РЭМ ТД (β -циклодекстрин)

ПВП представляет собой желтовато–белый гигроскопичный порошок, структура прозрачная, поверхность неровная, покрытая бороздками (рисунок 89).

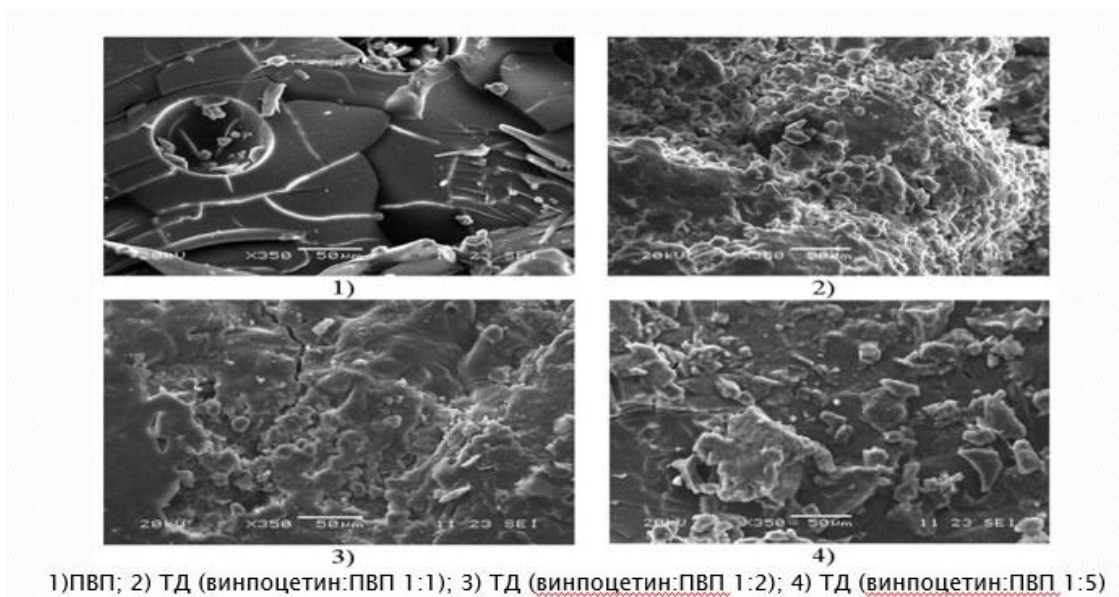


Рисунок 89 – Результаты РЭМ ТД (ПВП)

Поверхность ТД (ПВП:винпоцетин) характеризуются плотными скоплениями мелких частиц, равномерно распределенных по образцу, имеются трещины.

Проведенные исследования морфологии образцов ТД винпоцетина с полимерами–носителями подтверждают различие рентгенограмм изучаемых образцов. Методом ИК–Фурье спектроскопии была проведена идентификация винпоцетина в образцах всех ТД (рисунок 90, 91). Признаков химического взаимодействия между ЛС и полимерами нигде не обнаружено.

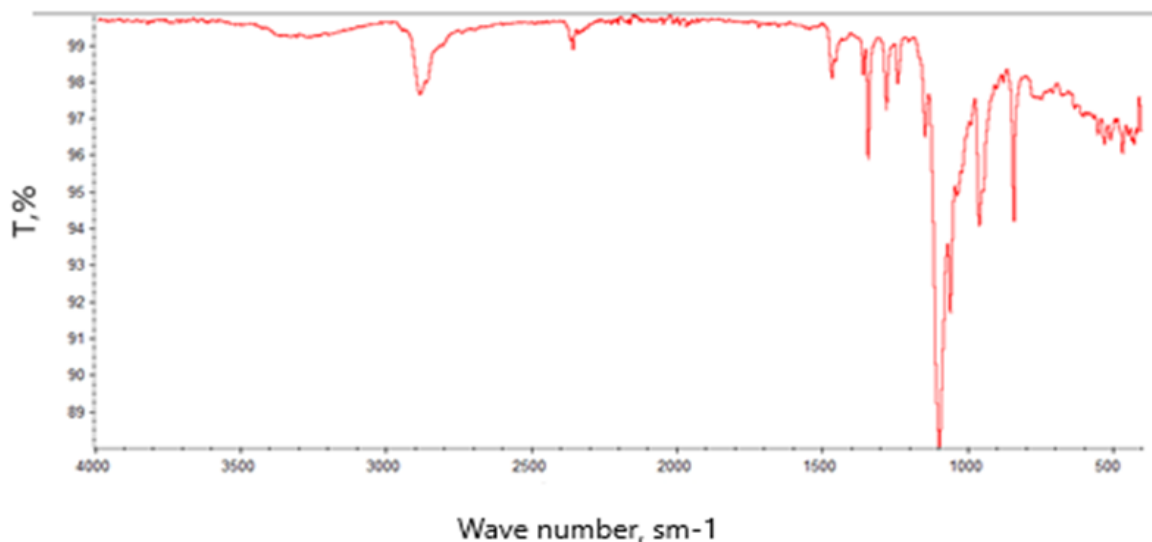


Рисунок 90 – Инфракрасный спектр пропускания образцов винпоцетина

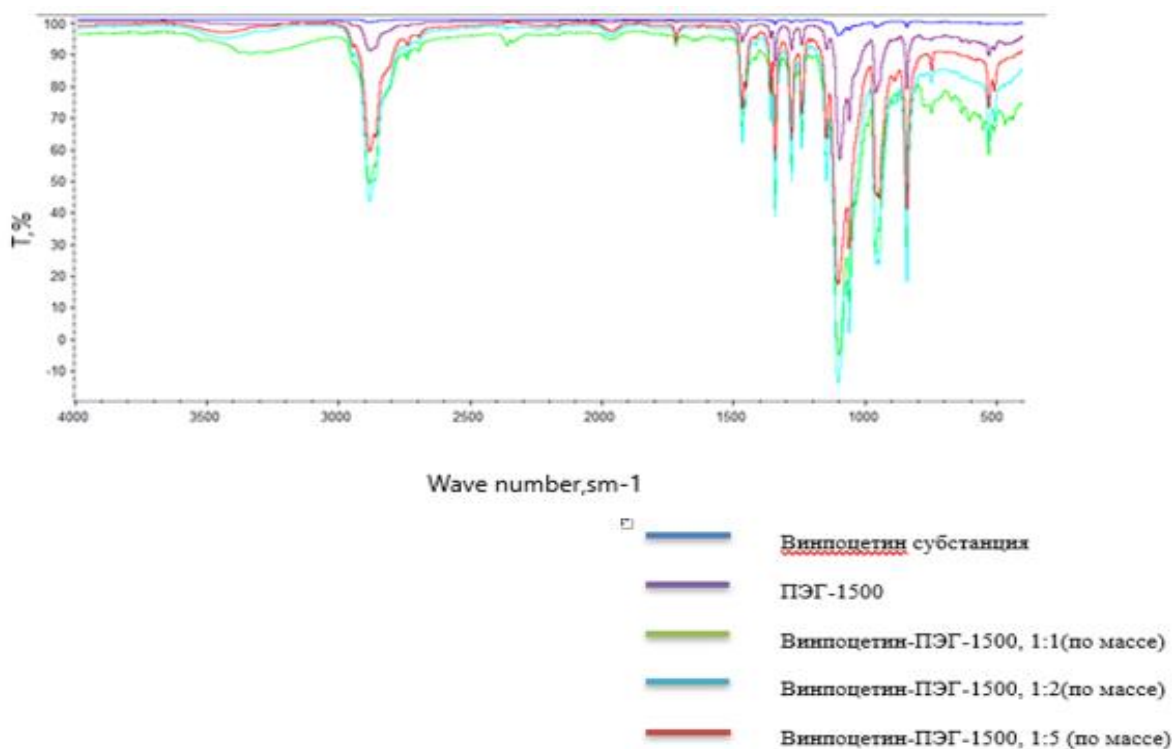


Рисунок 91 – Инфракрасный спектр пропускания образцов ТД винпоцетина с ПЭГ-1500

Основные полосы поглощения характерные для винпоцетина остаются неизменными и в ТД, а именно при $1500\text{--}500\text{ см}^{-1}$ и $3000\text{--}2250\text{ см}^{-1}$, дополнительные полосы поглощения не искажают полос основного действующего вещества и не мешают определению.

Изменение интенсивности и небольшие колебания в изменении длин волн пиков ЛС может указывать на то, что присутствуют неспецифические взаимодействия (дисперсионные, ван-дер-Ваальсовы).

Методом ДСК изучены фазовые равновесия некоторых составов первичной твердой конденсированной системы винпоцетина с ПЭГ (п. 2.2). В результате выполненного нами эксперимента температура плавления высокотемпературной формы винпоцетина составила $235,5\pm 0,1^\circ\text{C}$, и этот результат не изменялся при изменении скорости нагревания от 2 до 8 К/мин. Стандартная энтальпия плавления винпоцетина составила $19,60\pm 0,2\text{ кДж/моль}$ [48]. ДСК–термограмма (ДСК-ТГ) винпоцетина представлена на рисунке 92.

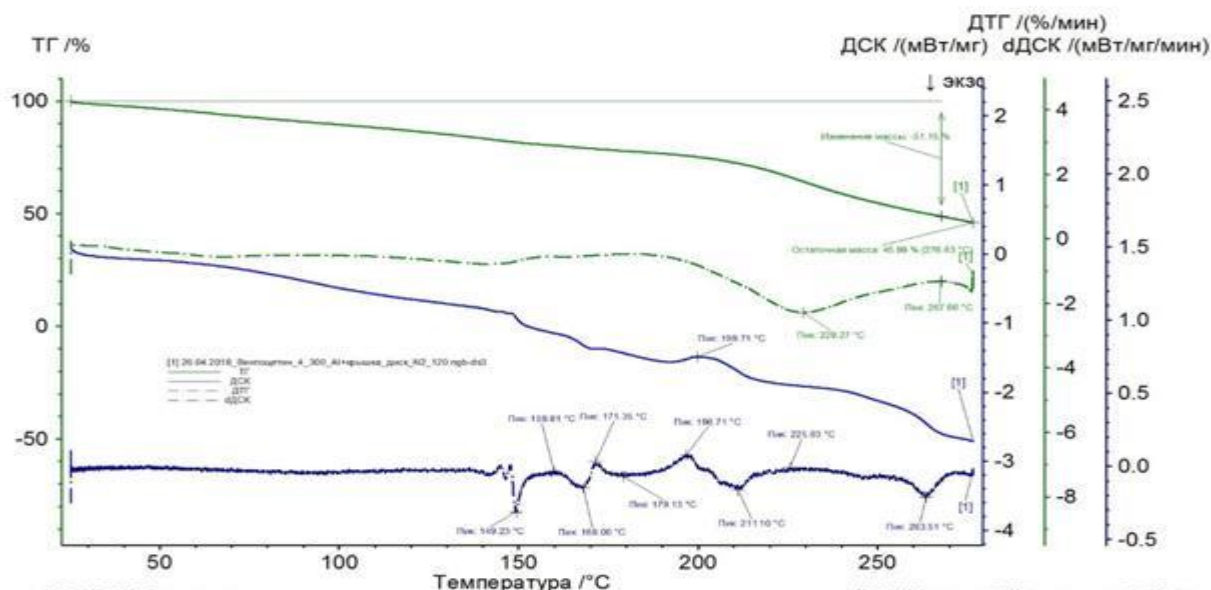


Рисунок 92 – ДСК–ТГ винпоцетина

Первая ступень интенсивной потери массы образца (кривая ТГ) начинается при температуре 180°C и заканчивается при 260°C , самая высокая скорость потери массы наблюдается при температуре 213°C , а кривая ДСК имеет 2 эндотермических пика, первый из которых имеет ярко–выраженное начало при

53°C и конец при 54,5°C, его площадь 116,1 Дж/г, максимальная амплитуда пика при температуре 52,9°C, второй же пик наблюдается при температуре 201°C, и не имеет ярко–выраженного начала и окончания [48]. По несимметричной форме эндотермического пика на термограмме ДСК, кроме плавления, происходят и дополнительные эндотермические процессы – наиболее вероятно, термического разложения вещества.

На рисунках 93-95 приведена термограмма ДСК ТД винпоцетина с ПЭГ-1500, ПЭГ-4000, ПЭГ-6000 в соотношении 1:1. Кривая ДСК имеет 2 эндотермических пика, первый из которых имеет ярко–выраженное начало при 63°C и конец при 65°C (пик похож на плавление какого–то компонента), его площадь 162 Дж/г, максимальная амплитуда пика при температуре 63,4°C, второй же пик наблюдается при температуре 200°C, и не имеет ярко–выраженного начала и окончания (рисунок 93) [48].

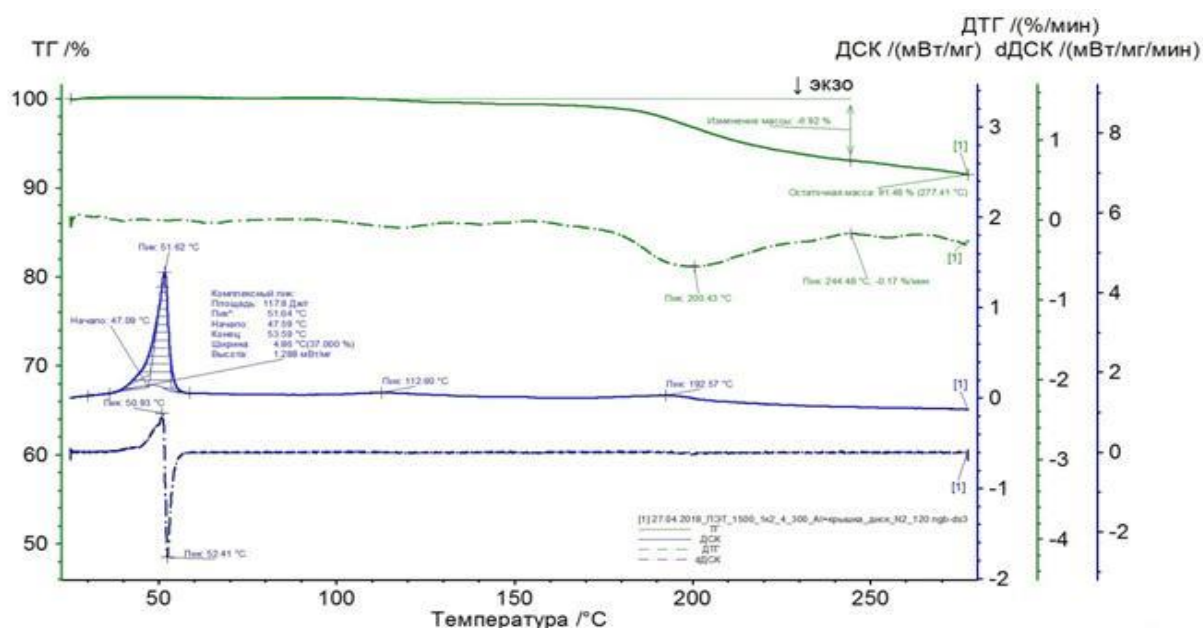


Рисунок 93 – ДСК–термограмма системы «винпоцетин–ПЭГ-1500» 1: 1

Из рисунков 94, 95 видно, что самая высокая скорость потери массы наблюдается при температуре 200-215°C, а кривые ДСК имеют 2 пика [48].

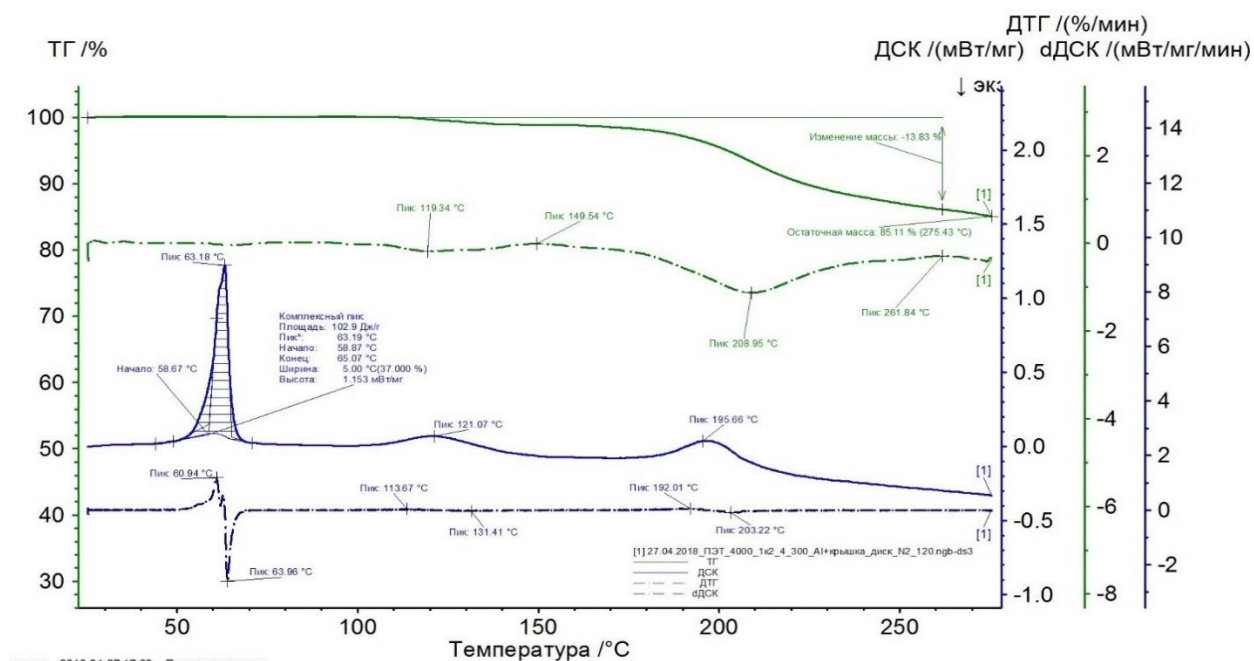


Рисунок 94 – ДСК–термограмма системы «винпоцетин–ПЭГ-4000» 1:1

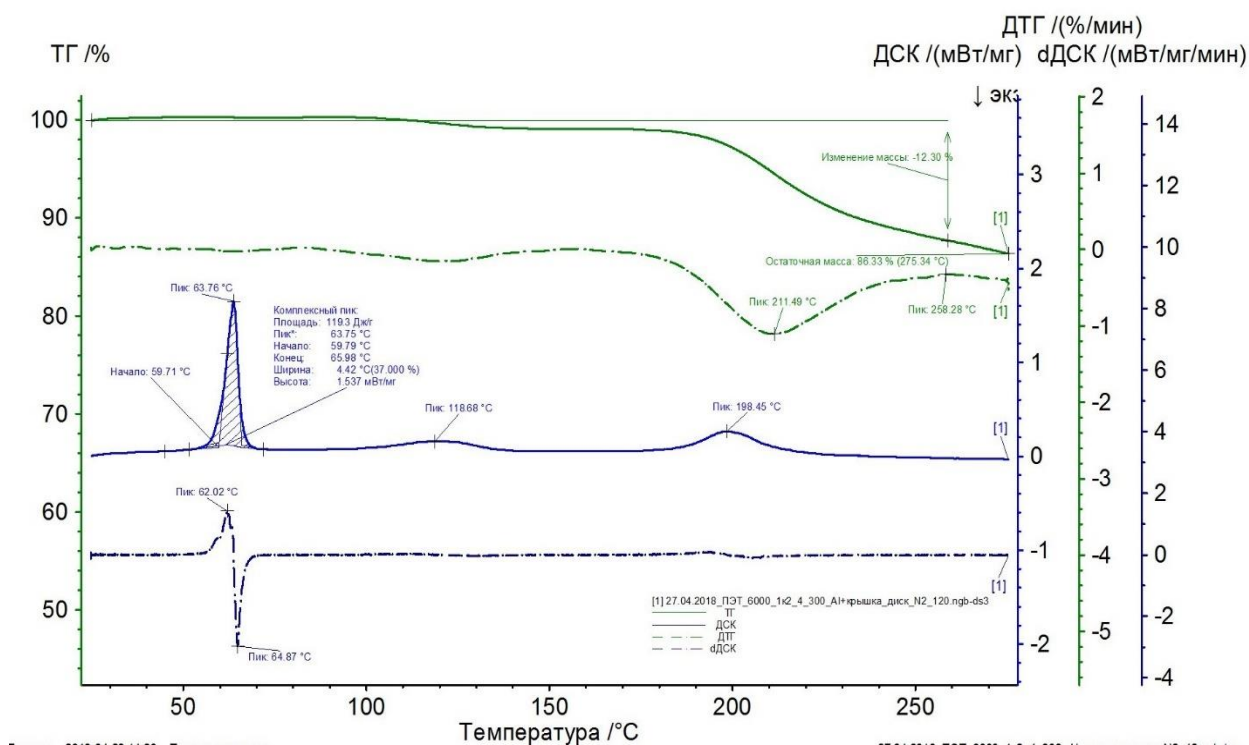


Рисунок 95 – ДСК–термограмма системы «винпоцетин–ПЭГ-6000» 1:1

Таким образом, значительных изменений их термограмм не происходит. Небольшие изменения, вероятно, объясняются незначительным разупорядочением кристаллической структуры ЛС. Потеря кристалличности ЛС может быть связана с его аморфизацией или диспергированием его молекул в объем твердой фазы ПЭГ,

сопровождающегося образованием твердых растворов и межмолекулярных комплексов.

Удельная теплота комплексообразования ТД винпоцетина представлена на рисунке 96.

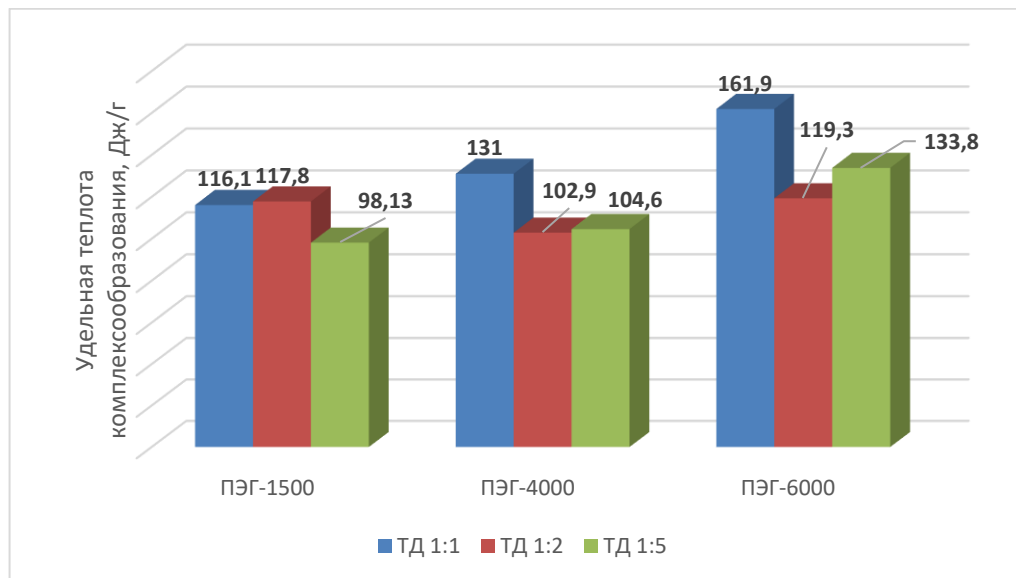


Рисунок 96 – Удельная теплота комплексообразования ТД винпоцетина с ПЭГ-1500, ПЭГ-4000, ПЭГ-6000

Наибольшие значения удельной теплоты комплексообразования наблюдается у ТД с ПЭГ-6000 в соотношениях 1:1 и 1:5, данные комплексы образуются сложнее. Наименьшая теплота наблюдается у ТД винпоцетина с ПЭГ-1500 1:5 и ПЭГ-4000 1:2. Эти комплексы образуются легче. Таким образом, выбор этих ТД наиболее оптимален. Наибольшие значения удельной теплоты комплексообразования наблюдается у ТД с ПЭГ-6000 в соотношениях 1:1 и 1:5, данные комплексы образуются сложнее. Наименьшая теплота наблюдается у ТД винпоцетина с ПЭГ-1500 1:5 и ПЭГ-4000 1:2. Эти комплексы образуются легче. Таким образом, выбор ТД с ПЭГ-1500 1:5 и ПЭГ-4000 1:2 наиболее оптимален.

6.1.4 Разработка технологии капсулированной лекарственной формы, содержащей твердые дисперсии винпоцетина

В полученном грануляте ЛС винпоцетин использовался в количестве 0,005 г в расчете на ТД и на одну ЛФ. Данная дозировка существует в ЛП различных производителей: Кавинтон (Венгрия), Винпоцетин Изварино, (Россия). Выбор в качестве полимера ПЭГ-1500 в соотношении 1:2 в ТД винпоцетин:ПЭГ был проведен и подтвержден на этапе изучения растворимости винпоцетина из ТД в п.6.1.2. Подбор ВВ осуществлялся на основании придания грануляту и капсулам требуемых технологических характеристик с учетом способа получения гранулята:

- ✓ Наполнители: лактоза, МКЦ 101.
- ✓ Дезинтегранты – крахмал – 1500.
- ✓ Связующие вещества – коллидон 90F (BASF), 2% раствор ТД (винпоцетин: ПЭГ-1500).
- ✓ Антифрикционные вещества – магния стеарат, аэросил.

Приготовление гранулирующей жидкости: в спирте этиловом на кипящей водяной бане растворяли винпоцетин и ПЭГ в соотношении 1:2 (по массе) и получали раствор с концентрацией ЛС – 24 г/л. Проводили гранулирование порошков ВВ полученным спиртовым раствором, нагретым на кипящей водяной бане, исходя из расчёта: $(0,5 \pm 0,1)$ мл гранулирующего раствора на 1 г гранулируемого порошка. Опудривание гранулята винпоцетина проводили путем добавления антифрикционных веществ – порошка магния стеарата в количестве 1% от жидкого гранулята и порошка аэросила в количестве 5% от жидкого гранулята. Показатели качества гранулята представлены в таблице 92.

Таблица 92 – Показатели качества гранулята винпоцетина

Показатели качества	Разработанный состав
Внешний вид	Смесь гранул белого цвета с желтоватым оттенком
Подлинность	УФ–спектр раствора в спирте этиловом 95% в области от 190 до 380 нм имеет максимумы поглощения при 229±2 нм, 274±2 нм, 314 ±2 нм
Содержание винпоцетина в грануляте ($m_{cp} \pm \Delta m$, n=5), (г)	0,005±0,001
($m_{cp} \pm \Delta m$, n=5), (%)	100,00±1,20
Насыпная масса ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5), (г/см ³) до утряски	0,488±0,021
Насыпная масса ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5), (г/см ³) после утряски, (г/см ³)	0,501±0,020
Сыпучесть ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=6), (г/с)	7,918±0,574
Угол естественного откоса ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=6), (°)	25,00±1,00
Остаточная влажность ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5), (%)	3,98±0,45

Фракционный состав гранулята винпоцетина представлен в таблице 93.

Таблица 93 – Фракционный состав гранулята винпоцетина

Размер (p) частиц, мм						
более 2,0	1-2	0,5-1	0,3-0,5	0,2-0,3	0,1-0,2	менее 0,1
Содержание фракции (%), n=6; $X_{cp} \pm \Delta X$						
0,50±0,02	3,71±0,09	17,69±0,44	20,71±0,64	15,15±0,58	14,81±0,47	28,43±0,59

Из данных, представленных в таблицах 92 и 93, полученный гранулят обладает оптимальными технологическими свойствами (содержание фракции гранулята менее 0,1 мм 28,43±0,59%, угол естественного откоса в пределах 25-30°) для получения модельных капсулированных ЛФ.

Технологический процесс состоит из следующих стадий: изготовление ТД, гранулирование, наполнение капсул, фасовка, упаковка, оформление готовой продукции (маркировка) и оценка качества ЛФ.

Приготовление ТД и гранулирование

Отвешенное количество ПЭГ-1500 и винпоцетина помещают в вакуумный реактор до образования гомогенной вязкой прозрачной жидкости. Затем помещают в термостат, для охлаждения и застывания массы. Таким образом получают ТД.

Далее массу для капсулирования получают влажным гранулированием ТД циннаризина. Далее, полученный гранулят подвергают сушке, поскольку для получения гранулята был выбран метод влажного гранулирования в псевдооживленном слое. Опудривание гранулята осуществляют добавлением порошка магния стеарата и порошка аэросила в количестве 1% и 5%, соответственно, от общей массы гранулята. Полученный опудренный гранулят подвергают капсулированию.

Изучение стабильности в условиях долгосрочного хранения проводили в соответствии с ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств». Образцы капсул хранили в банках пластиковых с навинчивающимися крышками температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60\pm 5\%$. Анализ образцов проводили каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года, а затем через год.

Исследования показали, что наработанные серии образцов капсул стабильны на протяжении 24 месяцев, в течение 24 месяцев хранения количественное содержание винпоцетина снижается. Исходя из данных эксперимента, для предложенной ЛФ был установлен срок годности – 24 месяца при хранении при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ [42].

6.2 Капсулированные лекарственные препараты с твердыми дисперсиями циннаризина

6.2.1 Изучение влияния твердых дисперсий на характер высвобождения и растворимость циннаризина

Циннаризин относится к практически нерастворимым в воде ЛС [106]. Среди подходов к повышению растворимости и растворения наиболее популярным

является образование ТД [69, 381, 371]. Разработка ТД циннаризина и ЛФ с ТД позволит существенно повысить растворимость ЛС.

Образцы ТД с циннаризином получены согласно методике п.2.2. На рисунке 97 видно, что у образцов ТД в соотношении по массе 1:1 с ПЭГ-4000 и β -циклодекстрином высвобождение циннаризина не достигает 75%, соответственно дальнейшие исследования данных дисперсий не целесообразны. Среди остальных 3 полимеров особого внимания заслуживают ПЭГ-1500 и ПЭГ-6000, высвобождение ЛС из них составляет 100%.

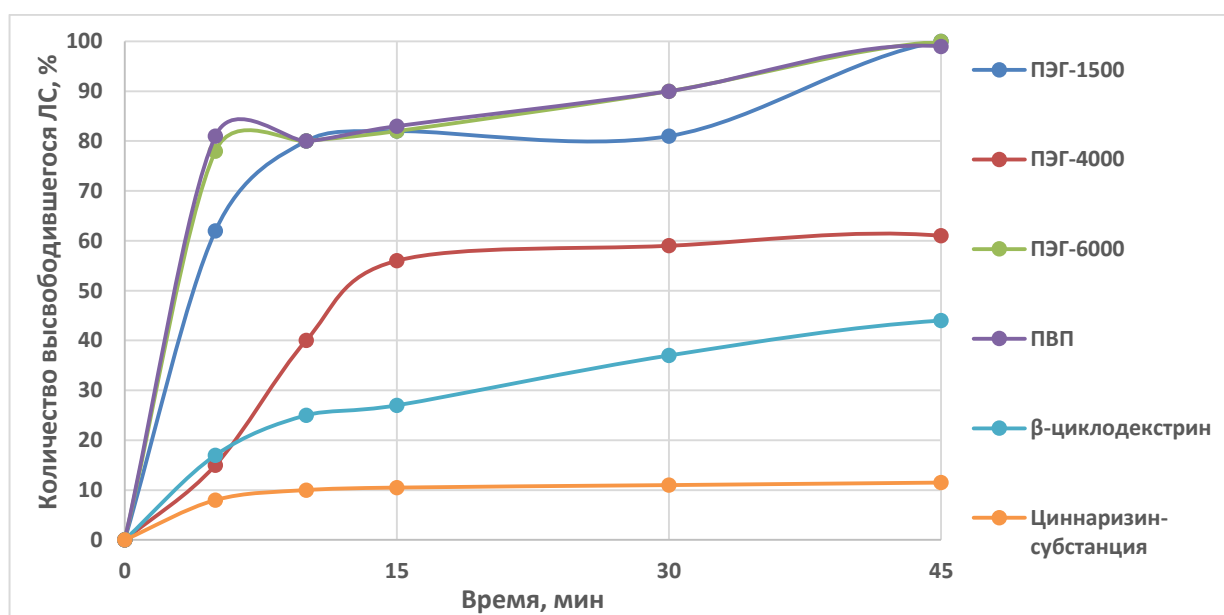


Рисунок 97– Профиль высвобождения циннаризина из ТД с полимерами в соотношении по массе 1:1 в 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной

На рисунке 98, с соотношением компонентов 1:2, только из ТД с ПЭГ-1500 высвобождение ЛС на 45 мин больше 75%. На рисунке 99, с соотношением 1:5, только из ТД с ПЭГ-6000.

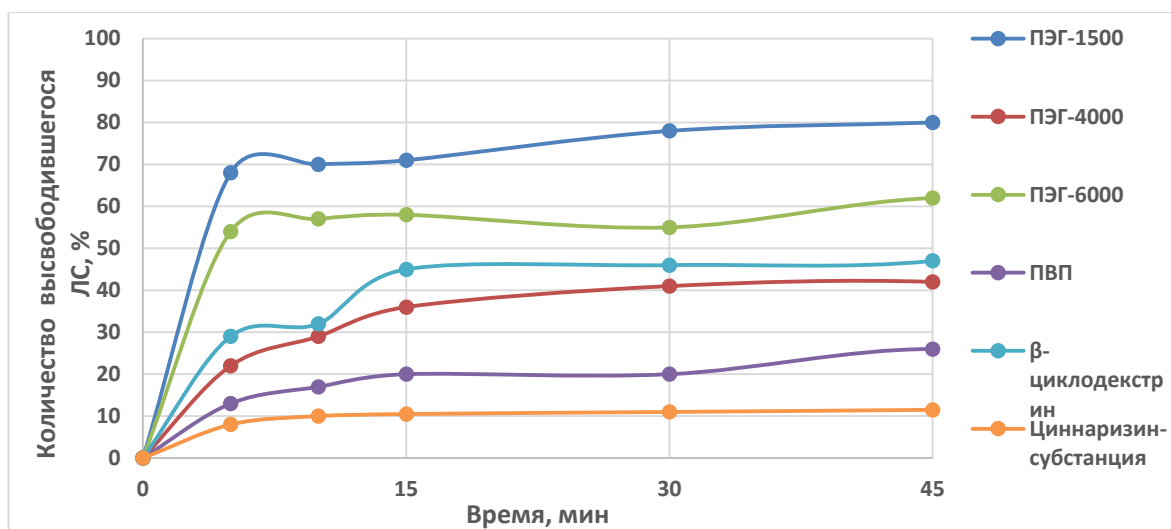


Рисунок 98 – Профиль высвобождения циннаризина из ТД с полимерами в соотношении по массе 1:2 в 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной

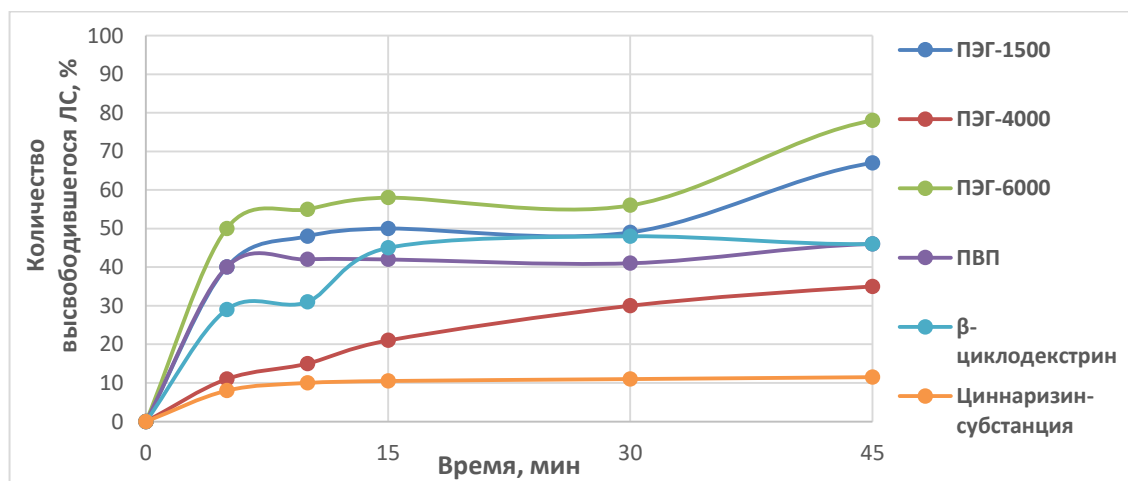


Рисунок 99 – Профиль высвобождения циннаризина из ТД с полимерами в соотношении по массе 1:5 в 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной

Таким образом, установлено, что значительно повышает растворимость циннаризина получение ТД с ПЭГ-1500 и ПЭГ-6000 в соотношении 1:1. Данные ТД использованы для дальнейших исследований и приготовления пероральных форм [199].

6.2.2 Физико–химические методы исследования и выявления причин изменения растворимости и скорости растворения циннаризина из твердых дисперсий

Рентгенограмма циннаризина (рисунок 100) фиксирует последовательность пиков дифракции рентгеновских лучей на кристаллической структуре ЛС. Рентгенограммы всех ТД с полимерами идентичны и для них характерны отличия в характере и интенсивности пиков максимумов адсорбции по сравнению с субстанцией ЛС (рисунок 101).

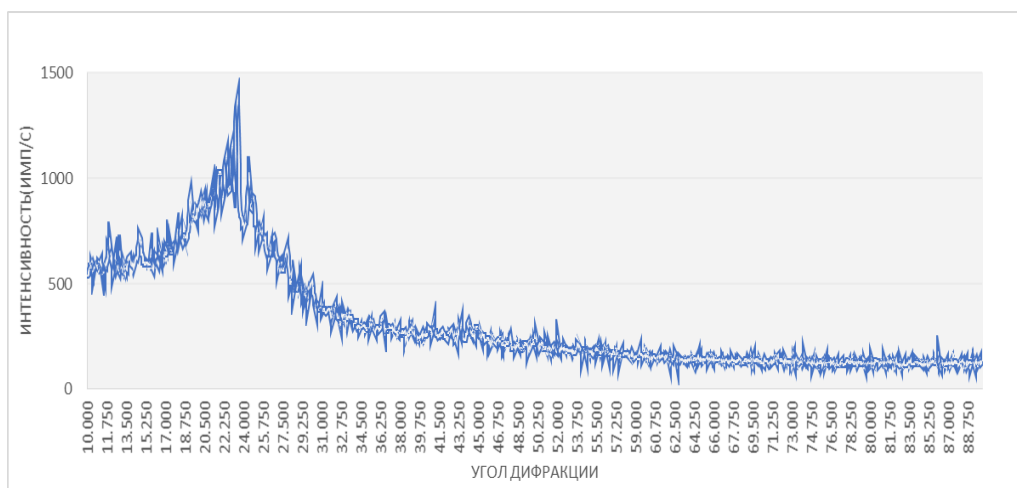


Рисунок 100 – Рентгенограмма циннаризина

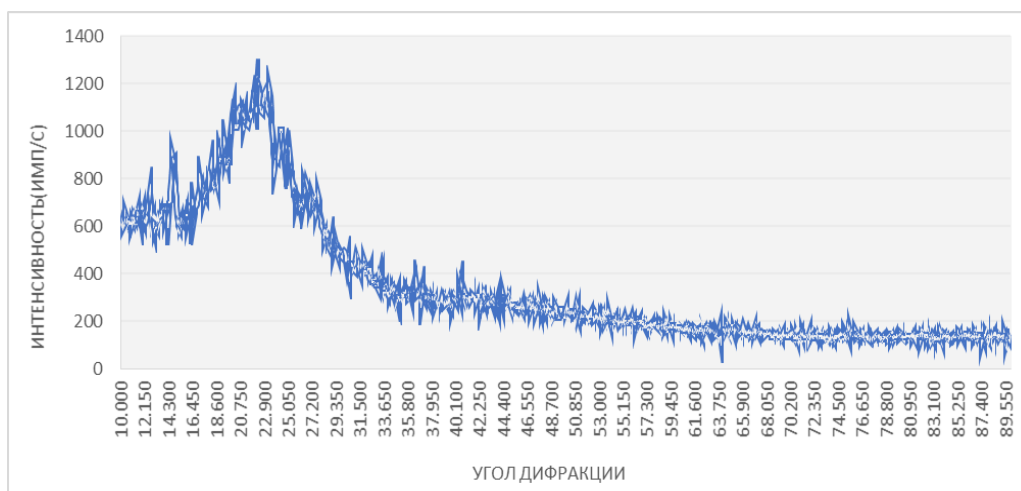


Рисунок 101– Рентгенограмма ТД с циннаризином

Выраженные пики, свидетельствующие о кристаллической структуре циннаризина, отсутствуют. Именно это может свидетельствовать о потере кристаллической структуры циннаризина при его включении в состав ТД с полимерами–носителями, что может быть использовано для повышения растворимости и биодоступности малорастворимого вещества [107].

Полимеры представляют собой прозрачные, бесцветные массы. Поверхность ПЭГ имеет чешуйчатую структуру, есть трещины и включения. Поверхность ТД (ПЭГ-1500) представляет собой также чешуйчатую структуру, однако слои «чешуек» находятся на большем расстоянии и площадь их поверхности больше, в сравнении с ПЭГ (рисунок 102).

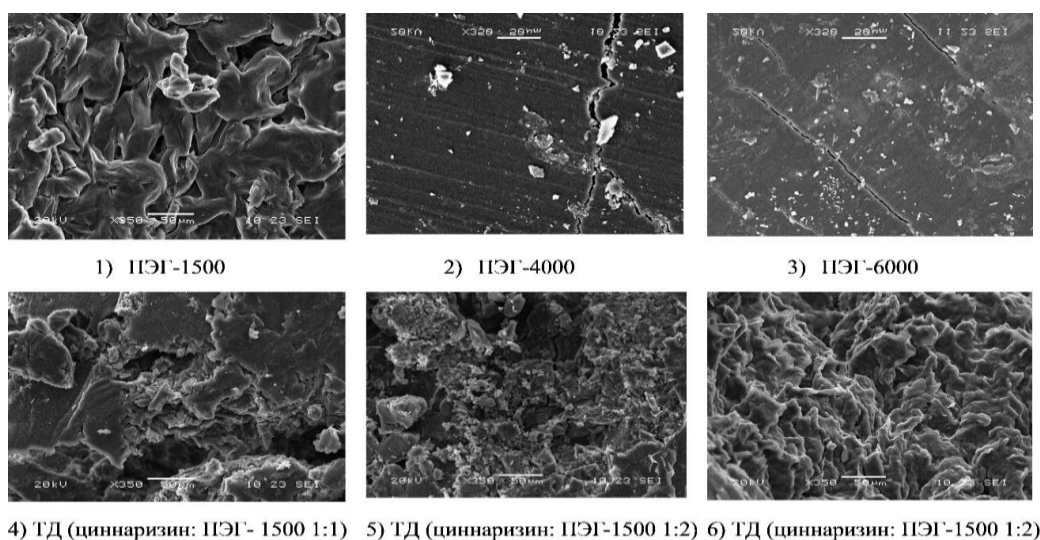


Рисунок 102 – Результаты РЭМ ПЭГ и ТД с ПЭГ

На гладкой поверхности ПЭГ-4000 хорошо заметны поры, различные по форме и диаметру. На поверхности ТД (ПЭГ-6000:циннаризин) видно скопление гранул (рисунок 103).

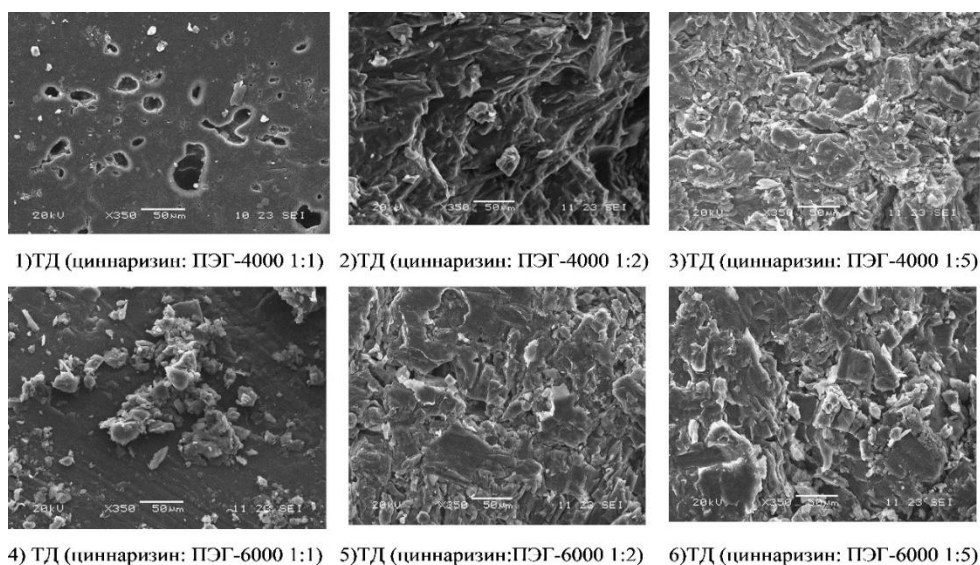


Рисунок 103 – Результаты РЭМ ТД (ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000)

β -циклодекстрин представляет собой белый кристаллический порошок. Кристаллы пронизаны волокнами, поверхность кристаллов неровная. Поверхность ТД циннаризин– β -циклодекстрин представляет собой неравномерное скопление кристаллов различной формы. Имеются трещины, включения (рисунок 104).

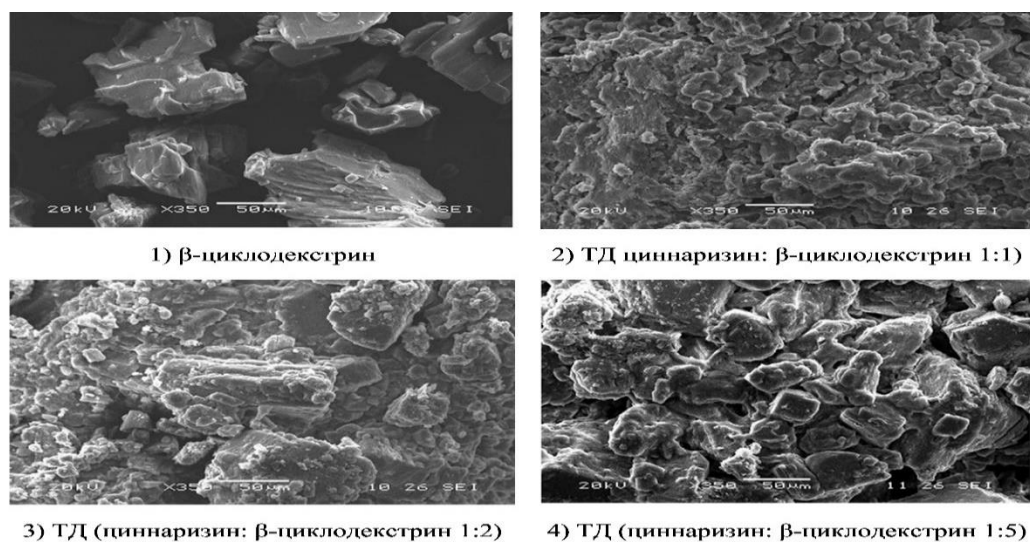


Рисунок 104 –Результаты РЭМ ТД (β -циклодекстрин)

ПВП представляет собой желтовато–белый гигроскопичный порошок, структура прозрачная, поверхность неровная, покрытая бороздками. Поверхность ТД (циннаризин: ПВП) представляет собой довольно плотное скопление мелких

частиц, равномерно распределенных по образцу, имеются трещины (рисунок 105) [199].

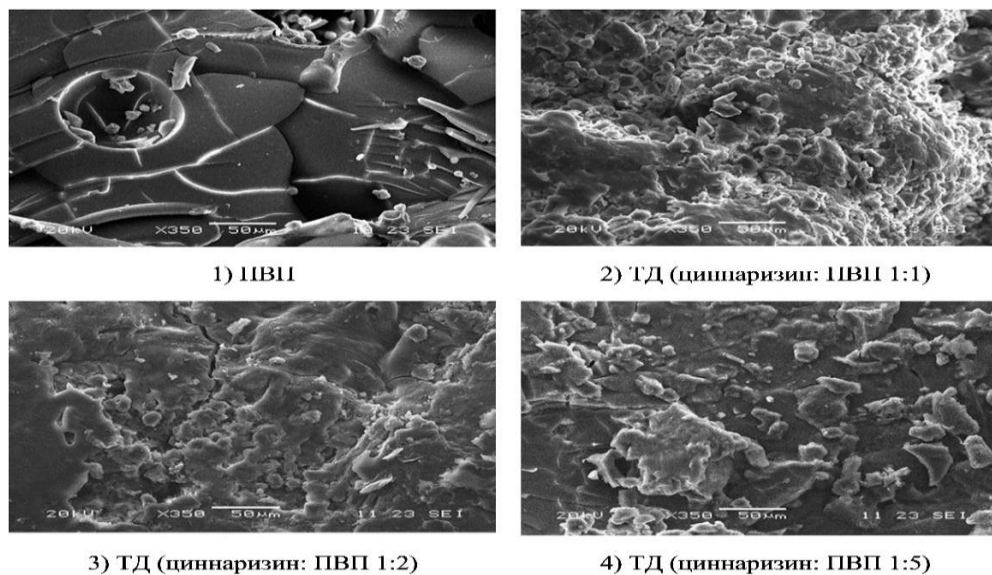


Рисунок 105 – Результаты РЭМ ТД (ПВП)

Проведенные исследования морфологии образцов ТД циннаризина с полимерами–носителями подтверждают различие рентгенограмм изучаемых образцов.

На следующем этапе было проведено изучение субстанции циннаризина, полимеров, ТД в инфракрасной области. Методом ИК–Фурье спектроскопии была проведена идентификация циннаризина в образцах всех ТД (рисунки 106, 107).

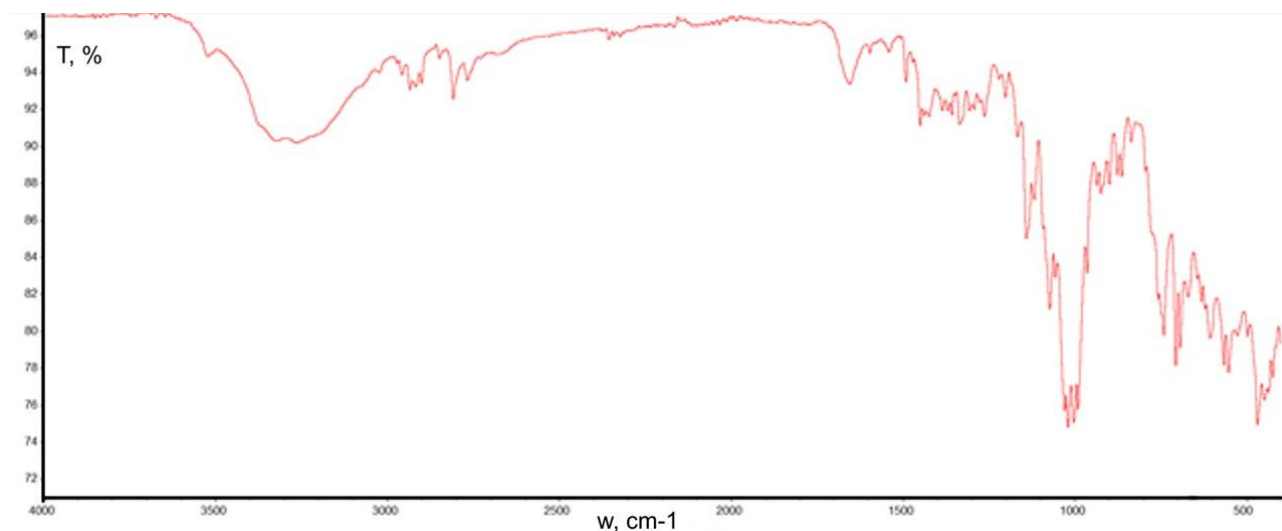


Рисунок 106 – Инфракрасный спектр пропускания образцов циннаризина

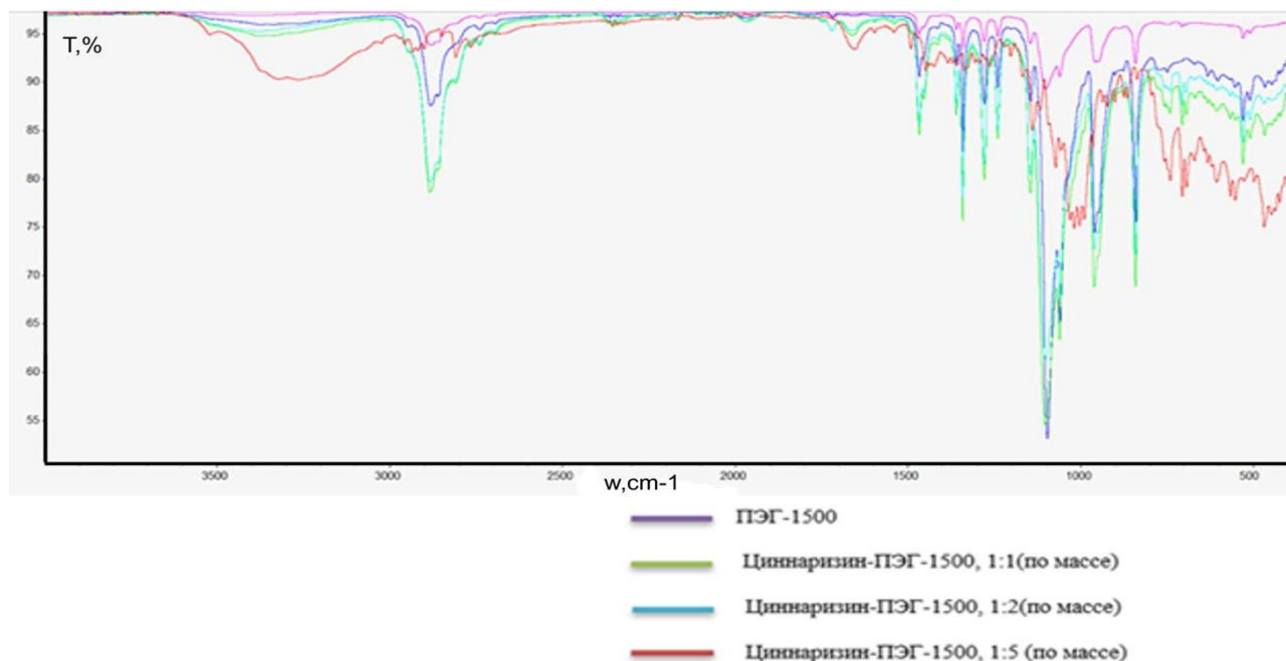


Рисунок 107 – Инфракрасный спектр пропускания образцов ТД циннаризина с ПЭГ-1500

Признаков химического взаимодействия между циннаризином и полимерами не обнаружено. Основные полосы поглощения характерные для циннаризина остаются неизменными и в ТД, а именно при $1500\text{--}500\text{ см}^{-1}$ и $3500\text{--}2750\text{ см}^{-1}$, а дополнительные полосы поглощения не искажают полос основного действующего вещества и не мешают определению. Изменение интенсивности и небольшие колебания в изменении длин волн пиков действующих веществ может указывать на то, что присутствуют неспецифические взаимодействия (дисперсионные, ван-дер-ваальсовы) [199].

Исходя из всех полученных результатов, установлено, что оптимальной для получения ТД является следующая технология:

- использование в качестве полимера–носителя –ПЭГ-1500 и ПЭГ-6000;
- соотношение ЛС: полимер 1:1 по массе;
- получение ТД методом совместного плавления [199].

6.2.3 Разработка технологии капсулированной лекарственной формы, содержащей твердые дисперсии циннаризина

В полученном грануляте ЛС циннаризин использовался в количестве 0,025 г в расчете на ТД и на одну ЛФ. Данная дозировка существует в ЛП различных производителей: Циннаризин (Болгария), Циннаризин Авексима, (Россия). Выбор в качестве полимера ПЭГ-1500 в соотношении 1:1 в ТД циннаризин:ПЭГ был проведен и подтвержден на этапе изучения растворимости циннаризина из ТД в п.6.2.1.

Подбор ВВ осуществлялся на основании придания грануляту и капсулам требуемых технологических характеристик с учетом способа получения гранулята:

- ✓ Наполнители: лактоза, МКЦ 101.
- ✓ Дезинтегранты – крахмал – 1500.
- ✓ Связующие вещества – коллидон 90F (BASF), 2% раствор ТД (винпоцетин: ПЭГ-1500).
- ✓ Антифрикционные вещества – магния стеарат, аэросил.

Для приготовления гранулирующей жидкости в спирте этиловом на кипящей водяной бане растворяли циннаризин и ПЭГ в соотношении 1:1 (по массе) и получали раствор с концентрацией ЛС – 120 г/л. Проводили гранулирование порошков ВВ полученным спиртовым раствором, нагретым на кипящей водяной бане, исходя из расчёта: $(0,5 \pm 0,1)$ мл гранулирующего раствора на 1 г гранулируемого порошка. Опудривание гранулята винпоцетина проводили путем добавления антифрикционных веществ – порошка магния стеарата в количестве 1% от жидкого гранулята и порошка аэросила в количестве 5% от жидкого гранулята. Показатели качества гранулята представлены в таблице 94.

Таблица 94 – Показатели качества гранулята циннаризина

Показатели качества	Разработанный состав
Внешний вид	Смесь гранул белого цвета с желтоватым оттенком
Подлинность	УФ–спектр раствора в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной в области от 190 до 380 нм имеет максимум поглощения при 252 ± 2 нм
Содержание циннаризина в грануляте ($m_{\text{ср}} \pm \Delta m$, $n=5$), (г)	$0,025 \pm 0,005$
Насыпная масса ($X_{\text{ср}} \pm \Delta X$, $n=5$), (г/см ³) до утряски	$0,456 \pm 0,019$
Насыпная масса ($X_{\text{ср}} \pm \Delta X$, $n=5$), (г/см ³) после утряски, (г/см ³)	$0,489 \pm 0,018$
Сыпучесть ($X_{\text{ср}} \pm \Delta X$, $n=6$), (г/с)	$7,880 \pm 0,450$
Угол естественного откоса ($X_{\text{ср}} \pm \Delta X$, $n=6$), (°)	$28,00 \pm 1,00$
Остаточная влажность ($X_{\text{ср}} \pm \Delta X$, $n=5$), (%)	$3,15 \pm 0,22$

Фракционный состав гранулята циннаризина представлен в таблице 95.

Таблица 95 – Фракционный состав гранулята циннаризина

Размер (p) частиц, мм						
более 2,0	1-2	0,5-1	0,3-0,5	0,2-0,3	0,1-0,2	менее 0,1
Содержание фракции (%), $n=6$; $X_{\text{ср}} \pm \Delta X$						
$1,80 \pm 0,02$	$2,61 \pm 0,11$	$15,34 \pm 0,32$	$21,44 \pm 0,53$	$18,70 \pm 0,58$	$16,73 \pm 0,12$	$25,18 \pm 0,61$

Из данных, представленных в таблицах 94 и 95, полученный гранулят обладает оптимальными технологическими свойствами (содержание фракции гранулята менее 0,1 мм $25,18 \pm 0,61\%$, угол естественного откоса в пределах $25-30^\circ$) для получения модельных капсулированных ЛФ.

Технологический процесс состоит из следующих стадий: изготовление ТД, гранулирование, наполнение капсул, фасовка, упаковка, оформление готовой продукции (маркировка) и оценка качества ЛФ (рисунок 108).

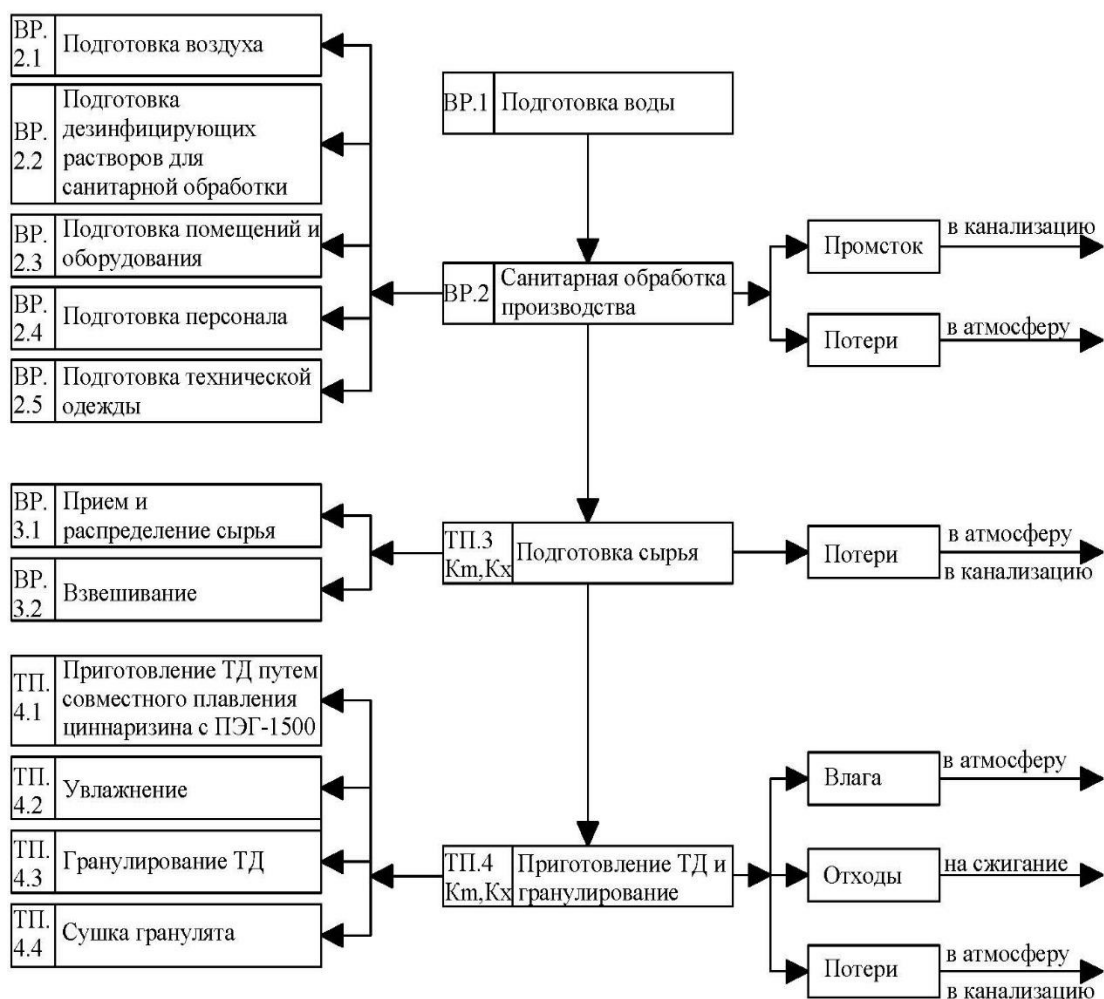


Рисунок 108 – Технологическая схема производства ТД циннаризина

Спецификация капсул циннаризина представлен в таблице 96.

Изучение стабильности в условиях долгосрочного хранения проводили в соответствии с ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств». Образцы капсул с ТД циннаризина хранили в банках пластиковых с навинчивающимися крышками температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности $60 \pm 5\%$. Анализ образцов проводили каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года, а затем через год.

Таблица 96 – Спецификация капсул циннаризина

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный	Твердые желатиновые непрозрачные капсулы белого цвета, содержащие гранулы белого цвета с желтоватым оттенком; размер капсулы № 2.
Подлинность	А) УФ-спектрофотометрия	Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора СО в области длин волн от 220 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.
Растворение	ГФ XIV ОФС.1.4.2.0014.15	За 45 мин не менее 75%
Распадаемость	ГФ XIV ОФС.1.4.2.0013.15	Не более 30 мин
Средняя масса и однородность массы	ГФ XIV ОФС.1.4.2.0009.15	0,18-0,22 г
Микробиологическая чистота	ГФ XIV ОФС.1.2.4.0002.18	Категория 3А
Однородность дозирования	ГФ XIV ОФС.1.4.2.0008.18	0,18-0,22 г
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	0,0237-0,00262 г
Упаковка	По 30 капсул в банках пластиковых с навинчивающимися крышками. 1 банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.	
Срок годности	2 года	

Анализ полученных результатов в процессе хранения капсул подтвердил, что такие показатели, как внешний вид, средняя масса, распадаемость, подлинность и количественное содержание циннаризина находятся в пределах допустимых значений для капсулированных ЛФ.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 6

1. Изучен процесс высвобождения винпоцетина из полимеров в воду методом МД. Установлено, что при рН 6,8 ПЭГ-1500 способствует солубилизации винпоцетина и существенно повышает его растворимость в воде. При рН 2,0 винпоцетин высвобождается в воду более эффективно, по сравнению с рН 6,8. При рН 2,0 различие между эффективностью солубилизации винпоцетина ПЭГ при соотношениях 1:2 и 1:5 есть, но не столь значительное, как при рН 6,8. ПЭГ-6000 является более эффективным солубилизатором винпоцетина по сравнению с ПЭГ-4000. Эффективность высвобождения винпоцетина из β -циклодекстрина значительно ниже по сравнению с ПЭГ и ПВП. Эффективность высвобождения винпоцетина при рН 2,0 выше для всех исследуемых носителей по сравнению с высвобождением в нейтральной среде.
2. Проведён выбор подходящих носителей (ПЭГ, ПВП, β -циклодекстрин) и способов получения ТД винпоцетина, циннаризина (метод совместного плавления и удаления растворителя). Обоснована и экспериментально разработана технология получения ТД винпоцетина, циннаризина, используемых далее в разработке твердых ЛФ. Определено оптимальное для повышения растворимости и скорости растворения ФС соотношение компонентов ТД (винпоцетин:ПЭГ-1500; винпоцетин: β -циклодекстрина) – 1:1, циннаризина соотношение компонентов ТД (циннаризин:ПЭГ-1500; циннаризин:ПЭГ-6000) – 1:1. Признано перспективным получение ТД методом «совместного плавления».
3. Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ТД с заданными биофармацевтическими характеристиками: средняя доля молекул ЛС, не связанных с носителем, % [5-16]: за 45 мин количество высвободившегося ЛС не менее 75 %.
4. Проведён анализ структуры полученных ТД и взаимодействий между ЛС и полимерами с помощью физико–химических методов исследования: РЭМ, рентгенографического анализа, ИК–спектроскопии, ДСК. Обнаружены различия в структуре ЛС, полимеров и ТД на их основе.

5. На основании изучения технологических, биофармацевтических характеристик составов, содержащих ТД винпоцетина, циннаризина, обоснован подход к разработке технологии твердых ЛФ – капсул, получаемых с применением ТД винпоцетина, циннаризина в качестве эквивалента субстанций с улучшенными биофармацевтическими характеристиками. Показана производственная значимость и возможность внедрения предложенных технологий.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании сформулированных методологических подходов проведен выбор направления разработки инновационных ЛФ с учетом биофармацевтических характеристик ЛС. Обоснована номенклатура объектов исследования по принадлежности к БКС (АФМК, винпоцетин, циннаризин).

2. Предложена методологическая схема проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке липосом, микрокапсул, наночастиц на основе пористого кремния, ТД. Предложенная методология изучения микрокапсул, наночастиц, ТД при учете взаимного влияния уровней детализации позволяет проводить прогнозирование результатов исследований в целом и фрагментарно, что обусловлено и подтверждено структурой самой модели.

3. Проведено компьютерное моделирование процессов высвобождения ЛС из микрокапсул, наночастиц, ТД. Установлены значения основных параметров для получения систем с заданными биофармацевтическими характеристиками ЛС.

4. Предложен подход к разработке состава и технологии создания АФМК, капсул пролонгированного действия; винпоцетина, капсул пролонгированного действия; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы; винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы; винпоцетина липосомального, циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

5. Показана возможность и установлен механизм сорбции винпоцетина и циннаризина на поверхность por-Si мезопористого кремния. Полученные системы доставки обладают *in vitro* пролонгированным действием.

6. Разработаны подходы к оценке соответствия результатов компьютерного моделирования и исследования биофармацевтических характеристик ЛС. Предлагаемый алгоритм совершенствования разработки ЛП и предлагаемые нами новые подходы в разработке ЛП могут быть применены или взяты за основу в разработке ЛП различного фармакологического действия.

7. Проведена оценка соответствия результатов компьютерного моделирования и биофармацевтических характеристик при фармацевтической

разработке ЛС объектов исследования, дифференцированных по БКС. Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ЛС с заданными биофармацевтическими характеристиками: микрокапсулы: средняя доля молекул ЛС, не связанных с полимером, % [1,5-14]: за 3 ч количество высвободившегося ЛС более 75% (I класс БКС); микрокапсулы: энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль [-650:-450]: за 3 ч количество высвободившегося ЛС более 75%; наночастицы: энергия Гиббса десорбции, кДж/моль [73 - 275]: количество высвободившегося ЛС более 80% за 8 ч; ТД: средняя доля молекул ЛС, не связанных с носителем, % [5-16]: количество высвободившегося ЛС не менее 75 % 45 мин (IV класс БКС).

8. По результатам комплексных фармако-технологических исследований разработаны проекты НД. Утверждены акты технологической апробации, ЛР и ОПР на производство на базе ОАО НПК «ЭСКОМ», ЦКН (НОЦ) РУДН, ООО БТБ "Петрокемикалс", АО «Институт фармацевтических технологий»: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г, циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,025 г, винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г, аминофенилмасляной кислоты, капсул пролонгированного действия 0,25 г, винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Предложенная методология дизайна фармацевтической разработки может быть использована при разработке составов и технологий ЛФ инновационных ЛФ ФС, дифференцированных по БКС по характеру высвобождения. Результаты фармацевтической разработки микрокапсул винпоцетина, АФМК, ТД циннаризина, винпоцетина станут основой для изучения таблеток и других ЛФ (липосомальных дисперсий, микросфер и других).

Предложенная методологическая схема проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке липосом, микрокапсул, наночастиц на основе пористого кремния, ТД позволит проводить прогнозирование результатов исследований в целом и фрагментарно, что обусловлено и подтверждено структурой самой модели. Разработанный алгоритм совершенствования разработки ЛП и предлагаемые нами новые подходы в разработке ЛП могут быть применены или взяты за основу в разработке ЛП различного фармакологического действия.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность:

научному консультанту А.И. Сливкину, за оказанную поддержку и ценные советы;

сотрудникам кафедры физики твердого тела и наноструктур и центра коллективного пользования научным оборудованием ВГУ А.С. Леньшину, П.В. Середину, Д.А. Минакову, М.В. Гречкиной, Б.Л. Агапову, А.Н. Лукину за консультации и помощь в проведении физико-химических исследований;

сотрудникам кафедры фармакологии и клинической фармакологии ВГУ В.А. Николаевскому, Е.Н. Музалевской, за помощь в проведении исследований по определению фармакологической активности;

сотрудникам Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России А.А. Глушко, С.П. Сенченко за консультации и помощь в проведении компьютерного моделирования, КЭ;

сотруднику центра коллективного пользования научным оборудованием Воронежского государственного института высоких технологий И.А. Саранов; за помощь в проведении ДСК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Na–КМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы

АК – альгиновая кислота

АН – альгинат натрия

АСМ – атомно–силовая микроскопия

АХМ – альгинат-хитозановые микрокапсулы

БАВ – биологически активных веществ

БКС – биофармацевтическая классификационная система

ВВР – время выполнения решения задачи

ВНР – время нахождения решения

ВРЗ – вероятность решения задачи

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГАМК – гамма–аминомасляная кислота

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КП – криопротектор

КЭ – капиллярный электрофорез

ЛП – лекарственный препарат

ЛР – лабораторные регламенты

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

МД – молекулярная динамика

НП – ноотропные препараты

ОПР – опытно-промышленные регламенты

ОСМК – объемная скорость мозгового кровотока

ПАВ – поверхностно–активные вещества

ПВП – поливинилпирролидон

ПВС – поливиниловый спирт

ПЭГ – полиэтиленгликоль

ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия

PCO – рабочий стандартный образец
РЭМ – растровая электронная микроскопия
СЛ – соевый лецитин
СО – стандартный образец
ТГ – термограмма
ТД – твердые дисперсии
УЗ – ультразвук
ФИ – фосфатидилинозит
ФЛ– фосфолипиды
ФС – фармацевтическая субстанция
Фс – фемтосекунды
ФХ – фосфатидилхолин
ФЭА – фосфатидилэтаноламин
ЦМ – цитоплазматическая мембрана
ЦНС – центральная нервная система
ЭВДВВ – энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия
ЭОП – электроосмотический поток
ЭФГ – электрофореграмма
ЭЦ – этилцеллюлоза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. In silico и in vivo исследование влияния производных хромон–3–альдегида на активность и продукцию цитохром с–оксидазы с целью коррекции ишемических состояний / В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян, А.А. Глушко и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26. – № 3. – С. 99–102.
2. Автина, Н.В. Разработка детской ЛФ на основе микрокапсул с метронидазолом / Н.В. Автина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4 (99). Вып. 13. – С. 170–176.
3. Автина, Н.В. Разработка состава и технологии микрокапсул с экстрактом черемухи поздней / Н.В. Автина // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – Режим доступа: www.science-education.ru/104-6650 (дата обращения: 21.09.2022).
4. Адамсон, А. Физическая химия поверхностей / А. Адамсон. – М.: Мир. – 1979. – 564 с.
5. Антонова, А.С. Влияние анионного полиэлектролита на устойчивость эмульсии при микрокапсулировании БАВ / А.С. Антонова, Ю.В. Носкова // Молодые учёные – развитию Национальной технологической инициативы. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 67-69.
6. Арльт, А.В. Влияние диована на динамику изменения ОСМК, системного артериального давления и сопротивления сосудов мозга в норме / А.В. Арльт, М.Н. Ивашев, И.А. Савенко // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 3. – С. 27–27; URL: <http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=3470> (дата обращения: 20.05.2022).
7. Арчинова, Т.Ю. Изучение состава и анализ яичного лецитина химическими и физико–химическими методами / Т.Ю. Арчинова, Т.Ю. Манджиголадзе // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=9130> (дата обращения: 20.09.2022).

8. Багандалиева, С.М. Средства, применяемые при нарушениях кровообращения мозга / С.М. Багандалиева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №1. – С. 82.
9. Бадалян, О.Л. Возможности применения комбинации пирацетам + циннаризин в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения / О. Л. Бадалян // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15. – № 24. – С.1805–1808.
10. Балабушевич, Н.Г. Включение белков в полиэлектролитные микрокапсулы из декстран сульфата, протамина и меламинаформальдегида / Н.Г. Балабушевич, Н.И. Ларионова, Г.Б. Сухоруков // Вестник Московского университета. – 2002. – Т. 43. – № 6. – С. 374–377.
11. Беликов, В.Г. Фотометрическая методика определения γ -амино- β – фенилмасляной кислоты в субстанции салифена / В.Г. Беликов, М.В. Ларский // Курский научно–практический вестник "Человек и его здоровье". – 2008. – № 2. – С. 130–134.
12. Биофармацевтическая классификационная система жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств / Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко, И.Е. Шохин [и др.] / Фармация. – 2011. – № 5. – С. 3–11.
13. Биофармацевтические характеристики некоторых лекарственных микрокапсулированных форм / Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова, А.В. Майорова, К.Н. Корянова // В сборнике: Актуальные вопросы современной фармацевтической технологии. Материалы Всероссийской научно–практической конференции с международным участием. Пятигорск, 2016. – С. 119–124.
14. Бирам, Д.А. Фармацевтическая нанотехнология как ключевой фактор экономического развития / Д.А. Бирам, Д.К. Смагулова, Б. Кенич // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – Т.12. – № 3. – С. 98–101.
15. Блынская, Е.В. Разработка методологических подходов к созданию пероральных лекарственных форм инновационных препаратов / Е.В. Блынская: дис. ... докт. фарм. наук, по спец. 14.04.01 – технология получения лекарств, М. 2018. – 422 с.

16. Бондарев, А.В. Использование сорбционных процессов в технологии систем доставки лекарственных веществ / А.В. Бондарев, Е.Т. Жилиякова // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. – №1. – С. 4–12.
17. Боровский, Б.В. Валидационная оценка спектрофотометрической методики количественного определения АФМК в таблетках по реакции с нингидрином / Б.В. Боровский // Научное обозрение. – 2013. – № 4. – С. 222–225.
18. Бородин, Ю.И. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения / Ю.И. Бородин, В.И. Коненков, В.Н. Пармон // Успехи современной биологии. – 2014 – Т. 134. – №3. – С. 236–248.
19. Бородина, Т.Н. Включение экстрактов лекарственных растений в биodeградируемые микрокапсулы / Т.Н. Бородина, Л.Д. Румш // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53. – № 6. – С. 662–671.
20. Бородкина, Л.Е. Влияние фенибута на межполушарное взаимодействие мозга крыс / Л.Е. Бородкина, Г.М. Молодавкин, И.Н. Тюренок // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – № 1. – С. 57–59.
21. Бродская, Е.Н. Компьютерное моделирование мицеллярных систем / Е.Н. Бродская // Коллоидный журнал. – 2012. – Т. 74. – №2. – С. 167–186.
22. Бродская, Е.Н. Молекулярное моделирование двойного слоя мицелл / Е.Н. Бродская, О.В. Семашко, Г.В. Муджикова // Коллоидный журнал. – 2012. – Т. 74. – №2. – С. 132–136.
23. Бу, Лугэнь Разработка лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола / Лугэнь Бу: дис. ... канд. фарм. наук, по спец. 14.04.01 – технология получения лекарств, М. 2022. – 138 с.
24. Бурчинский, С.Г. Комбинированные нейротропные средства и проблема оптимизации фармакотерапии в неврологии / С.Г. Бурчинский // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2008. – Т. 108. – № 8. – С. 71–74.
25. Буслаев, П.И. Моделирование биологических мембран методом молекулярной динамики: использование метода главных компонент для анализа конформационных изменений молекул липидов / П.И. Буслаев, С.В. Грудинин. – Москва: МФТИ, 2014. – 97 с.

26. Варакин, Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения / Ю.Я. Варакин // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – № 2. – С. 4–10.
27. Вилесова, М.С. Разработка микрокапсулированных и гелеобразных продуктов и материалов для различных отраслей промышленности / М.С. Вилесова // Российский химический журнал. – 2001. – № 5–6. – С.125–135.
28. Влияние субстанции дигидрокверцетина на динамику мозгового кровотока и артериального давления у крыс / А.В. Арльт, М.Н. Ивашев, И.А. Савенко, К.Т. Сампиева // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=7153> (дата обращения: 30.09.2022).
29. Влияние АФМК на задержку дыхания, вызванную серотонином / И.А. Тараканов, Н.Н. Тарасова, Е.А. Белова, В.А. Сафонов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69. – № 1. – С. 28–32.
30. Влияние получения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном на оптические свойства растворов нифедипина / В.В. Грих, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая [и др.] // II Международная научная конференция «Science: discoveries and progress», сб. материалов. – Карловы Вары – Москва, 2017. – С. 473 – 475.
31. Влияние твердых дисперсий на растворимость лекарственных веществ / В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, И.И.(мл.) Краснюк, Ю.В. Сковпень // Фармация. – 2004. – №1. – С. 17–21.
32. Влияние фенибута на память и поведение крыс различных возрастных групп, подвергшихся 7–дневному комбинированному стрессорному воздействию / Е.В. Волотова, Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – Т.49. – № 1. – С. 23–25.
33. Влияние фенибута на содержание моноаминов и их метаболитов, а также нейротрансмиттерных аминокислот в структурах мозга крыс / Л.Е. Бородкина, В.С. Кудрин, П.М. Клодт [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – № 1. – С. 60–63.
34. Возможности коррекции сосудистых когнитивных нарушений препаратами комбинированного ноотропного и вазоактивного действия /Е.Л. Товажнянская, Е.Т.

Соловьева, И.А. Лапшина, В.А. Ярош // Международный неврологический журнал. – 2017. – Т. 88. – № 2. – С. 33-37.

35. Воробьев, А.Н. Использование метода ВЭЖХ для количественного определения циннаризина и кислоты янтарной при совместном присутствии / А.Н. Воробьев, А.Ю. Петров // Курский научно–практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – №2. – С.131–134.

36. Воронков, А.В. Новая математическая модель для прогнозирования эндотелиопротекторной активности веществ на основе молекулярного докинга / А.В. Воронков, А.А. Глушко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 3. – С. 42–47.

37. Гаврилин, М.В. Использование метода капиллярного электрофореза для изучения фармакокинетики лизиноприла / М.В. Гаврилин, С.П. Сенченко, М.В. Ларский // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 4. – С. 9–12.

38. Гирилюк, Т.Н. Коррекционно–развивающая работа по преодолению задержки речевого развития у детей раннего возраста с легкой степенью псевдобульбарной дизартрии / Т.Н. Гирилюк // Известия Уральского отделения РАО. – 2007. – Т.7. – № 3. – С. 44–52.

39. Глушко, А.А. Новая методика математического моделирования процесса жидкостной экстракции на основе молекулярной динамики / А.А. Глушко, С.В. Халилова // В сборнике: Беликовские чтения материалы IV Всероссийской научно–практической конференции. Пятигорск. – 2015. – С. 60–62.

40. ГОСТ 25142–82. Шероховатость поверхности. Термины и определения. Москва, Государственный комитет СССР по стандартам. 1982, 22 с.

41. ГОСТ 4919.2–77 Реактивы и особо чистые вещества. Методы приготовления растворов индикаторов и буферных растворов. – М.: Стандартиформ, 2010. – 34 с.

42. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 14–е изд. Режим доступа <http://femb.ru/feml>.

43. Грехнёва, Е.В. Особенности микрокапсулирования некоторых лекаcрвтенных препаратов в АН / Е.В. Грехнёва, Т.Н. Кудрявцева // Auditorium. – 2014. – Т. 3. – № 3. – С. 12–16.
44. Грехнёва, Е.В. Особенности микрокапсулирования окситетрациклина и цефтриаксона в двойные оболочки / Е.В. Грехнёва, В.В. Власова// AUDITORIUM. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С.19-23.
45. Дамулин, И.В. Легкие когнитивные нарушения / И.В. Дамулин // Consilium medicum. – 2004. – Т.6. – № 2. – С. 149–153.
46. Демина, Н.Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы / Н.Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №2. – С. 56-60.
47. Демина, Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств / Н.Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – Т.2. – № 1. – С. 8–13.
48. Дифференциальная сканирующая калориметрия в исследовании твердых дисперсий винпоцетина / Ю.А. Полковникова, В.Ю. Мещерякова, В.М. Беликова, К.Н. Корянова // В сборнике: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. – Пятигорск, 2019. – С. 210-215.
49. Изучение взаимодействия производных 4-оксопиримидина с активным центром циклооксигеназы–2 методом молекулярной динамики / Т.А. Гендугов, Л.И. Щербакова, А.А. Глушко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–2; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22796> (дата обращения: 15.05.2022).
50. Изучение процесса осаждения и высвобождения винпоцетина из системы адресной доставки лекарственного вещества на основе наночастиц пористого кремния / Ю.А. Полковникова, А. С. Леньшин, П.В. Середин [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 3. – С. 123–126.

51. Изучение растворимости кетопрофена из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном / А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2019. – Т. 60. – № 2. – С. 124–131.
52. Изучение твердых дисперсий индометацина методом рентгенофазового анализа // Т.М. Кошелева, И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая [и др.] // Материалы XIX международного конгресса “Здоровье и образование в XXI веке”. – 2017. – Т. 19. – №12. – С. 157–158.
53. Илькевич, Е.В. Разработка состава, технологии и стандартизация суспензии пироксикама / Е.В. Илькевич: дис. ... канд. фарм. наук, по спец. 14.04.01 – технология получения лекарств, Пятигорск. 2021. – 169 с.
54. Иммунорегуляторное действие АФМК в условиях липополисахарид–индуцированного иммунного стресса / М.А. Самоструева, И.Н. Тюренков, Д.Л. Теплый [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73. – № 5. – С. 30–32.
55. Ипатова, О.М. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения / О.М. Ипатова, Т.И. Торховская, Н.В. Медведева // Биомедицинская химия. – 2010. – № 1. – С. 101 – 119.
56. Исследование влияния раствора винпоцетина и суспензии из микрокапсул с винпоцетином на динамику изменения ОСМК в норме у лабораторных животных / Э.Ф. Степанова, Ю.А. Полковникова, К.О. Ганзюк, А.В. Арлыт // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 16. – № 22–2. – С. 32–34.
57. Исследование ноотропной и анксиолитической активности микрокапсулированной формы фенибута / Ю.А. Полковникова, Е.Н. Музалевская, В.А. Николаевский [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – №2. – С. 298 – 305.
58. Исследования по разработке наночастиц с нейротропными лекарственными средствами на основе пористого кремния / Ю.А. Полковникова, А.С. Леньшин, П.В.

Середин, Д.А. Минаков // Неорганические материалы. – 2017. – Т 53. – № 5. – С. 479–485.

59. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 10. – № 25. – С. 1170–1174.

60. Камчатнов, П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения и возможности их фармакологической коррекции /П.Р. Камчатнов, Г.С. Сальникова, Н.А. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 6. – С. 72-75.

61. Коваленко, Г.А. Адсорбция и антифибринолитическая активность эpsilon-аминокапроновой кислоты на углеродсодержащих энтеросорбентах / Г.А. Коваленко, Е.В. Кузнецова, М.П. Ванина // Химико–фармацевтический журнал. – 1998. – Т. 32. – № 11. – С. 39–42.

62. Когнитивные расстройства у больных с артериальной гипертензией: ранняя диагностика, возможности оптимизации фармакотерапии / М.Н. Дадашева, Д.С. Касаткин, Т.И. Вишнякова [и др.] // Consilium medicum. – 2011. – Т.13. – № 9. – С.78–82.

63. Комарова, Н.В. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза "КАПЕЛЬ" / Н.В. Комарова, Я.С. Каменцев. – СПб: Веда, 2006. – 212 с.

64. Компьютерное моделирование как один из современных методов прогнозирования в фармацевтической технологии / С.О. Лосенкова, А.В. Погребняк, Ю.А. Морозов, Э.Ф. Степанова // Фармация и фармакология. – 2014. – Т.7. – № 6. – С. 105–113.

65. Коненков, В.И. Анти-VEGF препараты в лечении диабетического макулярного отёка / В.И. Коненков, В.В. Климонтов, В.В. Черных // Сахарный диабет. – 2013. – №4. – С. 78–84.

66. Копытина, Н.А. / Получение и исследование адсорбентов на основе ультрадисперсного диоксида кремния и β -циклодекстрина / Н.А. Копытина, К.А. Копытин, М.Ю. Парийчук // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2019.

– Т. 19. – № 6. – С. 636–644.

67. Косарев, В.В. Фармакотерапия дисциркуляторной энцефалопатии: в фокусе – ноотропы / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Медицинский совет. – 2012. – № 3. – С. 56.

68. Котковский, Г.Е. Фотофизические свойства пористого кремния и его применение в технике и биомедицине / Г.Е. Котковский, Ю.А. Кузищин, И.Л. Мартынов // Ядерная физика и инжиниринг. – 2013. – Т.4. – №2. – С. 174–192.

69. Краснюк, И.И. Влияние твердых дисперсий на растворимость антибиотиков / И.И. Краснюк // Химико–фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – № 4. – С. 48–50.

70. Крикова, А.В. Технология приготовления таблеток с микрокапсулами диосмина / А.В. Крикова, Э.Ф. Степанова // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII. – № 2. – С. 144–145.

71. Кролевец, А.А. Применение нано– и микрокапсулирования в фармацевтике и пищевой промышленности. Часть 2. Характеристика инкапсулирования / А.А. Кролевец, Ю.А. Тырсин, Е.Е. Быковская // Вестник Российской академии наук. – 2013. – №1. – С. 77–84.

72. Крылов, Н.Н. Валидационная оценка методики определения глицина и кислоты янтарной в таблетках ноотропного действия методом капиллярного электрофореза / Н.Н. Крылов, С.П. Сенченко, Е.В. Компанцева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–2.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22761> (дата обращения: 05.05.2022).

73. Кузнецова, Л.С. Описание механизма адсорбции действующих веществ прополиса на поверхности кристаллов цинка оксида и талька / Л.С. Кузнецова, Ю.И. Кривко, А.В. Погребняк // В сборнике: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции сборник научных трудов. Пятигорск, 2006. – С. 110–112.

74. Кузьмин, А.Г. Анти–VEGF препараты для лечения диабетической ретинопатии / А.Г. Кузьмин, Д.В. Липатов, О.М. Смирнова // Офтальмохирургия. – 2009. – №3. – С. 11–14.

75. Куркин, В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин // Самара: ООО «Офорт» СамГМУ. 2004. – 1180 с.
76. Лазовская, О.И. Разработка и валидация методики спектрофлуориметрического определения фенибута в таблетированных лекарственных средствах / О.И. Лазовская, В.Н. Леонтьев, Е.В. Литвинова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – Т.21. – № 4. – С. 104-107.
77. Леньшин, А.С. Десорбция винпоцетина с поверхности частиц кремния и диоксида кремния / А.С. Леньшин, Ю.А. Полковникова, П.В. Середин // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 7 Всерос. с междунар. участием науч. – метод. конф. «Фармообразование-2018». – Воронеж, 2018. – С. 493-496.
78. Леньшин, А.С. Исследование удельной поверхности перспективных пористых материалов и наноструктур методом тепловой десорбции / А.С. Леньшин, Е.В. Мараева // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». – 2011. – № 6. – С. 9–16.
79. Леньшин, А.С. Формирование и функциональные свойства наноструктур на основе пористого кремния / А.С. Леньшин: дис. ... докт. ф.-м. наук, по спец. 01.04.10 – физика полупроводников, Воронеж. 2020. – 382 с.
80. Малинкин, А.Д. Применение капиллярного зонального электрофореза для определения катионов калия, кальция, натрия и магния в растворах для инфузий / А.Д. Малинкин // Вестник Воронежского государственного университета. Серия Химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 1. – С. 186–189.
81. Мансурова, Р.Г. Изолирование и идентификация циннаризина в биологических объектах / Р.Г. Мансурова, С.Л. Шашин // Материалы. VI Всеросс. съезда судебных медиков. – М.–Тюмень, 2005. – Режим доступа: <http://www.forens-med.ru/book.php?id=3279>.
82. Меньшутина, Н.В. Технологии инкапсуляции / Н.В. Меньшутина // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – № 3. – С. 44–47.

83. Методы и достижения компьютерного моделирования клетки / А.С. Чиряпкин, А.А. Глушко, В.С. Чиряпкин, Т.А. Гендугов // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5. – № 5. – С. 128–135.
84. Механохимическое получение и свойства твердых дисперсий, образующих водорастворимые супрамолекулярные системы / А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Ю.С. Чистяченко, С.С. Халиков// Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1–3. – С. 741–749.
85. Микро– и наночастицы из альгината и хитозана для трансмукозальной доставки белка / Е.А. Киржанова, М.А. Печенкин, Н.Б. Демина, Н. Г. Балабушевич // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2016. – Т. 57. – № 2. – С. 103–111.
86. Микрокапсулирование 4–карбоксиякридона в водорастворимые полимеры / Ю.Д. Маркович, Е.В. Грехнёва, Т. Н.Кудрявцева [и др.] // Ученые записки. – 2013. – Т. 2. – № 3. – С.4–7.
87. Микрокапсулирование биологически активных веществ методом двойных эмульсий// Д.Е. Кудасова, Б.Ж. Муталиева, А.А. Сапарбекова, Ж.Р. Елеманова // Современные научные исследования и разработки. – 2018. – Т. 26. – № 9. – С. 188–191.
88. Микрокапсулирование пепсина и оценка его протеолитических свойств / Л.С. Кудряшок, С.Л. Тихонов, Н.В. Тихонова, А.В. Дьячкова //Вестник ВСГУТУ. – 2019. – Т. 74. – № 3. – С. 35–41.
89. Микрокапсулы: перспективы использования в современной фармацевтической практике / Э.Ф. Степанова, М.Е. Ким, К.Б. Мурзагулова, С.Б. Евсеева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5.;URL: <http://www.science–education.ru/ru/article/view?id=14927> (дата обращения: 21.04.2022).
90. Минкин, В.И. Строение молекул / В.И. Минкин, Б.Я. Симкин, Р.М. Миняев. 1997. – Ростов–на–Дону, Феникс. – 560 с.
91. Многоцентровая программа по оценке эффективности и безопасности новой схемы терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью

/А.А. Скоромец, М.М. Танашян, Е.И. Чуканова, Е.И. Петрова // Ліки України. – 2010. – № 4. – С. 56–57.

92. Моделирование и анализ молекулярной динамики систем «кремний–растворитель–винпоцетин» и «диоксид кремния–растворитель–винпоцетин» / Ю.А. Полковникова, А.С. Леньшин, А.А. Глушко, О.М. Хишова // Разработка и регистрация. – 2017. – Т.21. – № 4. – С. 32–37.

93. Моделирование молекулярной динамики системы «желатин–винпоцетин» / Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин, К.Н. Корянова [и др.] // Биофармацевтический журнал. – 2018. – Т.10. – № 5. – С. 40–45.

94. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул с гидрофобной оболочкой / Ю.А. Полковникова, А.А. Глушко, И.Ю. Михайловская, Ё.С. Кариева // Фармация и фармакология. – 2017. – Т.4. – №5. – С. 344–367.

95. Модификации аддитивных технологий для получения лекарственных форм / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.В. Тишков [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 13-21.

96. Модификация методики высокоэффективного жидкостного хроматографического определения винпоцетина и суммы флаваноидов экстракта гинкго с использованием объединенной схемы пробоподготовки / И.С. Ковалев, Н.В. Словеснова, А.Ю.Петров, В.А. Зырянов // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 29. – №4. – С. 185–190.

97. Молекулярное моделирование двойного слоя мицелл/ О.В. Семашко, С.В. Буров, Г.В. Муджикова, Е.Н. Бродская // Вестн. Казанского технологического университета. – 2010. – № 1. – С. 132–136.

98. Морфологические, технологические и биофармацевтические исследования альгинат-хитозановых микрокапсул с винпоцетином / Ю.А. Полковникова, Н.А. Северинова, К.Н. Корянова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. – № 5. – С. 279–290.

99. Муджикова, Г.В. Исследование механизма мицеллообразования в неполярных средах / Г.В. Муджикова, Е.Н. Бродская // Коллоидный журнал. – 2011. – Т. 73. – №5. – С. 672–679.

100. Мурашко, Н.К. Кавинтон: успешные результаты терапии хронической гипертонической энцефалопатии / Н.К. Мурашко // Аптека. – 2008. – Т. 628. – № 7. – С. 38–39.
101. Нанотехнологии в медицине и фармацевтике / А.И. Марахова, В.Ю. Жилкина, О.А. Сацкевич, Я.М. Станишевский // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. –Т.10. – № 1. – С. 72–78.
102. НД 42-9175-98 Винпоцетин
103. Невидимов, А.В. Изучение возможности формирования сферических обратных мицелл поверхностно–активным веществом цилиндрической формы в присутствии воды / А.В. Невидимов, В.Ф. Разумов // Прикладная математика и фундаментальная информатика. – 2016. – №3. – С. 101–107.
104. Невидимов, А.В. К вопросу о выборе оптимальной стратегии исследования обратных мицелл методом молекулярной динамики / А.В. Невидимов, В.Ф. Разумов // Коллоидный журнал. – 2013. – Т. 75. – №2. – С. 213–219.
105. Ноотропные препараты – нейропептиды в лечении неврологических расстройств у детей / О.В. Глоба, Л.М. Кузенкова, А.В. Горюнова, О.И. Маслова // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 4. – С. 51–52.
106. Общая характеристика, применение в медицине, методы качественного и количественного анализа циннаризина /М.В. Сорокоумова, В.А. Компанцев, Л.И. Щербакова [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – № 4. –137–140.
107. Овсянникова, Л.В. Повышение биодоступности нестероидного противовоспалительного средства методом твердых дисперсий / Л.В. Овсянникова: дис. ... канд. фарм. наук, по спец. 14.04.01 – технология получения лекарств, 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, М. 2017. – 154 с.
108. Оганесян, Э.Т. Использование квантово–химических параметров для прогнозирования антирадикальной активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. i. производные коричной кислоты, халкона и флаванона / Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин, А.А. Глушко // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. – № 1. – С. 53–66.

109. Онбыш, Т.Е. Изучение целесообразности совместного применения нейропротекторов с экстрактом гинкго билоба в условиях тотальной ишемии мозга / Т.Е. Онбыш, В.Е. Погорелый, Л.М. Макарова // Научное обозрение. – 2006. – № 3. – С. 35-36.
110. Оптические характеристики различных структур пористого кремния / А.С. Леньшин, В.М. Кашкаров, П.В. Середин [и др.] // Журнал технической физики. – 2014. – Т.84. – № 2. – С. 70–75.
111. Особенности влияния АФМК на параметры системного кровообращения и формирование механизмов поддержания АД / В.А. Лиходеева, А.А. Спасов, В.Б. Мандриков [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – Т.60. – № 4. – С. 28–31.
112. Отеллин, В.А. Влияние АФМК на количество гамкергических нейронов в неокортексе у крыс в ювенильном и препубертатном периодах после острой гипоксии в перинатальный период / В.А. Отеллин, Л.И. Хожай, И.Н. Тюренков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. – № 2. – С. 3–7.
113. Оценка влияния фенибута на проявления экспериментальной преэклампсии у самок крыс, локомоторную, ориентировочно–исследовательскую активность и когнитивные функции у потомства / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова, В.И. Карамышева [и др.] // Open Scientific Bulletin. – 2014. – № 3. – С. 2.
114. Оценка эффективности метода двойного эмульгирования при получении микросфер налтрексона на основе сополимера молочной и гликолевой кислот / Е.А. Петрова, С.А. Кедик, К.В. Алексеев [и др.] // Вестник МИТХТ. – 2013. – Т. 8. – № 2. – С. 58–63.
115. Перспективы применения твёрдых дисперсий метилурацила в медицине и фармации / В.В. Грих, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк [и др.] // Фармация. – 2016. – № 5. – С. 9 – 13.
116. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации. / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк [и др.] // Фармация. – 2016. – Т. 63. – №6. – С. 7–11.
117. Петров, В.И. Основы фармакотерапии и клинической фармакологии / В.И.

- Петров, Л.М. Гаевая, М.Д. Гаевый // Ростов–на–Дону: Феникс, 2010. – 800 с.
118. Писарев, Д.И. Разработка микрокапсул антиоксидантного действия / Д.И. Писарев, Н.В. Автина, О.О. Новиков // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т.18–3. – № 10. – С. 94–97.
119. Погребняк, А.В. Квантово–химическое моделирование процесса сорбции лекарственных веществ и иммобилизации фитокомпонентов в лекарственных формах / А.В. Погребняк, Э.Ф. Степанова // Химико–фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37. – № 7. – С. 36–40.
120. Погребняк, А.В. Комбинированный метод прогнозирования биологической активности на основе сравнительного анализа молекулярного поля и метода потенциальных функций (MSPACE) / А.В. Погребняк, А.А. Глушко // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50. – № S1. – С. 38–41.
121. Покровская, Т.М. Расчет возможного взаимного влияния компонентов в комбинированных таблетках противовоспалительного действия методами молекулярного моделирования и квантовой химии / Т.М. Покровская, А.В. Погребняк, Э.Ф. Степанова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – Т.106. – № 1. – С. 87–91.
122. Полковникова, Ю.А. Адсорбция винпоцетина на поверхности липосом, полученных из соевого лецитина / Ю.А. Полковникова // Химико–фармацевтический журнал. – 2021. – Т.55. – № 7. – С.39-42.
123. Полковникова, Ю.А. Валидация спектрофотометрической методики количественного определения винпоцетина в микрокапсулах / Ю.А. Полковникова, В.Ф. Дзюба, Н.П. Селина // Фармация. – 2015. – № 5. – С. 8–11.
124. Полковникова, Ю.А. Взаимодействие липосом с винпоцетином с плоской клеточной мембраной / Ю.А. Полковникова, К.Н. Корянова, А.И. Сливкин // Биофармацевтический журнал. – 2019. – Т.11. – № 4. – С. 47–53.
125. Полковникова, Ю.А. Влияние твердых дисперсий с ПЭГ-1500 на характер высвобождения винпоцетина / Ю.А. Полковникова, К.Н. Корянова, Е.С. Василевская //Биофармацевтический журнал. – 2019. – Т.11. – № 5. – С. 62–69.

126. Полковникова, Ю.А. Выбор пленкообразователей при микрокапсулировании винпоцетина / Ю.А. Полковникова, А.А. Глушко // Фармация и фармакология. – 2018. – Т.2. – № 6. – С. 197–210.
127. Полковникова, Ю.А. Высвобождение винпоцетина из микрокапсулированной формы / Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин // Химико–фармацевтический журнал. – 2016. – Т.50. – № 8. – С. 56– 58.
128. Полковникова, Ю.А. Высвобождение винпоцетина из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном / Ю.А. Полковникова // Биофармацевтический журнал. – 2021. – Т.13. – № 4. – С. 29-32.
129. Полковникова, Ю.А. Высвобождение фенибута из альгинат-хитозановых микрокапсул / Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 4. – С. 126-131.
130. Полковникова, Ю.А. Гидрофильная оболочка в технологии микрокапсулирования винпоцетина / Ю.А. Полковникова, К.Н. Корянова, А.А. Глушко // В сборнике: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции сборник научных трудов. Пятигорск, 2018. – С. 39–42.
131. Полковникова, Ю.А. Изучение возможности использования альгината натрия в микрокапсулировании винпоцетина/ Ю.А. Полковникова, А.А. Глушко // Науч. Ведомости Бел. ГУ. Сер.: Медицина, фармация. – 2017. – Т.40. – № 26. – С. 176–184.
132. Полковникова, Ю.А. Изучение особенностей поверхности альгинат-хитозановых микрокапсул с винпоцетином методом растровой электронной микроскопии / Полковникова Ю.А., Северинова Н.А. // Сборник материалов 91-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины». 18 апреля 2019. – Симферополь. – С. 444.
133. Полковникова, Ю.А. Изучение стабильности капсул с винпоцетином / Ю.А. Полковникова, В.Ф. Дзюба, У.А. Тульская // Вестник Воронежского

государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2015. – № 3. – С. 123–126.

134. Полковникова, Ю.А. Использование капиллярного электрофореза для количественного определения фенибута в микрокапсулах / Ю.А. Полковникова // Биофармацевтический журнал. – 2017. – Т. 9. – № 4. – С. 41–46.

135. Полковникова, Ю.А. Использование пористого кремния в качестве перспективного носителя лекарственных веществ / Ю.А. Полковникова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – № 4. – С. 124–129.

136. Полковникова, Ю.А. Исследование по разработке капсулированной лекарственных форм винпоцетина / Ю.А. Полковникова // Биофармацевтический журнал. – 2015. – Т. 7. – № 4. – С. 10–15.

137. Полковникова, Ю.А. Квантово–химическое моделирование десорбции винпоцетина с поверхности частиц кремния и диоксида кремния / Ю.А. Полковникова, А.С. Леньшин, А.И. Сливкин // Химико–фармацевтический журнал. – 2019. – Т.53. – № 2. – С.57–61.

138. Полковникова, Ю.А. Количественное определение фенибута в микрокапсулах / Ю.А. Полковникова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 7 Всерос. с междунар. участием науч. – метод. конф. «Фармобразование-2018». – Воронеж, 2018. – С. 561-563.

139. Полковникова, Ю.А. Математическое моделирование процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул методом молекулярной динамики / Ю.А. Полковникова, К.Н. Корянова, Е.С. Василевская // Биофармацевтический журнал. – 2018. – №3. – С. 34 – 40.

140. Полковникова, Ю.А. Моделирование образования липосом с винпоцетином из фосфолипидов соевого лецитина методом молекулярной динамики/ Ю.А. Полковникова //Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т.13. – № 3. – С. 42-46.

141. Полковникова, Ю.А. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул с оболочкой натрия альгинат/ Ю.А. Полковникова, В.М. Беликова, В.Ю. Мещерякова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 7 Всерос. с междунар. участием науч. – метод. конф. «Фармообразование-2018». – Воронеж, 2018. – С. 557-560.
142. Полковникова, Ю.А. Морфологические и технологические особенности микрокапсулированных форм фенибута / Ю.А. Полковникова, У.А. Тульская, Е.Е. Чупандина // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – № 3. – С. 110–113.
143. Полковникова, Ю.А. Нано– и микрочастицы лекарственных веществ нейротропного действия : монография / Ю.А. Полковникова; Воронежский государственный университет .– Воронеж : Издательский дом ВГУ. 2018. – 256 с.
144. Полковникова, Ю.А. Определение эффективности микрокапсулирования фенибута / Ю.А. Полковникова, К.Н. Корянова, У.А. Тульская // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства: Сб. тр. по итогам 7–ой Междунар. науч.–практич. конф., г. Белгород, 2018. –С. 66–68.
145. Полковникова, Ю.А. Оценка совместимости компонентов микрокапсулированного состава с использованием современных методов анализа / Ю.А. Полковникова, А.В. Прохорова, А.С. Леньшин //Экология, экономика, информатика. Сборник статей в 3–х томах –Ростов–на–Дону. Издательство Южного федерального университета. – 2015. – Т.1. – С. 227–231.
146. Полковникова, Ю.А. Разработка методики количественного определения фенибута в микрокапсулах / Ю.А. Полковникова, У.А. Тульская // В сборнике: Беликовские чтения материалы V Всероссийской научно–практической конференции. Пятигорск, 2017. – С. 66–68.
147. Полковникова, Ю.А. Разработка методов исследования винпоцетина в микрокапсулах / Ю.А. Полковникова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 4. – С. 75–78.

148. Полковникова, Ю.А. Разработка пролонгированной пероральной лекарственной формы для композиции винпоцетина с ретинола ацетатом/ Ю.А. Полковникова, К.О. Ганзюк // В сборнике: Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ. Материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции "Фармообразование-2010". – Воронеж, 2010. – С. 303–305.
149. Полковникова, Ю.А. Современные исследования в области микрокапсулирования (обзор) / Ю.А. Полковникова, Н.А. Ковалева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т.10. – № 2. – С. 31-42.
150. Полковникова, Ю.А. Теоретическое обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия: монография / Ю.А. Полковникова; Издательство «Лань». Санкт-Петербург. – 2021. – 212 с.
151. Получение липосом из соевого лецитина / Л.А. Забодалова, В.А. Чернявский, Т.Н. Ищенко, Н.Н. Скворцова // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств». – 2011. – №2. – С. 75–81.
152. Получение микрокапсул на основе яблочного пектина и β -лактоглобулина, содержащих рифампицин / З.К. Мухидинов, А.С. Джонмуродов, Х. И. Тешаев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46. – № 5. – С. 46–49.
153. Получение микрокапсул противотуберкулезных препаратов на основе биополимеров и полиэлектролитов / Б.Х. Мусабаева, К.Б. Мурзагулова, М.Е. Ким [и др.] // Фармация и фармакология. – 2017. – Т. 5. – № 2. – С. 164-176.
154. Попков, В.А. Перспективы использования твердых дисперсий в разработке лекарственных форм лечебного и профилактического назначения / В.А. Попков, Ю.В. Сковпень, В.Ю. Решетняк // Вестник РАМН. – 2001. – №1. – С. 46 – 48.
155. Пористый кремний и его применение в биологии и медицине / О. И. Ксенофонтова, А.В. Васин, В.В. Егоров [и др.] // Журнал технической физики. – 2014. – Т. 84. – №1. – С. 67–78.
156. Постраш, Я.В. Микрокапсулирование в фармации – современное состояние и перспективы / Я.В. Постраш, О.М. Хишова // Вестник фармации. – 2010. – Т.48. – № 2– С. 4–7.

157. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ/ И. Д. Гулякин, Л. Л. Николаева, Е. В. Санарова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т.13. – № 3. – С. 101–108.
158. Прохорова, Л.В. Применение хроматографических методов (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ) в анализе фосфолипидов (обзор) / Л.В. Прохорова, В.В. Шемстова, Н.П. Антонова // Актуальные проблемы создания новых ЛП природного происхождения: материалы съезда 22–25 июня 2005 г. – СПб., 2005. – С. 549–556.
159. Путилина, М.В. Современные представления о ноотропных препаратах / М.В. Путилина // Лечащий врач: Журнал для практикующего врача. – 2006. – № 5. – С. 10–14.
160. Райков, А.В. Разработка технологии и состава иммунолипосомальной формы митоксантрона с гуманизированными моноклональными антителами к HER-2 антигену / А.О. Райков: дис. ... канд. фарм. наук, по спец. 14.04.01 – технология получения лекарств, М. 2016. – 145 с.
161. Разработка и валидация методики количественного определения фенибута в микрокапсулах// Ю.А. Полковникова, К.Н. Корянова, А.И. Сливкин [и др.] // Химико–фармацевтический журнал. – 2018. – Т.52. – № 9. – С. 56–60.
162. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро– и наночастиц / А.В. Соснов, Р.В. Иванов, К.В. Балакин [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 2. – С. 4–12.
163. Разработка хроматографического метода количественного определения фенибута в биологических пробах / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова, Л.А. Смирнова [и др.] // Химико–фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44. – № 12. – С. 53–56.
164. Распределенные вычислительные системы для моделирования белковых структур в фармации и медицине / А.С. Чиряпкин, А.А. Глушко, В.С. Чиряпкин, Т.А. Гендугов // Международный научно–исследовательский журнал. – 2019. – Т.83. – № 5–1. – С. 104–107.

165. Растровая электронная микроскопия для нанотехнологий. Методы и применение [Электронный ресурс] / под.ред. У.Жу, Ж.Л. Уанга –3–е изд. –М.: Лаборатория знаний, 2013. –582 с.
166. Ролдугин, В.И. Самоорганизация наночастиц на межфазных поверхностях / В.И. Ролдугин // Успехи химии. – 2004. – Т.73. – №2. – С. 123–156.
167. Сариев, А.К. Проблема повышения биодоступности лекарственных средств методами нанофармакологии: фармакокинетика липосомальных препаратов / А.К. Сариев, Д.А. Абаймов, Р.Д. Сейфулла // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 11. – С. 34 – 38.
168. Сенченко, С.П. Разработка методологических подходов к анализу ароматических кислот в условиях капиллярного зонного электрофореза / С.П. Сенченко, Е.В. Компанцева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20332> (дата обращения: 05.05.2022).
169. Сепп, В.В. Разработка, технологические, биофармацевтические и фармакологические исследования новых лекарственных форм нейропротекторного действия на модели фенибута и мефебута: автореферат дис. ... кандидата фармацевтических наук: 15.00.01, 14.00.25 / Сепп Владислав Валентинович. – Курск, 2007. – 23 с.
170. Сидоренко, О.Е. Моделирование полимерных цепей, пришитых к поверхности липосомы методом самосогласованного поля при условии низкой плотности пришивки / О.Е. Сидоренко, Г.В. Шаталов, А.С. Шестаков // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – №4. – С. 19–25.
171. Сикорская, А.С. Подбор оптимальных условий разделения фосфолипидных комплексов, полученных из семян подсолнечника / А.С. Сикорская, А.А. Назарова, В.Ф. Селеменев // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2009. – Т. 9. – № 2. – С. 215–220.
172. Скворцова, В.И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения / В.И. Скворцова // Consilium medicum. – 2005. – № 2. – С. 3–10.

173. Скрининговые исследования фармакологического действия циннаризина с кислотой янтарной / А.Н. Воробьев, Э.Ф. Степанова, В.Е. Погорелый, О.Н. Олейникова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI. – № 2. – С. 94–95.
174. Смулевич, А.Б. Клинико-эпидемиологическая программа «СИНТЕЗ»: распространенность и структура психических расстройств в общей медицине / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.А. Бескова // Психические расстройства в клинической практике/под ред. А.Б. Смулевича. М.: Медпресс-информ, – 2011. – С. 230-309.
175. Современные достижения компьютерного моделирования вирусных частиц / А.С. Чиряпкин, А.А. Глушко, В.С. Чиряпкин, Т.А. Гендугов // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5. – № 6. – С. 44–50.
176. Состав и реакционная способность нанопорошков пористого кремния / А.С. Леньшин, В.М. Кашкаров, Д.Л. Голощапов [и др.] // Неорганические материалы. – 2012. – Т.48. – №10. – С. 1091–1096.
177. Состояние и перспективы развития рынка лекарственных средств ноотропного действия / Н.И. Суслов, Ю.А. Музыра, Е.А. Краснов, Т.П. Новожеева // Фармация. – 2005. – № 3. – С. 15–17.
178. Спивак, Ю.М. Получение пористого кремния для применения в адресной доставке ликерств / Ю.М. Спивак, Н.Р. Нигмадзянова // Молодой учёный. – 2014. – №10. – С. 208–212.
179. Способ количественного определения фенибута в микрокапсулах методом капиллярного электрофореза: пат. 2642275 РФ МПК G01J 3/00 Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВПО «ВГУ» – № 2016136544 ; заявл. 12.09.2016 ; опубл. 24.01.2018. Бюл. № 3. – 6 с.
180. Способ определения величины адсорбции винпоцетина липосомами: пат. 2711908 РФ МПК 51 G01N 33/15 Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин, Е.Е. Чупандина ; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВО «ВГУ» – № 2019115732; заявл. 22.05. 2019 ; опубл. 24.01.2020. Бюл. № 3. – 5 с.

181. Способ определения величины адсорбции циннаризина липосомами: пат. 2750383 РФ МПК 51 G01N 33/15 Ю.А. Полковникова; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВО «ВГУ» – № 2020129737 ; заявл. 08.09. 2020 ; опубл. 28.06.2021. Бюл. № 19. – 6 с.
182. Способ получения альгинат–хитозановых микрокапсул с винпоцетином: пат. 2716000 РФ МПК 51 A61K 9/50 Ю.А. Полковникова; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВО «ВГУ» – № 2019135778 ; заявл. 06.11. 2019 ; опубл. 05.03.2020. Бюл. № 7. – 5 с.
183. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей циннаризин : пат. 22727964 РФ МПК G01J 3/00 М.В. Сорокоумова, Л.И. Щербакова, В.А. Компанцев ; заявитель и патентообладатель: : ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. –№ 2019142613; заявл.12.09.16; опубл. 28.07.2020. Бюл. № 22. – 5 с
184. Способ получения частиц микрокапсулированного фенибута в альгинате натрия: пат. 2662173 РФ, МПК 51 A61K 9/00 Ю.А. Полковникова ; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВО «ВГУ» – № 2017106438 ; заявл. 27.02. 2017 ; опубл. 24.07.2018. Бюл. № 21. – 5 с.
185. Сравнение ноотропных и нейропротективных свойств ряда арилзамещенных гамма–аминомасляной кислоты / И.Н. Тюренков, Л.Е. Бородкина, В.В. Багметова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. – Т. 160. – № 10. – С. 468–473.
186. Сравнительная оценка нейропротекторного действия фенибута и пирацетама в условиях экспериментальной ишемии мозга у крыс / И.Н. Тюренков, М.Н. Багметов, В.В. Епишина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69. – № 3. – С. 19–22.
187. Структура интерполимерных комплексов на основе альгината натрия и хитозана / О.С. Бровко, И.А. Паламарчук, Н.А. Вальчук [и др.] // Известия Уфимского научного центра Российской академии наук. – 2016. – №3–1. – С. 19–22.
188. Сысуев, Б.Б. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций / Б.Б. Сысуев, И.В.

Плетнева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014. Т.52, № 4. С 7-11.

189. Танащян, М.М. Кавинтон в лечении когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / М.М. Танащян, О.В. Лагода, П.А. Федин // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2007. – Т. 107. – № 10. – С. 41–43.

190. Танащян, М.М. Современные подходы к лечению больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга// М.М. Танащян, О.В. Лагода, П.А. Федин // Атмосфера. Нервные болезни. – 2010. – № 4. – С. 2–4.

191. Темнов, В.А. Технология продуктов пчеловодства. – Москва: «Колос». – 1967. – 192 с.

192. Теслев, А.А. К вопросу применения твердых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств / А.А. Теслев // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – № 2. – С. 18 – 21.

193. Технологические и аналитические исследования суппозиторий с циннаризином и кислотой янтарной / А.Ю. Саенко, А.Ю. Петров, Д.В. Компанцев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2014. – № 5. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/issue/view?id=162>.

194. Технология получения и анализ лекарственной формы лизомустина /В. Костин, Е.В. Игнатьева, Е.В. Тазина [и др.] // Химико–фармацевтический журнал. – 2011. – №7. – С. 44 – 47.

195. Тимченко, Т.В. Поли–D,L–лактид–ко–гликолид: методы получения, свойства и использование для разработки лекарственных препаратов со средствами микро– и нанодоставки / Т.В. Тимченко, Л.И. Щербакова, В.А. Компанцев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20840> (дата обращения: 30.09.2022).

196. Трасатти, С. Измерения истинной площади поверхности в электрохимии / С. Трасатти, О.А. Петрий // Электрохимия. – 1993. – Т. 29. – №4. – С. 557–575.

197. Тринеева, О.В. Методы контроля качества аминокислот в фармацевтическом анализе (обзор) / О.В. Тринеева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – Т.11. – № 2. – С. 120–140.
198. Фармако–технологические исследования желатиновых ректальных капсул с циннаризином / Э.Ф. Степанова, А.Ю. Саенко, А.Ю. Петров, И.Я. Куль // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2012. – Т.20. – № 22. – С. 150–154.
199. Физико-химические и биофармацевтические исследования твердых дисперсий винпоцетина/ Ю.А. Полковникова, В.Ю. Мещерякова, В.М. Беликова [и др.] // Биофармацевтический журнал. – 2021. – Т.13. – № 2. – С. 21-28.
200. Физико–химические свойства поверхностей модифицированных наночастицами металлов / Н.В. Соцкая, О.В. Долгих, В.М. Кашкаров [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2009. – Т.9. – № 5. – С. 643–652.
201. ФСП 42-00380051-00 Фенибут
202. Хабриев, Р.У. Повышение растворимости ангиопротектора методом твердых дисперсий/ Р.У. Хабриев, В.А. Попков, В.Ю. Решетняк [и др.] // Химико–фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – № 8. – С. 45–49.
203. Халилова, С.В. Моделирование процесса жидкостной экстракции биологически активных веществ методом молекулярной динамики в программе Биоэврика / С.В. Халилова // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт–Петербург, 2016. – С. 118 – 120.
204. Хорват, Ш. Кавинтон в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения / Ш. Хорват // Orvosi Hetilap. – 2001. – № 8. – С. 383–389.
205. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения / И.А. Щукин, А.В. Лебедева, С.Г. Бурд [и др.] // Consilium Medicum. – 2016. – №. 2. – С. 85–94.
206. Черникевич, И.П. Иммобилизация тиаминкиназы из печени свиньи путём микрокапсулирования / И.П. Черникевич, Т.И. Зиматкина, Е.М. Сорокопыт //

Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 52. – № 4. – С. 33-38.

207. Чехонин, В.П. Медицинские наночастицы и наноконтейнеры в диагностике и векторной терапии заболеваний ЦНС / В.П. Чехонин, В.П. Баклаушев, Д.А. Кузнецов // Вестник РГМУ. – 2010. – № 4. – С. 10–15.

208. Чиряпкин, А.С. Изучение сродства N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида к сайту связывания NMDA-рецептора методом молекулярного докинга / А.С. Чиряпкин, А.А. Глушко, И.П. Кодониди // *Juvenis Scientia*. – 2019. – № 3. – С. 4–6.

209. Чмелевская, Н.В. ВЭЖХ в анализе комбинированных сочетаний, циннаризина и психотропных лекарственных средств / Н.В. Чмелевская, Е.А. Илларионова, Л.Н. Алферова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №5. – С.40–42.

210. Чуканова, Е.И. Новые возможности использования препарата Кавинтон в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения / Е.И. Чуканова, А.А. Никонов, А.А. Никонова // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. – № 11. – С. 751–757.

211. Чуканова, Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа «Калипсо» / Е.И. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 12. – С. 49–52.

212. Шакин, Е.С. Изучение фармакотехнологических показателей для стандартизации твердых желатиновых капсул на основе субстанции фенибута / Е.С. Шакин, Н.Н. Асмолова, Т.Г. Ярных // Управление, экономика и обеспечение качества в фармации. – 2017. – Т.49. – № 1. – С. 16-21.

213. Экспериментальная фармакология – принципы, модели, анализ / А.В. Бузлама, В.А. Николаевский, Ю.Н. Чернов [и др.] – Воронеж : ИПЦ ВГУ, 2013. – 363 с.

214. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / В.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск : ЧГПУ, 2000. – 167 с.
215. Яхно, Н.Н. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте / Н.Н. Яхно, Захаров В.В. // Неврологический журнал. – 2004. – Т. 9. – № 1. – С.4–8.
216. A coarse-grained model for polyethylene oxide: conformation and hydrodynamics / H. Lee, A. H. de Vries, S.-J. Marrink [et. al.] // J. Phys. Chem. B. – 2009. – Vol. 113. – P.13186–13194.
217. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules / W.D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly [et. al.] // J Am Chem Soc. – 1995. – Vol. 117. – No 19. –P. 5179–5197.
218. Abd Elbary, A. Reversed phase liquid chromatographic determination of vinpocetine in human plasma and its pharmacokinetic application / A. Abd Elbary, N. Foda //Anal Lett. – 2002. – Vol. 35. – P. 1041–1054.
219. Affiliations expand Simultaneous release and ADME processes of poorly water-soluble drugs: mathematical modeling / G. Grassi, D. Hasa, D. Voinovich [et. al.] //Mol Pharmacol. – 2010. – Vol. 7. – P. 1488-1497.
220. Agnihotri, S.A. Controlled release of clozapine through chitosan microparticles prepared by a novel method / S.A. Agnihotri, T.M. Aminabhavi // Journal of Controlled Release. –2004. – Vol. 96. – No 2. – 245–259.
221. An Automated force field Topology Builder (ATB) and repository: version 1.0 / A.K. Malde, L. Zuo, M. Breeze [et. al.] // Journal of Chemical Theory and Computation. – 2011. – Vol. 7. – P. 4026–4037.
222. Anal, A.K. Recent Advances in Microencapsulation of Probiotics for Industrial Applications and Targeted Delivery / A.K. Anal, H. Singh // Trends in Food Science & Technology. – 2007. – Vol.18. – P. 240–251.
223. Antipina, A.Y. Molecular-level insight into the interactions of DNA with phospholipid bilayers: barriers and triggers /A.Y. Antipina, A.A. Gurtovenko // RSC Advances. –2016. –Vol. 6. – No 43. – P. 36425–36432.

224. Application of reverse engineering in the field of pharmaceutical tablets using Raman mapping and chemometrics / T. Čapková^{abc}, T. Pekárek^b, B. Hanulíková^a [et. al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2022. – Vol. 209. – P. 114496.
225. Argade, G.D. Review article on solid dispersion as solubility enhancement technique for poorly water soluble drugs / G.D. Argade, D.D. Magar, R.B. Saudagar // *J Adv Pharm Edu Res*. – 2013. – Vol. 3. – P.427–39.
226. Arroyo, S.T. Molecular dynamics simulation of acetamide solvation using interaction energy components: Application to structural and energy properties / S.T. Arroyo, J.A. Sansón Martín, A. Hidalgo García // *Chemical Physics*. – 2006. – Vol. 327. – P. 187–192.
227. Arruebo, M. Drug delivery from structured porous inorganic materials / M. Arruebo // *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. – 2012. – Vol. 4. – No 1. – P. 16–21.
228. Balabushevich, N.G. Encapsulation of proteins by layer-by-layer adsorption of polyelectrolytes onto protein aggregates: Factors regulating the protein release / N.G. Balabushevich, G.B. Sukhorukov, N.A. Moroz // *Biotechnology and Bioengineering*. – 2001. – Vol. 76. – P. 207.
229. Batra, I. Electronically-responsive delivery from a calcified mesoporous silicon structure / I. Batra, J.L. Coffey, L.T. Canham // *Biomed Microdevices*. – 2006. – Vol. 8. – P. 93–97.
230. Behavior in subcortical vascular dementia with sight pathologies: visual hallucinations as a consequence of precocious gait imbalance and institutionalization / R. Moretti, P. Caruso, B. Storti [et. al.] // *Neurol Sci*. – 2020. – Vol. 13. – P. 378–383.
231. Berkowitz, M.L. Aqueous Solutions next to Phospholipid Membrane Surfaces: Insights from Simulations / M.L. Berkowitz, D.L. Bostick, S. Pandit // *Chem. Rev*. – 2006. – Vol. 106. – No 4. – P. 1527–1539.
232. Biomolecular simulations of membranes: Physical properties from different force fields / S.W.I. Siu, R. Vácha, P. Jungwirth [et. al.] // *J. Chem. Phys*. – 2008. – Vol. 128. – No 12. – P. 125103.

233. Bisia, O. Porous silicon: a quantum sponge structure for silicon based optoelectronics / O. Bisia, S. Ossicini, L. Pavesi // *Surf Sci Rep.* – 2000. – Vol. 38. – No 1–3. – P. 1–126.
234. Braga, C. A configurational temperature Nosé-Hoover thermostat / C. Braga, K.P. Travis // *The Journal of Chemical Physics.* – 2005. – Vol. 123. – No 13. – P. 134101.
235. Brough, C. Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery / C. Brough, R.O. Williams III // *Int J Pharm.* – 2013. – Vol. 453. – No 1. – P. 157-159.
236. Brun, A. Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology / A. Brun // *Dementia.* – 1994. – Vol. 5. – P.145—147.
237. Butler, J.M. The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development / J.M. Butler, J.B. Dressman // *J Pharm Sci.* – 2010. – Vol. 99. – No 12. – P. 4940-54.
238. Canham, L. Handbook of Porous Silicon / L. Canham // Springer. New York. – 2014. – 1017 p.
239. Cerebrolysin for vascular dementia / S. Cui, N. Chen, M. Yang [et. al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 11. – P. 51–62.
240. CHARMM–GUI Martini Maker for Coarse–Grained Simulations with the Martini Force Field / Y. Qi, H.I. Ingólfsson, X. Cheng [et. al.] // *J. Chem. Theory Comput.* – 2015. – Vol. 11. – P. 4486–4494.
241. CHARMM–GUI Martini Maker for Modeling and Simulation of Complex Bacterial Membranes with Lipopolysaccharides / P–C. Hsu, B.M H. Bruininks, D. Jefferies [et. al.] // *J. Comput. Chem.* – 2017. – Vol. 38. – No 27. – P. 2354–2363.
242. CHARMM–GUI: A Web–based Graphical User Interface for CHARMM / S. Jo, T. Kim, V. G. Iyer, [et. al.] // *J. Comput. Chem.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1859–1865.
243. Cinteza, O. Influence of the polimer on the release of hydrophilic drugs from microstructured carriers / O. Cinteza, M. Dudau, S. Peretz // *Rev. roum. chim.* – 2004. – Vol. 49. – P. 1005–1013.

244. Co-delivery of a hydrophobic small molecule and a hydrophilic peptide by porous silicon nanoparticles / D. Liu, L. M. Bimboa, E. Mäkilä [et. al.]// *J Control Release*. – 2013. – Vol. 170. – P. 268–278.
245. Coleston, D. Possible memory-enhancing properties of vinpocetine / D. Coleston, I. Hindmarch // *Drug Development Research*. – 2004. – Vol. 14. – No 3. – P. 191–193.
246. David, C.C. Principal component analysis: a method for determining the essential dynamics of proteins / C.C. David, D.J. Jacobs // *Methods Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 1084. – P. 193–226.
247. De Vries, A.H. Molecular Dynamics Simulation of the Spontaneous Formation of a Small DPPC Vesicle in Water in Atomistic Detail / A.H. De Vries, A.E. Mark, S.J. Marrink // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126. – No 14. – P. 4488–4489.
248. Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7 /N. Schmid, A. P. Eichenberger, A. Choutko [et. al.]// *Eur. Biophys J.* – 2011. – Vol. 40. – P. 843–56.
249. Degiacomi, M.T. Easy setup of molecular dynamics simulations of polymeric mixtures with Assemble / M.T. Degiacomi, V. Erastova, M.R. Wilson // *Computer Physics Communications*. – 2016. – Vol. 202. – P. 304–309.
250. Determination of physical state of drug molecules in mesoporous silicon with different surface chemistries/ J. Riikonen, E. Mäkilä, J. Salonen [et. al.]// *Langmuir*. – 2009. – Vol. 25. – P. 6137–6142.
251. Development of blood-brain barrier permeable nanoparticles as potential carriers for salvianolic acid B to CNS / C. Grossi, C. Guccione, B. Isacchi [et. al.] // *Planta Med.* –2017. – Vol. 83. – No 5. – P. 382–391.
252. Development of porous silicon nanocarriers for parenteral peptide delivery/ M. Kovalainen, J. Mönkäre, M. Kaasalainen [et. al.] // *Mol Pharm.* – 2013. – Vol. 10. – P. 353–359.
253. Di, L. Bridging solubility between drug discovery and development / L. Di, P.V. Fish, T. Mano // *Drug Discov Today*. – 2012. – Vol. 17. – No 9-10. – P. 486–495.
254. Diffusion and Molecular Exchange in Hollow Core-Shell Silica Nanoparticles / A. Pochert, D. Schneider, J. Haase [et. al.]// *Langmuir*. –2015. – Vol. 31. – P. 10285 –10295.

255. Ding, J. Development and evaluation of vinpocetine inclusion complex for brain targeting/ J. Ding, J. Li, M. Shirui // *Asian J Pharm Sci.* – 2015. – Vol. 10. – No 2. – P. 114–120.
256. Donath, E.A. Organic–Soluble Neutral and Ionic Indium Siloxane Cages: Potential Precursors for Indium–Containing Silicates / E.A. Donath // *Angewandte Chemie International Edition in English.* – 1998. – Vol. 37. – P. 2202–2205.
257. Dongfei, Liu. Porous silicon–based multricomposites for drug delivery. Academic dissertation. University of Helsinki, Helsinki, 2014.
258. Drug delivery formulations of ordered and nonordered mesoporous silica: comparison of three drug loading methods / T. Linnell, H.A. Santos, E. Mäkilä [et. al.]// *J Pharm Sci.* – 2011. – Vol. 100. – P. 3294–3306.
259. Du Plessis, M. A decade of porous silicon as nano–explosive material /M. Du Plessis // *Propellants Explos Pyrotech.* – 2014. – Vol. 39. – P. 348–364.
260. Dubey, A. Enhancement of aqueous solubility and dissolution of telmisartan using solid dispersion technique /A. Dubey, A.A. Kharia, D.P. Chatterjee // *IJPSR.* – 2014. – Vol. 5. – No 10. – 4478-4485.
261. Effects of starch filler on the physical properties of lyophilized calcium–alginate beads and the viability of encapsulated cells / E.S. Chan, S.-L. Wonga, P.-P. Lee [et. al.]// *Carbohydr. Polym.* – 2011. – Vol. 83. – No 1. – P.–225–232.
262. Efficient implementation of the analytic second derivatives of hartree–fock and hybrid dft energies: a detailed analysis of different approximations / D. Bykov, T. Petrenko, R. Izsák [et. al.] // *Mol Phys.* – 2015. – Vol.113. – No 13. – P.1961–1987.
263. Electrostatic interaction on loading of therapeutic peptide GLP–1 into porous silicon nanoparticles / M. Kaasalainen, J. Rytönen, E. Mäkilä [et. al.] // *Langmuir.* – 2015. – Vol.31. – P. 1722–1729.
264. El–Gibaly, I. Development and in vitro evaluation of novel floating chitosan microcapsules for oral use: comparison with non–floating chitosan microspheres / I. El–Gibaly // *Int J Pharm.* –2002. – Vol. 249. – No 1–2. – P.7–21.

265. Enhancement of dissolution rate of gliclazide using solid dispersions with polyethylene glycol 6000 / S. Biswal, J. Sahoo, P.N. Murthy, R.P. Giradkar // *AAPS PharmSciTech.* – 2008. – Vol. 9. – No 2. – 563-570.
266. Ensign, D. L. Heterogeneity Even at the Speed Limit of Folding: Large-scale Molecular Dynamics Study of a Fast-folding Variant of the Villin Headpiece / D. L. Ensign, P. M. Kasson, V.S. Pande // *J. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 374. – No 3. – P. 806–816.
267. Facile synthesis of biocompatible superparamagnetic mesoporous nanoparticles for imageable drug delivery / T. Nissinen, S.Näkkia, M. Latikkab [et. al.] // *Microporous Mesoporous Mater.* – 2014. – Vol. 195. – P. 2–8.
268. Fekete, S. Dose-related concentrations of neuro-/psychoactive drugs expected in blood of children and adolescents /S. Fekete, C. Hiemke, M. Gerlach // *Ther Drug Monit.* – 2019. – Vol. 42. – No 2. – P. 315–324
269. Feller, S.E. Molecular dynamics simulations of lipid bilayers/ S.E. Feller // *COCIS.* – 2000. – Vol. 5. – No 3. – P.217–23.
270. Fodi, B. Simulation of Surface Excess Concentrations for a Binary Hydrocarbon Mixture on Graphite / B. Fodi, R. Hentschke // *J. Mol. Med.* –1997. – Vol. 3. – P. 315.
271. Force Field and a Surface Model Database for Silica to Simulate Interfacial Properties in Atomic Resolution / F.S. Emami, V. Puddu, R.J. Berry [et. al.] // *Chem Mater.* – 2014. – Vol. 26. – No 8. – P. 2647–2658.
272. Freitas, S. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology / S. Freitas, H.P. Merkle, B. Gander // *J. of Controlled Release.* – 2005. – Vol. 102. – P. 313–332.
273. Fuensanta, M. Effect of the polymer shell in imidazole microencapsulation by solvent evaporation method / M. Fuensanta, A. Grau, M.D. Romero-Sánchez // *Polym. Bull.* –2013. – Vol. 70. – P. 3055.
274. Generation of monodisperse alginate microbeads and in situ encapsulation of cell in microfluidic device / S. Sugiura, J.-H. Jung, Y. W. Rhee [et. al.] // *Biomaterials.* – 2005. – Vol. 26. – P. 3327–3331.

275. Glukhova, O.E. Liposome Drug Delivery System across Endothelial Plasma Membrane: Role of Distance between Endothelial Cells and Blood Flow Rate / Glukhova // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – P. 1875.
276. Goh, C.H. Alginates as a useful natural polymer for microencapsulation and therapeutic applications / C.H. Goh, P.W.S. Heng, L.W. Chan // *Carbohydr Polym.* – 2012. – Vol. 88. – P.1–12.
277. Good, D.J. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals / D.J. Good, N. Rodríguez-Hornedo // *Crys Growth Des.* – 2009. – Vol. 9. – No 5. – P. 2252–2264.
278. GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit / S. Pronk, S. Páll, R. Schulz [et. al.] // *Bioinformatics*. – 2013. – Vol. 29. – No 7. – P. 845–854.
279. GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation / B. Hess, C. Kutzner, D. van Spoel [et. al.] // *J. Chem. Theory Comput.* – 2008. – Vol. 4. – No 3. – P. 435–447.
280. GROMACS: Fast, flexible, and free /D. Van Der Spoel, E. Lindahl, B. Hess [et. al.] // *J. Comput. Chem.* – 2005. – Vol. 26. – No 16. – P. 1701–1718.
281. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers/ M.J. Abraham, T. Murtolad, R. Schulz [et. al.] // *SoftwareX*. – 2015. – Vol. 1–2. – P. 19-25.
282. Hernandez, M. Surface anhased fluorescence of anti-tumoral durg emodin adsorbed on silver nanoparticles and loaded on porous silicon / M. Hernandez, G. Recio, R.J. Martin–Palma // *Nanoscale Research Letters*. – 2012. – Vol. 7. – P. 47–54.
283. High capacity nanoporous silicon carrier for systemic delivery of gene silencing therapeutics /J. Shen, R. Xu, J. Mai [et. al.] // *ACS Nano*. – 2013. –Vol. 7. – P. 9867–9880.
284. Hindmarch, I. Calcium antagonist activity of vinpocetine in several models of cerebral ischemia / I. Hindmarch // *Drug Dev. Res.* – 1998. – Vol. 14. – No 3–4. – P. 297–304.

285. Hong, J.S. Microfluidic directed self-assembly of liposome-hydrogel hybrid nanoparticles / J.S. Hong, S.M. Stavis, S.H. De Paoli Lacerda // *Langmuir*. – 2010. – Vol. 6. – No 13. – P. 11581-8.
286. Hyvönen, M.T. Molecular dynamics simulation of sphingomyelin bilayer / M.T. Hyvönen, P.T. Kovanen // *J. Phys. Chem. B*. – 2003. – Vol. 107. – No 34. – P. 9102–9108.
287. Impact of Congo red dye in nano-porous silicon as pH-sensor / A.H. Kashyout, H. Solimana, M. Nabil [et. al.] // *Sens Actuators B Chem*. – 2015. – Vol. 216. – P. 279–285.
288. Implementing the Biopharmaceutics Classification System in Drug Development: Reconciling Similarities, Differences, and Shared Challenges in the EMA and US-FDA-Recommended Approaches / J.M. Cardot, A.A. Garcia, P. Paixao [et. al.] // *AAPS J*. – 2016. – Vol. 18. – No 4. – P. 1039-46.
289. Improving Biopharmaceutical Properties of Vinpocetine Through Cocrystallization / S. Golob, M. Perry, M. Lusi [et. al.] // *J Pharm Sci*. – 2016. – Vol. 105. – No 12. – P. 3626 – 3633.
290. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine / B. Horvath, Z. Marton, R. Halmosi et al. // *Clinical Neuropharmacology*. – 2002. – Vol. 25. – P. 37–42.
291. In vitro Preparation and Evaluation of Sustained-Release Microcapsules of Salvianolic Acid / Y.-H. Wang, T. Qu, X.-L. Wang, R.-P. Yang // *Drug Des Devel Ther*. – 2021. – Vol. 15. – P. 1623-1631.
292. In vivo dissolution of poorly water-soluble drugs: Proof of concept based on fluorescence bioimaging / Y. Yang, Y. Lv, C. Shen et al. // *Acta Pharm Sin B*. – 2021. – Vol.11. – No 4. – P.1056-1068.
293. Influence of Microencapsulation Technology on The Morphological and Biopharmaceutical Characteristics of Phenibut Microcapsules / Y. Polkovnikova, A. Slivkin, K. Koryanova [et. al.] // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2017. – Vol. 8. – No 1. – P. 1605–1613.

294. Intravitreal controlled release of dexamethasone from engineered microparticles of porous silicon dioxide / C. Wang, H. Hou, K. Nan [et. al.] // *Exp Eye Res.* – 2014. – Vol. 129. – P. 74–82.
295. Investigation on drug entrapment location in liposomes and transfersomes based on molecular dynamics simulation / X. Wu, X. Dai, Y. Liao [et. al.] // *J Mol Model.* – 2021. – Vol. 27. – No 4. – P. –111.
296. Jarvis, K.L. Surface chemistry of porous silicon and implications for drug encapsulation and delivery applications / K.L. Jarvis, T.J. Barnes, C.A. Prestidge // *Adv. Colloid. Interface Sci.* – 2012. – Vol. 175. – P. 25–38.
297. Jelic, V. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies / V. Jelic // *Acta Neurol. Scand.* – 2003. – Vol. 107. – No 179. – P. 83–93.
298. Jójárt, B. Performance of the general amber force field in modeling aqueous POPC membrane bilayers / B. Jójárt, T.A. Martinek // *J. Comput. Chem.* – 2007. – Vol. 28. – No 12. – P. 2051–2058.
299. Kaoui, B. Computer simulations of drug release from a liposome into the bloodstream / B. Kaoui // *Eur Phys J E Soft Matter.* – 2018. – Vol. 41. – No 2. – P. 20.
300. Karsa, D.R. Chemical aspects of drug delivery systems / D.R. Karsa, R.A. Tephenson // *The Royal Society of Chemistry. Cambridge.* – 1996. – Vol. 1. – P. 161.
301. Kesisoglou, F. Understanding the effect of API properties on bioavailability through absorption modeling / F. Kesisoglou, Y. Wu // *AAPS J.* – 2008. – Vol.10. – P. 516–525.
302. Kinnari, P. Comprasion of mesoporous silicon and non–ordered mesoporous silica materialc as drug carriers for itraconazole / P. Kinnari, E. Makila, J. Salonen // *Int. J. Pharm.* – 2011. – Vol. 414. – P. 148–156.
303. Kino, S. Sustained release microsphere preparation containing antipsychotic drug / S. Kino, T. Osajima, H.Mizuta // *J. Pharm. And Pharmacol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 421–430.
304. Kiss, B. Mechanism of action of vinpocetine / B. Kiss, E. Karpati // *Acta Pharm Hung.* – 1996. – Vol. 66. – No 5. – P. 213–214.

305. Krasaekoopt, W. The influence of coating materials on some properties of alginate beads and survivability of microencapsulated probiotic bacteria / W. Krasaekoopt, B. Bhandari, H. Deeth // *Int. Dairy J.* – 2004. – Vol. 14. – P. 737–743.
306. Krishnan, T.V.S. A molecular dynamics study on the effect of thermostat selection on the physical behavior of water molecules inside single walled carbon nanotubes / T.V.S. Krishnan, J. Babu, S. Sathian // *Journal of Molecular Liquids.* – 2013. – Vol. 188. – P. 42–48.
307. Kumar, D.S. Porous silicon – a novel biomaterial for drug delivery / D.S. Kumar, D. Banji, B. Madhavi // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2009. – Vol. 1. – P. 8–16.
308. Landfester, K. Miniemulsions for nanoparticle synthesis / K. Landfester // *Top Curr Chem.* – 2003. – Vol. 227. – P. 75–124.
309. Lapin, I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug // I. Lapin // *CNS Drug Reviews.* – 2001. – Vol. 7. – No 3. – P. 471–481.
310. Lee, K.I. Survival of *Bifidobacterium longum* immobilized in calcium alginate beads in simulated gastric juices and bile salt solution / K.I. Lee, T.R. Heo // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2000. – Vol. 66. – P. 869–973.
311. Lenavai, B.A.T. Vinca alkaloid enhances morphological dynamics of dendritic spines of neocortical layer 2/3 pyramidal cells / B.A.T. Lenavai, A. Zelles, B.A. Rozsa // *Brain Res Bull.* – 2003. – Vol. 59. – No 4. – P. 257–260.
312. Lenshin, A.S. Study of the deposition process of vinpocetine on the surface of porous silicon / A.S. Lenshin, Yu.A. Polkovnikova, P.V. Seredin // *Results in Physics.* – 2016. – No 6. – P. 337–338.
313. Leo, D. Confined water/oil interface. Molecular dynamics study / D. Leo, J. Maranon // *J. Mol. Struct. (Theochem).* – 2004. – Vol. 672. – No 1–3. – P. 221–29.
314. Li, F.Q. Cetirizine dihydrochloride loaded microparticles design using ionotropic cross-linked chitosan nanoparticles by spray-drying method / F.Q. Li, R.R. Ji, X. Chen // *Arch Pharm Res.* – 2010. – Vol. 33. – No 12. – P. 1967–73.

315. Li, J. Preparation of porcine hemoglobin microcapsules of chitosan–sodium alginate / J. Li, J.J. Zhang, X.J. Zhao // *Frontiers of Chemistry in China*. – 2007. – Vol. 2. – No 3. – P. 315–317.
316. Lin, W.C. pH–Sensitive polyelectrolyte complex gel microspheres composed of chitosan/sodium tripolyphosphate/dextran sulfate: swelling kinetics and drug delivery properties / W.C. Lin, D.G. Yu, M.C. Yang // *Colloid Surface B: Biointerfaces*. – 2005. – Vol. 19544. – No 2–3. – P. 143–151.
317. Lindenberg, M. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system / M. Lindenberg, S. Kopp, J.B. Dressman // *Eur J Pharm Biopharm*. – 2004. – Vol. 58. – No 2. – P. 265–78.
318. Lipid Composition of Cultured Endothelial Cells in Relation to Their Growth / M. Cansella, J. P. Gouygou, J. Jozefonvicz [et. al.] // *Lipids*. – 1997. – Vol. 32. – P. 39 – 44.
319. Liquid but Durable: Molecular Dynamics Simulations Explain the Unique Properties of Archaeal–Like Membranes / A.O. Chugunov, P. E. Volynsky, N.A. Krylov [et. al.] // *Sci. Rep*. – 2014. – Vol. 4. – P. 7462.
320. Low pressure mediated enhancement of nanoparticle and macromolecule loading into porous silicon structures / F. Leonard, K. Margulis-Goshen, X. Liu [et. al.] // *Mesoporous Biomater*. – 2014. – Vol. 1. – P. 44–48
321. Lyubartsev, A.P. Recent development in computer simulations of lipid bilayers / A.P. Lyubartsev, A.L. Rabinovich // *Soft Matter*. – 2010. – Vol. 1. – No 1. – P. 25–39.
322. Mäkilä, E. Influence of surface chemistry on ibuprofen adsorption and confinement in mesoporous silicon microparticles / E. Mäkilä, H. Kivelä, N. Shrestha // *Langmuir*. – 2016. – Vol. 32. – P. 13020–13029.
323. Martinsen, A. Alginate as immobilization material: 1. correlation between chemical and physical properties of alginate gel beads / A. Martinsen, C. Skjak–Braek, K. Smidsrod // *Biotechnol Bioeng*. – 1989. – Vol. 33. – P. 79–89.
324. Mesoporous Silica Nanoparticles for Intracellular Controlled Drug Delivery /J.L. Vivero–Escoto, I. I Slowing, B. G. Trewyn [et. al.] // *Small*. – 2010. – Vol. 6. – No 18. – P. 1952.

325. Microencapsulation of antibiotic rifampicin in poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) / N. Durán, M.A. Alvarenga, E.C. Da Silva [et. al.] // *Arch Pharm Res.* – 2008. – Vol. 31. – No 11. – P. 1509–1516.
326. Microencapsulation of Chloroquine Diphosphate by Eudragit RS100 / V.M. Ndesendo, W. Meixner, W. Korsatko [et. al.] // *J. Microencapsulation.* – 1996. – Vol. 13. – P. 1–8.
327. Microencapsulation of Rosemary Essential Oil by Co–Extrusion/ Gelling Using Alginate as a Wall Material / C. Dolça, M. Ferrándiz, L. Capablanca [et. al.] // *Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences.* – 2015. – Vol. 5. – P. 121–130.
328. Microparticulate Drug Delivery System: A Review / B.P. Kumar, I.S. Chandiran, B. Bhavya [et. al.] // *Indian Journal of Pharmaceutical Science & Research.* – 2011. – Vol. 1. – P. 19–37.
329. Mixed Bilayer Containing Dipalmitoylphosphatidylcholine and Dipalmitoylphosphatidylserine: Lipid Complexation, Ion Binding, and Electrostatics / S.A. Pandit, D. Bostick, M.L. Berkowitz // *Biophys. J.* – 2003. – Vol. 85. – No 5. – P. 3120–3131.
330. Modulating drug release from gastric-floating microcapsules through spray-coating layers / W. L. Lee, J.W.M. Tan, C.N. Tan, S.C.J. Loo // *PLoS One.* – 2014. – Vol.3. – No 9(12). – P. e114284.
331. Molecular dynamics simulations and empirical observations on soy lecithin liposome preparation / R. Dwiastuti, M. Radifar, V. Marchaban et al. // *Indones. J. Chem.* — 2016. – Vol. 16. – P. 222 – 228.
332. Molecular dynamics with coupling to an external bath / H.J.C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren [et. al.] // *J Chem Phys.* – 1984. – Vol. 81. – No 8. – P. 3684–90.
333. Molecular Mechanism of Selective Binding of Peptides to Silicon Surface / S.K. Ramakrishnan, M. Martin, T. Cloitre [et. al.] // *J Chem Inf Model.* –2014. – Vol. 54. – No 7. – P. 2117–2126.
334. Nootropic drugs: Methylphenidate, modafinil and piracetam – Population use trends, occurrence in the environment, ecotoxicity and removal methods / W. Wilms, M.

Woźniak-Karczewska, P. F.-X. Corvini [et. al.] // *Chemosphere.* – 2019. – Vol. 233. – P. 771–785.

335. Ogawa Y. Injectable microcapsules prepared with biodegradable poly(alpha-hydroxy) acids for prolonged release of drugs / Y .Ogawa // *J Biomater Sci Polym Ed.* – 1997. – Vol. 8. – No 5. – P. 391-409.

336. Optimization of microencapsulation conditions of transglutaminase by freeze drying / H. Isleroglu, I. Turker, B. Koc et al. // *J Food Sci Technol.* – 2019. – Vol. 56. – No 11. – P. 4925-4937.

337. Oral gavage of nano-encapsulated conjugated acrylic acid-bile acid formulation in type 1 diabetes altered pharmacological profile of bile acids, and improved glycaemia and suppressed inflammation / A. Mooranian, N. Zamani, C.M. Ionescu et al. // *Pharmacol Rep.* – 2020. – Vol. 72. – No 2. – P. 368–378.

338. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water–Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs / T. Phuong, Y.-C. Pyo, D.-H. Kim [et. al.] // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11. – P. 132.

339. Oxidation–triggered release of fluorescent molecules or drugs from mesoporous Si microparticles / E.C. Wu, J.-H. Park, J. Park [et. al.] // *ACS Nano.* – 2008. – Vol. 2. – P. 2401–2409.

340. Patent US: 8623399 B (2014). Methods pf producing mesoporous drug delivery implants / L. Canham; T. Leigh, C.P. Barrett, T.I. Cox.

341. Patent US: 9023896 B (2015). Porous silicon drug–eluting particles / P.Ashton, H. Guo, J. Chen, L. Canham.

342. Pediatric cinnarizine overdose and toxicokinetics / D. Turner, Y. Lurie, Y.Finkelstein [et. al.] // *Pediatrics.* –2006. – Vol. 117. – No 5. – P. 1067–1069.

343. PEG 8000 increases solubility and dissolution rate of quercetin in solid dispersion system / D. Setyawan, F. Setiawardani, Z. Amrullah et al. // *Marmara Pharm J.* –2018. – Vol. 22. – No 2. – P. 445-56.

344. Polkovnikova, Y. Microcapsules made of sodium alginate for the prolonged release of phenibut / Y. Polkovnikova, K. Koryanova // *Journal of Research in Pharmacy*. – 2019. – Vol. 23. – No 6. – P. 1040–1047.
345. Polkovnikova, Y. Quantum–chemical free energy calculation of vinpocetine molecule release from sodium alginate / Y. Polkovnikova, K. Koryanova, H.A. Jeewantha // *Marmara Pharm J*. – 2018. – Vol. 22. – No 3. – P. 443–449.
346. Polkovnikova, Yu. A. The study of directed vinpocetine delivery with the use of liposomes on the basis of soya lecithin / Yu.A. Polkovnikova, K.N. Koryanova, E.S. Vasilevskaya // *AIP Conference Proceedings*. – 2020. – Vol. 2280. – P. 050045.
347. Polkovnikova, Yu.A. Biopharmaceutical Investigations of Microcapsulated Drug Formulation of Vinpocetine / Yu.A. Polkovnikova, A.I. Slivkin // *Indian Journal of Science and Technology*. – 2016. – Vol. 9. – No 29. – P. 89113.
348. Polkovnikova, Yu.A. Degree of cinnarizine involvement into liposomes of soya-bean lecithin / Yu.A. Polkovnikova // *AIP Conference Proceeding*. —2021. – Vol. 2388. – P. 030035.
349. Polkovnikova, Yu.A. Modeling the release of vinpocetine from sodium alginate with a chitosan shell into solvents / Yu.A. Polkovnikova // *AIP Conference Proceeding*. – 2021. – Vol. 2388. – P. 030036.
350. Polkovnikova, Yu.A. Release of vinpocetine from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone / Yu.A. Polkovnikova, K.N. Koryanova // *AIP Conference Proceeding*. – 2020. – Vol. 2280. – P. 050046.
351. Polkovnikova, Yu.A. Simulation of the process of vinpocetine release from its alloy with β -cyclodextrin / Yu.A. Polkovnikova, K.N. Koryanova, E.S. Vasilevskaya // *AIP Conference Proceedings*. – 2020. – Vol. 2280. – P.050044.
352. Polymer–drug conjugates: towards a novel approach for the treatment of endocrine–related cancer / R. Duncan, M.J. Vicent, F. Greco [et. al.] // *Endocr Relat Cancer*. – 2005. – Vol. 12. – No 1. – P.189–199.
353. Porous–Semiconductor–Based Hydrogen–Permeable Membrane / A. Bobyl, S. Konnikov, D. Sakseev [et. al.] // *Ind. Eng. Chem. Res*. – 2007. – Vol. 46. – No 8. – P. 2263–2267.

354. Potter, T.D. Automated Coarse-Grained Mapping Algorithm for the Martini Force Field and Benchmarks for Membrane – Water Partitioning /T.D. Potter, E.L. Barrett, M. A. Miller // *J. Chem. Theory Comput.* – 2021. – Vol. 17. – No 9. – P. 5777–5791.
355. Preparation and degradation of the optical properties of nano-, meso-, and macroporous silicon / A.S. Lenshin, P. V. Seredin, B.L. Agapov [et. al.] // *Materials Science in Semiconductor Processing*, February. – 2015. – Vol. 30. – P. 25–30.
356. Preparation and evaluation of Paracetamol by solid dispersion technique / D. Akiladevi, P. Shanmugapandian, D. Jebasingh [et. al.] // *Int J Pharm.* – 2011. – Vol. 3. – No 11. – P. 88–191.
357. Preparation of microcapsules with the evaluation of physicochemical properties and molecular interaction/ K.H. Kim, S. Cho, J.Y. Lim [et. al.] // *Arch Pharm Res.* – 2014. – Vol. 37. – No 12. – P. 1570–1577.
358. Preparation of silica nanoparticles loaded with nootropics and their in vivo permeation through blood–brain barrier / J. Jampilek, K. Zaruba, M. Oraves [et. al.] // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 812673.
359. Preparation, evaluation, and NMR characterization of vinpocetine microemulsion for transdermal delivery / L. Hua, P. Weisan, L. Jiayu [et. al.]// *Drug Dev Ind Pharm.* – 2004. – Vol. 30. – P. 657–666.
360. Principles and methods of microencapsulation of probiotic microorganisms / A. Mortazavian, S. H. Razavi, M. R. Ehsani [et. al.] // *Iranian J. of Biotechnology.* – 2007. – Vol. 5. – P. 3–22.
361. Quantum–chemical calculation of the free energy of binding of vinpocetine molecules with surface of silicon and silicon dioxide / Y. Polkovnikova, A. Lenshin, P. Seredin [et. al.] // *Marmara Pharm J.* – 2018. – Vol. 22. – No 4. – P. 474–483.
362. Raghuvanshi, S. Recent Advances in Delivery Systems and Therapeutics of Cinnarizine: A Poorly Water Soluble Drug with Absorption Window in Stomach / S. Raghuvanshi, K. Pathak // *J. Drug Delivery.* – 2014. – Vol. 2014. – No 4. – P. 1-15.
363. Real–time monitoring of sustained drug release using the optical properties of porous silicon photonic crystal particles / E.C. Wu, J. S.Andrewb, L. Cheng [et. al.] // *Biomaterials.* – 2011. – Vol. 32. – No 7. – P. 1957–1966.

364. Rezos, G. Nanostructured Silicon – applications in drug delivery. *Innovetions / G. Rezos // Innovations in Pharmaceutical Technology.* – 2005. – Vol. 2. – P. 64–67.
365. Ribeiroa, L. In vitro controlled release of vinpocetine–cyclodextrin–tartaric acid multicomponent complexes from HPMC swellable tablets / L. Ribeiroa, D.C. Ferreirab, F.J.B. Veiga // *J Control Rel.* – 2005. – Vol. 103. – P. 325–339.
366. Riikonen, J. Systematic in vitro and in vivo study on porous silicon to improve the oral bioavailability of celecoxib / J. Riikonen, A. Correiab, M. Kovalainen [et. al.] // *Biomaterials.* – 2015. – Vol. 52. – P. 44–55.
367. Rischke, R. Protective effects of vinpocetine against brain damage caused by focal or global cerebral ischemia / R. Rischke, J. Krieglstein, H. Oberpichler // *Pharmacology of Cerebral Ischemia.* Stuttgart: Wissenschaftliche Veriagsgesellschaft, 1990. – P. 527–532.
368. Role of porous silicon/hydrogel composites on drug delivery / D. Rocha–García, A. Guerra-Contreras, S. Rosales-Mendoza [et. al.] // *Mesoporous Biomater.* – 2016. – Vol. 3. – P. 93–101.
369. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine / P. Bonoczka, B. Gulyas, V. Adam–Vizi [et. al.] // *Brain Res Bull.* – 2000. – Vol. 53. – P. 245–254.
370. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases / S. Patyar, A. Prakash, M. Modi, B. Medhi // *Pharmacol Rep.* – 2011. – Vol. 63. – P. 618–628.
371. Sameer, S. A review on solid dispersion / S. Sameer, S. Raviraj, L. Y. Baghe // *Int J Pharm Life Sci.* – 2011. – Vol. 2. – No 9. – P. 1078–1095.
372. Santos, H.A. Nanostructured porous silicon materials: potential candidates for improving drug delivery / H.A. Santos, J. Hirvonen // *Nanomedicine.* – 2012. – Vol. 7. – No 9. – P. 1281–1285.
373. Sedghi, M. Atomistic molecular dynamics simulations of crude oil/brine displacement in calcite mesopores / M. Sedghi, M. Piri, L. Goual // *Langmuir.* – 2016. – Vol. 32. – No 14. – P. 3375–84.

374. Senuma, Y. Alginate hydrogel. microspheres and microcapsules prepared by spinning disk atomization / Y. Senuma, C. Lowe, Y. Zweifel // *I. Biotechnol. Bioeng.* – 2000. – Vol. 67. – P. 616–622.
375. Sharma, A. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30 / A. Sharma, C.P. Jain // *Res Pharm Sci.* – 2010. – Vol. 5. – No 1. – P. 49–56.
376. Sharma, A. Equilibrium dialysis studies on the binding of anionic surfactants with bovine milk casein / A. Sharma // *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* – 2012. – Vol. 2. – No 1. – P. 102–105.
377. Shu, X.Z. Chitosan I gelatine microspheres prepared by modified emulsification and ionotropic gelation / X.Z. Shu, K.J. Zhu // *J. Microencapsulation.* – 2001. – Vol. 18. – No 2. – P. 237–245.
378. Silica-based systems for oral delivery of drugs, macromolecules and cells / R. Diab, N. Canilho, I.A. Pavel [et. al.] // *Advances in Colloid and Interface Science.* – 2017. – Vol. 249. – P. 346–362.
379. Singh, A. Comparative effectiveness study of vinpocetine vs. nimodipine on functional recovery in patients of head injury / A. Singh, V. Sharma, B. Pandey // *Int J Basic Clin Pharm.* – 2013. – Vol. 2. – P.18-25.
380. Solid dispersion– strategy to enhance solubility/ R.M. Patil, A.H. Maniyar, M.T. Kale, A.P. Akarte, D.T. Baviskar // *Int J Pharm Sci Rev Res.* – 2011. – Vol. 8. – No 2. – P. 66-73.
381. Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs / L.A. Nikghalb, G. Singh, G. Singh [et. al.] // *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* – 2012. – Vol. 2. – No 10. – P. 170–175.
382. Sonmez, M. Applications of mesoporous silica in biosensing and controlled release of insulin / M. Sonmez, D. Ficai, A. Ficai // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2018. – Vol. 549. – No 1–2. – P. 179–200.
383. Structural modification aimed for improving solubility of lead compounds in early phase drug discovery / Das Bhanuranjan, T.K. Anurag, Baidyaa, T. M. Alen [et. al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2022. – Vol. 56. – P. 116614.

384. Structure of the Integrin $\alpha 2\beta 1$ -binding Collagen Peptide / J. Emsley, C. G. Knight, R. W. Farndale, [et. al.] // *J.Mol.Biol.* – 2004. – Vol. 335. – P. 1019–1028.
385. Structure, Stability, and Hydration of a Polypeptide in AOT Reverse Micelles/S. Abel, M. Waks, W. Urbach [et. al.] // *J. Phys. Chem. B.* – 2004. – Vol. 108. – P. 19458.
386. Studies on the interactions between ginsenosides and liposome by equilibrium dialysis combined with ultrahigh performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry / G. Hou, J. Niu, F. Song [et. al.] // *Journal of Chromatography B.* – 2013. – Vol. 923–924. – P. 1–7.
387. Sun, M.K. Potential therapeutics for vascular cognitive impairment and dementia / M.K. Sun // *Curr. Neuropharmacol.* – 2018. – Vol.16. – No 7. – P. 1036–1044.
388. Suneesh, A.S. Molecular dynamic simulations in diglycolamides – EU(NO₃)₃system /A.S. Suneesh, K.A. Venkatesan, M.P. Antony // *Journal of computational chemistry & molecular modelling.* – 2016. – Vol. 1. –No 1. – P. 13–19.
389. Surface engineering of porous silicon to optimise therapeutic antibody loading and release / S.J.P. McInnes, C. T. Turner, S. A. Al-Bataineh [et. al.] // *J Mater Chem B.* – 2015. – Vol. 3. – P. 4123–4133.
390. SwissParam, a Fast Force Field Generation Tool For Small Organic Molecules / V. Zoete, M. A. Cuendet, A. Grosdidier, O. Michielin // *J. Comput. Chem.* – 2011. – Vol. 32. – No 11. – P. 2359-68.
391. Tahvanainen, M. Tablet formulations of indometacin-loaded mesoporous silicon microparticles / M. Tahvanainen, T. Rotko, E. Makila // *Int. J. Pharm.* – 2012. – Vol. 422. – P. 125–131.
392. Teppen, J.B. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer / J.B. Teppen // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 1992. – Vol. 32. – P. 757 – 759.
393. The Biopharmaceutics Classification System and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System: Beyond guidelines / A. Charalabidis, M. Sfouni, C. Bergström [et. al.] // *Int J Pharm.* – 2019. – Vol. 566. – P. 264-281.
394. The MARTINI force field: Coarse grained model for biomolecular simulations / S. J. Marrink, H. J. Risselada, S. Yefimov [et. al.] // *Journal of Physical Chemistry B.* – 2007. – Vol. 111. – P. 7812 – 7824.

395. Update of the CHARMM All-Atom Additive Force Field for Lipids: Validation on Six Lipid Types / J.B. Klauda, R. M. Venable, J. A. Freites [et. al.] // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2010. – Vol. 114. – P. 7830-7843.
396. van Hoogevest, P. The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients / P. van Hoogevest, A. Wendel // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* – 2014. – Vol. 116. – P. 1088–1110.
397. Verma, S. A systematic approach to design and prepare solid dispersions of poorly water-soluble drug / S. Verma, V.S. Rudraraju // *AAPS PharmSciTech.* – 2014. – Vol. 15. – No 3. – P. 641-657.
398. Vibrational spectroscopic (FTIR and FT-Raman), first-order hyperpolarizability, HOMO, LUMO, NBO, Mulliken charge analyses of 2-ethylimidazole based on Hartree-Fock and DFT calculations / M. Arivazhagana, S. Manivel, S. Jeyavijayan [et. al.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2015. – Vol. 134. – P. 493–501.
399. Wang, X. Palaeontological evidence of membrane relationship in step-by-step membrane fusion / X. Wang, W. Liu, K. Du // *Molecular Membrane Biology*. – 2011. – Vol. 28. – P. 115–122.
400. Water diffusion in zeolite membranes: Molecular dynamics studies on effects of water loading and thermostat / K.N.D. Han, S. Bernardia, L. Wang [et. al.] // *Journal of Membrane Science*. – 2015. – Vol. 495. – P. 322–333.
401. Xie, J.Y. Molecular dynamics simulations of lipid membranes with lateral force: Rupture and dynamic properties / J.Y. Xie, J.H. Ding, M. Karttunen // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – Vol. 1838. – P. 994–1002.

Приложение А. Патенты на изобретение

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2642275

**СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ФЕНИБУТА В МИКРОКАПСУЛАХ МЕТОДОМ
КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования "Воронежский государственный университет" (ФГБУ ВПО ВГУ) (RU)*

Авторы: *Полковникова Юлия Александровна (RU),
Сливкин Алексей Иванович (RU)*

Заявка № 2016136544

Приоритет изобретения 12 сентября 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 24 января 2018 г.

Срок действия исключительного права

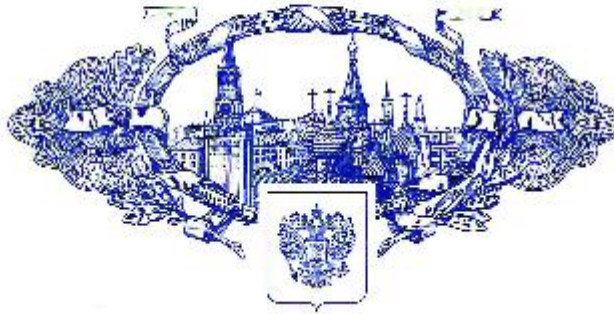
на изобретение истекает 12 сентября 2036 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Иванов Г.П. Иванов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2662173

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЧАСТИЦ
МИКРОКАПСУЛИРОВАННОГО ФЕНИБУТА В
АЛЬГИНАТЕ НАТРИЯ**

Изобретение принадлежит: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВО "ВГУ") (RU)*

Автор: *Полковникова Юлия Александровна (RU)*

Заявка № 2017106438

Приоритет изобретения 27 февраля 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 24 июля 2018 г.

Срок действия исключительного права

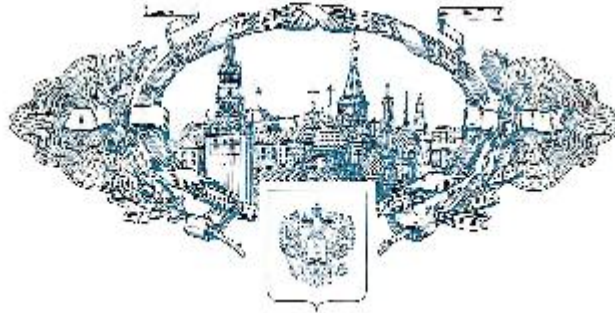
на изобретение истекает 27 февраля 2037 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г. П. Иванов Г. П. Иванов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2711908

**СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕЛИЧИНЫ АДсорбЦИИ
ВИНПОЦЕТИНА ЛИПОСОМАМИ**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВО "ВГУ") (RU)*

Авторы: *Полковникова Юлия Александровна (RU), Сливкин Алексей Иванович (RU), Чупандина Елена Евгеньевна (RU)*

Заявка № 2019115732

Приоритет изобретения 22 мая 2019 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 24 января 2020 г.

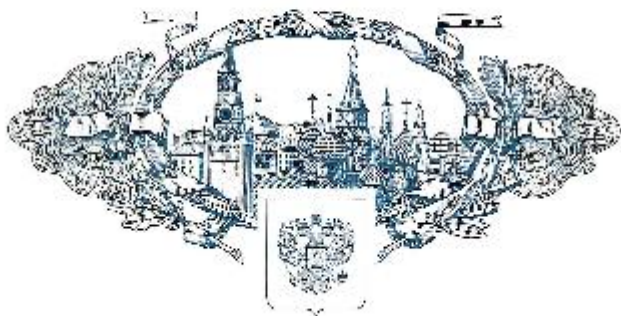
Срок действия исключительного права на изобретение истекает 22 мая 2039 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

А.В. Сливкин 11/11/2020

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2716000

Способ получения альгинат-хитозановых микрокапсул с
вишнёцетином

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВО "ВГУ") (RU)*

Автор: *Полковникова Юлия Александровна (RU)*

Заявка № 2019135778

Приоритет изобретения **06 ноября 2019 г.**

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **05 марта 2020 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **06 ноября 2039 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Никитин Г.П. Никитин



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2750383

Способ определения величины адсорбции циннаризина
липосомами

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВО "ВГУ") (RU)*

Автор(ы): *Полковникова Юлия Александровна (RU)*

Заявка № 2020129737

Приоритет изобретения 08 сентября 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 28 июня 2021 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 08 сентября 2040 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Иванов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2762947

**СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ФЕНИБУТА В МИКРОКАПСУЛАХ МЕТОДОМ
СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВО "ВГУ") (RU)*

Авторы: *Полковникова Юлия Александровна (RU), Сливкин Алексей Иванович (RU), Чистякова Валерия Михайловна (RU)*

Заявка № 2021105340

Приоритет изобретения **01 марта 2021 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **24 декабря 2021 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **01 марта 2041 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев



Приложение Б. Материалы технологического трансфера лабораторной разработки лекарственных форм винпоцетина

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ



**Российский университет
дружбы народов (РУДН)**

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ул. Миклухо-Маклая, д.8, Москва, Россия, 117198. Телефон +7 499 936 86 20;
www.med.rudn.ru; E-mail: med@rudn.ru

22 января 20 21
№ 2019-0300/0033

УТВЕРЖДАЮ
**Директор Медицинского
института РУДН**

А. Ю. Абрамов



АКТ

**внедрения результатов диссертационного исследования
Полковниковой Юлии Александровны «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия»
в Центр научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН:**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии — директора Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН доктора фармацевтических наук Потаниной О.Г., членов комиссии: заведующего лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ) РУДН к.фарм.н. Воробьева А.Н., заведующего лабораторией физико-химических методов исследования ЦКП (НОЦ) РУДН к.х.н. Никулина А.В. составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Полковниковой Юлии Александровны на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – «Технология получения лекарств» прошли

Русова Анна Алексеевна
+7 (499) 936 86 20

«Технология получения лекарств» прошли опытную проверку *винпоцетина*, капсул пролонгированного действия 0,01 г.

Проведенные работы показали перспективность использованного способа получения и воспроизводимость предложенной технологии в промышленных условиях. Результаты диссертационного исследования Полковниковой Юлии Александровны могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента.

Председатель комиссии:

директор Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН, доктор фармац. наук

 О.Г. Потанина

Подпись заверяю _____



Члены комиссии:

заведующий лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ) РУДН, канд. фармац. наук

 Воробьев А.Н.

Подпись заверяю _____



заведующий лабораторией физико-химических методов исследований ЦКП (НОЦ) РУДН, канд. хим. наук

 Никулин А.В.

Подпись заверяю _____



**Ученый секретарь Медицинского
института РУДН
к.фарм.н. Т.В. Максимова**



УТВЕРЖДАЮ
Директор ООО БТБ "Петрокемикалс"
Кулиев Сердар Эмирмурадович
28.07.2021 г



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

результатов диссертационной работы «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия» Полковниковой Юлии Александровны

Наименование предложения для внедрения: способ производства капсул, содержащих микрокапсулы лекарственных веществ

Кем предложено, адрес исполнителя: Полковникова Юлия Александровна, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»; 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Цель внедрения: апробация способа производства капсул винпоцетина пролонгированного действия в условиях ООО БТБ "Петрокемикалс"

Где и кем апробировано: производственный участок ООО БТБ "Петрокемикалс", директор по научной деятельности Зарайский Е. И.

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Результаты внедрения результаты внедрения нового способа получения капсул винпоцетина пролонгированного действия внесены в перспективный план производства ООО БТБ "Петрокемикалс"

Эффективность внедрения результаты внедрения показали, что эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источниках информации.

Замечания и предложения: отсутствуют

Ответственный за внедрение

Директор по научной деятельности,
академик АМТН, к.б.н.



Зарайский Е. И.

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ



Российский университет
дружбы народов (РУДН)

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ул. Миклухо-Маклая, д.8, Москва, Россия, 117198. Телефон +7 499 936 86 20;
www.med.rudn.ru; E-mail: med@rudn.ru

22 января 20 21
№ 2019-0300/0031

УТВЕРЖДАЮ

Директор Медицинского
института, РУДН

А. Ю. Абрамов

АКТ

**внедрения результатов диссертационного исследования
Полковниковой Юлии Александровны «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия»**

в Центр научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН:

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии — директора Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН доктора фармацевтических наук Потаниной О.Г., членов комиссии: заведующего лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ) РУДН к.фарм.н. Воробьева А.Н., заведующего лабораторией физико-химических методов исследования ЦКП (НОЦ) РУДН к.х.н. Никулина А.В. составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Полковниковой Юлии Александровны на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – «Технология получения лекарств» прошли

Русова Анна Алексеевна
+7 (499) 936 86 20

«Технология получения лекарств» прошли опытную проверку *винпоцетина с повышенным высвобождением, капсулы, 0,005 г.*

Проведенные работы показали перспективность использованного способа получения и воспроизводимость предложенной технологии в промышленных условиях. Результаты диссертационного исследования Полковниковой Юлии Александровны могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента.

Председатель комиссии:

директор Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН, доктор фармац. наук

 О.Г. Потанина

Подпись заверяю



Члены комиссии:

заведующий лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ) РУДН, канд. фармац. наук

 Воробьев А.Н.

Подпись заверяю



заведующий лабораторией физико-химических методов исследований ЦКП (НОЦ) РУДН, канд. хим. наук

 Никулин А.В.

Подпись заверяю



Ученый секретарь Медицинского
института РУДН
к.фарм.н. Т.В. Максимова



УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора
ОАО НПК «ЭСКОМ» по производству и
техническому перевооружению


Купов Х.А.
23 июня 2024 г.



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата
«Винпоцетин с повышенным высвобождением, капсулы, 0,005 г»

ОПР № 02781 - 02 - 2021

Срок действия регламента до «23» июня 2024

УТВЕРЖДАЮ
 Директор ООО БТБ "Петрокемикалс"
 Кулиев Сердар Эмирмурадович
 28.07.2021 г



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

результатов диссертационной работы «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия» Полковниковой Юлии Александровны

Наименование предложения для внедрения: способ производства капсул, содержащих твердые дисперсии лекарственных веществ

Кем предложено, адрес исполнителя: Полковникова Юлия Александровна, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»; 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Цель внедрения: апробация способа производства капсул, содержащих твердые дисперсии лекарственных веществ, в условиях ООО БТБ "Петрокемикалс"

Где и кем апробировано: производственный участок ООО БТБ "Петрокемикалс", директор по научной деятельности Зарайский Е. И.

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Результаты внедрения результаты внедрения нового способа получения капсул винпоцетина внесены в перспективный план производства ООО БТБ "Петрокемикалс"

Эффективность внедрения результаты внедрения показали, что эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источниках информации.

Замечания и предложения: отсутствуют

Ответственный за внедрение

Директор по научной деятельности,
 академик АМТН, к.б.н.



Зарайский Е. И.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора
ОАО НПК «ЭСКОМ» по производству и
техническому перевооружению Купов Х.А.
23 июля 2021 г.**АКТ О ВНЕДРЕНИИ****результатов диссертационной работы «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия» Полковниковой Юлии Александровны****Наименование предложения для внедрения:** способ производства капсул,
содержащих твердые дисперсии лекарственных веществ**Кем предложено, адрес исполнителя:** Полковникова Юлия Александровна,
к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической
технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»;
394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1**Цель внедрения:** апробация способа производства капсул, содержащих
твердые дисперсии лекарственных веществ в условиях ООО
«БЕЛФАРМАМЕД»**Где и кем апробировано:** производственный участок ОАО НПК «ЭСКОМ»,
первый заместитель генерального директора по производству Купов Х.А., г.
Ставрополь, Россия**Источник информации:** исследовательская работа, выполненная в рамках
диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия»**Результаты внедрения** результаты внедрения нового способа получения
капсул винпоцетина внесены в перспективный план производства ОАО НПК
«ЭСКОМ»**Эффективность внедрения** результаты внедрения показали, что
эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источниках
информации.**Замечания и предложения:** отсутствуют

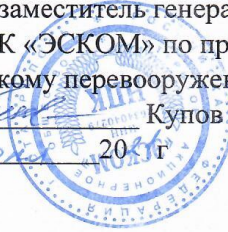
Ответственный за внедрение

Первый заместитель генерального директора по производству ОАО
НПК «ЭСКОМ» Купов Х.А. 

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора
ОАО НПК «ЭСКОМ» по производству и
техническому перевооружению

 Купов Х.А.
23 июля 2021 г.



ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата
«Винпоцетин, капсулы пролонгированные, 0,01 г»

ЛР № 02871-05-2021

Срок действия регламента до «23» июля 2024

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора
ОАО НПК «ЭСКОМ» по производству и
техническому перевооружению


Купов Х.А.

23 июня 2024 г.



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата
«Винпоцетин, капсулы пролонгированные, 0,01 г»

ОЛР № 02783 - 02- 2021

Срок действия регламента до «23» июня 20 24

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ



Российский университет
дружбы народов (РУДН)

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ул. Миклухо-Маклая, д.8, Москва, Россия, 117198. Телефон +7 499 936 86 20;
www.med.rudn.ru; E-mail: med@rudn.ru

22 января 20 21
№ 2019-0300/0029

УТВЕРЖДАЮ
Директор Медицинского
института РУДН
А. Ю. Абрамов



АКТ

**внедрения результатов диссертационного исследования
Полковниковой Юлии Александровны «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия»**

в Центр научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН:

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии — директора Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН доктора фармацевтических наук Потаниной О.Г., членов комиссии: заведующего лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ) РУДН к.фарм.н. Воробьева А.Н., заведующего лабораторией физико-химических методов исследования ЦКП (НОЦ) РУДН к.х.н. Никулина А.В. составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Полковниковой Юлии Александровны на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – «Технология получения лекарств» прошли

Русова Анна Алексеевна
+7 (499) 936 86 20

«Технология получения лекарств» прошли опытную проверку *винпоцетина липосомального, лиофилизата для приготовления раствора для инъекций 5 мг.*

Проведенные работы показали перспективность использованного способа получения и воспроизводимость предложенной технологии в промышленных условиях. Результаты диссертационного исследования Полковниковой Юлии Александровны могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента.

Председатель комиссии:

директор Центра научных исследований и разработок
ЦКП (НОЦ) РУДН, доктор фармац. наук

 О.Г. Потанина

Подпись заверяю _____



Члены комиссии:

заведующий лабораторией промышленной фармацевтической
технологии ЦКП (НОЦ) РУДН, канд. фармац. наук

 Воробьев А.Н.

Подпись заверяю _____



заведующий лабораторией физико-химических методов
исследований ЦКП (НОЦ) РУДН, канд. хим. наук

 Никулин А.В.

Подпись заверяю _____



Ученый секретарь Медицинского
института РУДН
к.фарм.н. Г.В. Максимова





**Акционерное общество
«Институт фармацевтических технологий»**

Юридический адрес: 121353, г. Москва, Сколковское шоссе, д.21, офис 1
ИНН 7731578255 КПП 773101001 ОГРН 1077761680182 info@ipt.ru.com

**УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
АО «Институт
фармацевтических
технологий»**



С. А. Кедик

«27» мая 2021 года

АКТ

проведения опытно-промышленной апробации технологии производства

«Винпоцетин липосомальный

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 5 мг»

Мы, нижеподписавшиеся директор по производству АО «ИФТ» Суслов В.В., технолог отдела стандартизации Иванов И.С. удостоверяем, что провели на базе АО «ИФТ» опытную проверку технологичности получения липосом циннаризина по прописи, разработанной совместно с ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии Полковникова Юлия Александровна).

Проведенные работы показали перспективность использованного способа получения и воспроизводимость предложенной технологии в промышленных условиях. Полученные результаты могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента.

Директор по производству

к.х.н. Суслов В.В.

Технолог отдела стандартизации

Иванов И.С.



Акционерное общество

«Институт фармацевтических технологий»

Юридический адрес: 121353, г. Москва, Сколковское шоссе, д.21, офис 1
ИНН 7731578255 КПП 773101001 ОГРН 1077761680182 info@ipt.ru.com

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
АО «Институт
фармацевтических
технологий»



С. А. Кедик

« 22 » мая 2021 года

АКТ

внедрения материалов диссертационного исследования Полковниковой Юлии Александровны «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия» в производственный процесс АО «Институт фармацевтических технологий»:

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии — первого заместителя генерального директора Кочкиной Ю.В., членов комиссии: заместителя генерального директора Шаталова Д.О., технолога отдела стандартизации Белякова С.В. составили настоящий акт о том, что материалы диссертационной работы доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Полковниковой Юлии Александровны на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств прошли опытную проверку технологичности получения винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 5 мг. Проведенные работы показали перспективность

использованного способа получения и воспроизводимость предложенной технологии в промышленных условиях. Полученные результаты могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента.

Председатель комиссии:

Первый заместитель
генерального директора



к.фарм.н.Кочкина Ю.В.

Члены комиссии:

Заместитель
генерального директора



к.фарм.н. Шаталов Д.О.

Технолог отдела стандартизации



к.фарм.н. Беляков С.В.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора
ОАО НПК «ЭСКОМ» по производству и
техническому перевооружению

Купов Х.А.

29 июня 2024 г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ****результатов диссертационной работы «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия» Полковниковой Юлии Александровны****Наименование предложения для внедрения:** способ производства липосом лекарственных веществ**Кем предложено, адрес исполнителя:** Полковникова Юлия Александровна, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»; 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1**Цель внедрения:** апробация способа производства капсул, содержащих твердые дисперсии лекарственных веществ в условиях ОАО НПК «ЭСКОМ»**Где и кем апробировано:** производственный участок ОАО НПК «ЭСКОМ», первый заместитель генерального директора по производству Купов Х.А., г. Ставрополь, Россия**Источник информации:** исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»**Результаты внедрения** результаты внедрения нового способа получения липосом винпоцетина внесены в перспективный план производства ОАО НПК «ЭСКОМ»**Эффективность внедрения** результаты внедрения показали, что эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источниках информации.**Замечания и предложения:** отсутствуют

Ответственный за внедрение

Первый заместитель генерального директора по производству ОАО
НПК «ЭСКОМ» Купов Х.А.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора
ОАО НПК «ЭСКОМ» по производству и
техническому перевооружению


Купов Х.А.
23 июля 2024 г.



ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата

«Винпоцетин липосомальный

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 5 мг»

ЛР № *02871-06-2021*

Срок действия регламента до «*23*» *июля* 20*24*

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора
ОАО НПК «ЭСКОМ» по производству и
техническому перевооружению


Купов Х.А.

23 июля



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата

«Винпоцетин липосомальный»

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 5 мг»

ОЛР № 02782-02-2021

Срок действия регламента до «23» июля 2024

Приложение В. Материалы технологического трансфера лабораторной разработки лекарственных форм аминокислоты

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ



Российский университет
дружбы народов (РУДН)

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ул. Миклухо-Маклая, д.8, Москва, Россия, 117198. Телефон +7 499 936 86 20;
www.med.rudn.ru; E-mail: med@rudn.ru

22 января 20 21
№ 2019-0300/0032

УТВЕРЖДАЮ

Директор Медицинского
института РУДН


А. Ю. Абрамов
ИНСТИТУТ

АКТ

внедрения результатов диссертационного исследования Полковниковой Юлии Александровны «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

в Центр научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН:

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии — директора Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН доктора фармацевтических наук Потаниной О.Г., членов комиссии: заведующего лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ) РУДН к.фарм.н. Воробьева А.Н., заведующего лабораторией физико-химических методов исследования ЦКП (НОЦ) РУДН к.х.н. Никулина А.В. составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Полковниковой Юлии Александровны на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по

степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – «Технология получения лекарств» прошли опытную проверку *фенибута, капсул пролонгированного действия 0,25 г.*

Проведенные работы показали перспективность использованного способа получения и воспроизводимость предложенной технологии в промышленных условиях. Результаты диссертационного исследования Полковниковой Юлии Александровны могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента.

Председатель комиссии:

директор Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН, доктор фармац. наук

 О.Г. Потанина

Подпись заверяю 

Члены комиссии:

заведующий лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ) РУДН, канд. фармац. наук

 Воробьев А.Н.

Подпись заверяю 

заведующий лабораторией физико-химических методов исследований ЦКП (НОЦ) РУДН, канд. хим. наук

 Никулин А.В.

Подпись заверяю 



**Ученый секретарь Медицинского
института РУДН
к.фарм.н. Т.В. Максимова**



УТВЕРЖДАЮ
Директор ООО БТБ "Петрокемикалс"
Кулиев Сердар Эмирмурадович
28.07.2021 г



АКТ О ВНЕДРЕНИИ
результатов диссертационной работы «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия» Полковниковой Юлии Александровны

Наименование предложения для внедрения: способ производства капсул, содержащих микрокапсулы лекарственных веществ

Кем предложено, адрес исполнителя: Полковникова Юлия Александровна, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»; 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Цель внедрения: апробация способа производства капсул, содержащих микрокапсулы лекарственных веществ, в условиях ООО БТБ "Петрокемикалс"

Где и кем апробировано: производственный участок ООО БТБ "Петрокемикалс", директор по научной деятельности Зарайский Е. И.

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Результаты внедрения результаты внедрения нового способа получения капсул фенибута внесены в перспективный план производства ООО БТБ "Петрокемикалс"

Эффективность внедрения результаты внедрения показали, что эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источниках информации.

Замечания и предложения: отсутствуют

Ответственный за внедрение

Директор по научной деятельности,
академик АМТН, к.б.н.

Зарайский Е. И.

Приложение Г. Материалы технологического трансфера лабораторной разработки лекарственных форм циннаризина

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ



**Российский университет
дружбы народов (РУДН)**

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ул. Миклухо-Маклая, д.8, Москва, Россия, 117198. Телефон +7 499 936 86 20;
www.med.rudn.ru; E-mail: med@rudn.ru

22 января 20 21
№ 2019-0300/0030

УТВЕРЖДАЮ

**Директор Медицинского
института РУДН**

А. Ю. Абрамов

АКТ

**внедрения результатов диссертационного исследования
Полковниковой Юлии Александровны «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия»**

в Центр научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН:

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии — директора Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН доктора фармацевтических наук Потаниной О.Г., членов комиссии: заведующего лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ) РУДН к.фарм.н. Воробьева А.Н., заведующего лабораторией физико-химических методов исследования ЦКП (НОЦ) РУДН к.х.н. Никулина А.В. составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Полковниковой Юлии Александровны на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – «Технология получения лекарств» прошли


Русова Анна Алексеевна
+7 (499) 936 86 20

«Технология получения лекарств» прошли опытную проверку *циннаризина с повышенным высвобождением, капсулы, 0,025 г.*

Проведенные работы показали перспективность использованного способа получения и воспроизводимость предложенной технологии в промышленных условиях. Результаты диссертационного исследования Полковниковой Юлии Александровны могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента.

Председатель комиссии:

директор Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН, доктор фармац. наук

 О.Г. Потанина

Подпись заверяю _____



Члены комиссии:

заведующий лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ) РУДН, канд. фармац. наук

 Воробьев А.Н.

Подпись заверяю _____



заведующий лабораторией физико-химических методов исследований ЦКП (НОЦ) РУДН, канд. хим. наук

 Никулин А.В.

Подпись заверяю _____




**Ученый секретарь Медицинского
института РУДН
к.фарм.н. Т.В. Максимова**





УТВЕРЖДАЮ

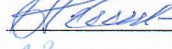
Первый заместитель генерального директора
ОАО НПК «ЭСКОМ» по производству и
техническому перевооружению
Купов Х.А.
23 июля 2021 г**АКТ О ВНЕДРЕНИИ****результатов диссертационной работы «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия» Полковниковой Юлии Александровны****Наименование предложения для внедрения:** способ производства капсул,
содержащих твердые дисперсии лекарственных веществ**Кем предложено, адрес исполнителя:** Полковникова Юлия Александровна,
к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической
технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»;
394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1**Цель внедрения:** апробация способа производства капсул, содержащих
твердые дисперсии лекарственных веществ в условиях ОАО НПК «ЭСКОМ»**Где и кем апробировано:** производственный участок ОАО НПК «ЭСКОМ»,
первый заместитель генерального директора по производству Купов Х.А., г.
Ставрополь, Россия**Источник информации:** исследовательская работа, выполненная в рамках
диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия»**Результаты внедрения** результаты внедрения нового способа получения
капсул циннаризина внесены в перспективный план производства ОАО НПК
«ЭСКОМ»**Эффективность внедрения** результаты внедрения показали, что
эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источниках
информации.**Замечания и предложения:** отсутствуют

Ответственный за внедрение

Первый заместитель генерального директора по производству ОАО
НПК «ЭСКОМ» Купов Х.А.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора
ОАО НПК «ЭСКОМ» по производству и
техническому перевооружению

 Купов Х.А.
23 июля 2024 г.



ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата

«Циннаризин с повышенным высвобождением, капсулы, 0,025 г»

ЛР № *02871-04-2021*

Срок действия регламента до «23» июля 2024

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора
ОАО НПК «ЭСКОМ» по производству и
техническому перевооружению

Купов Х.А.

29 апреля 2021 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ**результатов диссертационной работы «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия» Полковниковой Юлии Александровны**

Наименование предложения для внедрения: способ производства липосом лекарственных веществ

Кем предложено, адрес исполнителя: Полковникова Юлия Александровна, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»; 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Цель внедрения: апробация способа производства капсул, содержащих твердые дисперсии лекарственных веществ в условиях ОАО НПК «ЭСКОМ»

Где и кем апробировано: производственный участок ОАО НПК «ЭСКОМ», первый заместитель генерального директора по производству Купов Х.А., г. Ставрополь, Россия

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Результаты внедрения результаты внедрения нового способа получения липосом циннаризина внесены в перспективный план производства ОАО НПК «ЭСКОМ»

Эффективность внедрения результаты внедрения показали, что эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источниках информации.

Замечания и предложения: отсутствуют

Ответственный за внедрение

Первый заместитель генерального директора по производству ОАО
НПК «ЭСКОМ» Купов Х.А.



УТВЕРЖДАЮ
Директор ООО БТБ "Петрокемикалс"
Кулиев Сердар Эмирмурадович
28.07.2021 г



АКТ О ВНЕДРЕНИИ
результатов диссертационной работы «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия» Полковниковой Юлии Александровны

Наименование предложения для внедрения: способ производства липосом лекарственных веществ

Кем предложено, адрес исполнителя: Полковникова Юлия Александровна, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»; 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Цель внедрения: апробация способа производства липосом лекарственных веществ в условиях ООО БТБ "Петрокемикалс"

Где и кем апробировано: производственный участок ООО БТБ "Петрокемикалс", директор по научной деятельности Зарайский Е.И.

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Результаты внедрения результаты внедрения нового способа получения липосом циннаризина внесены в перспективный план производства ООО БТБ "Петрокемикалс"

Эффективность внедрения результаты внедрения показали, что эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источниках информации.

Замечания и предложения: отсутствуют

Ответственный за внедрение

Директор по научной деятельности,
академик АМТН, к.б.н.



Зарайский Е. И.

Приложение Д. Материалы технологического трансфера лабораторной разработки наночастиц пористого кремния с лекарственными средствами

 УТВЕРЖДАЮ
Директор ООО БТБ "Петрокемикалс"
Кулиев Сердар Эмирмурадович
28.07.2021 г

АКТ О ВНЕДРЕНИИ
результатов диссертационной работы «Теоретическое и
экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов
нейротропного действия» Полковниковой Юлии Александровны

Наименование предложения для внедрения: способ производства наночастиц пористого кремния с лекарственными веществами

Кем предложено, адрес исполнителя: Полковникова Юлия Александровна, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»; 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Цель внедрения: апробация способа производства наночастиц пористого кремния с винпоцетином в условиях ООО БТБ "Петрокемикалс"

Где и кем апробировано: производственный участок ООО БТБ "Петрокемикалс", директор по научной деятельности Зарайский Е. И.

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Результаты внедрения результаты внедрения нового способа получения наночастиц пористого кремния с винпоцетином внесены в перспективный план производства ООО БТБ "Петрокемикалс"

Эффективность внедрения результаты внедрения показали, что эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источниках информации.

Замечания и предложения: отсутствуют

Ответственный за внедрение

Директор по научной деятельности,
академик АМТН, к.б.н.


Зарайский Е. И.

**Приложение Е. Акты о внедрении результатов
научно-исследовательской работы в учебный процесс**

УТВЕРЖДАЮ

Директор Института фармации им. А.П. Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
д.фарм.н., проф. Раменская Г. В.



«27» мая 2021 г

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Предмет внедрения: Методологический подход к созданию липосомальных лекарственных препаратов

Автор: доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Где внедрено: кафедра фармацевтической технологии института фармации им. А.П. Нелюбина

Цель внедрения: использование в учебном процессе при изучении целенаправленных систем доставки лекарственных веществ с целью приобретения навыков производства липосомальных лекарственных форм.

Зав. каф. фармацевтической технологии,
д.фарм.н., проф.

Краснюк И.И.

Проф. каф. фармацевтической технологии,
д.фарм.н., проф.

Дёмина Н.Б.

Доц. каф. фармацевтической технологии,
к.фарм.н.

Козлова Ж.М.

УТВЕРЖДАЮ
 Директор Института фармации им. А.П. Нелюбина
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
 Минздрава России (Сеченовский Университет)
 д.фарм.н., проф. Раменская Г. В.



«27» мая 2021 г

АКТ
о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Предмет внедрения: Методологический подход к созданию капсул, содержащих твердые дисперсии лекарственных веществ

Автор: доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Где внедрено: кафедра фармацевтической технологии института фармации им. А.П. Нелюбина

Цель внедрения: использование в учебном процессе при изучении вопросов повышения биодоступности лекарственных веществ с целью приобретения навыков производства твердых дисперсных систем.

Зав. каф. фармацевтической технологии,
 д.фарм.н., проф.

Краснюк И.И.

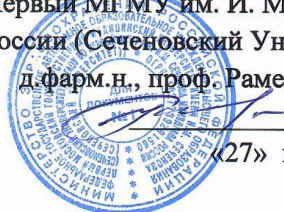
Проф. каф. фармацевтической технологии,
 д.фарм.н., проф.

Дёмина Н.Б.

Доц. каф. фармацевтической технологии,
 к.фарм.н.

Козлова Ж.М.

УТВЕРЖДАЮ
Директор Института фармации им. А.П. Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
д.фарм.н., проф. Раменская Г. В.



«27» мая 2021 г

АКТ
о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Предмет внедрения: Методологический подход к созданию капсул с микрокапсулами лекарственных веществ

Автор: доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Где внедрено: кафедра фармацевтической технологии института фармации им. А.П. Нелюбина

Цель внедрения: использование в учебном процессе при изучении целенаправленных систем доставки лекарственных веществ с целью приобретения навыков производства микрокапсулированных лекарственных форм.

Зав. каф. фармацевтической технологии,
д.фарм.н., проф.

Краснюк И.И.

Проф. каф. фармацевтической технологии,
д.фарм.н., проф.

Дёмина Н.Б.

Доц. каф. фармацевтической технологии,
к.фарм.н.

Козлова Ж.М.

УТВЕРЖДАЮ
 Директор Института фармации им. А.П. Нелюбина
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
 Минздрава России (Сеченовский Университет)
 д.фарм.н., проф. Раменская Г. В.



«27» мая 2021 г

АКТ
о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Предмет внедрения: Материалы монографии «Нано– и микрочастицы лекарственных веществ нейротропного действия»

Автор: доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Где внедрено: кафедра фармацевтической технологии института фармации им. А.П. Нелюбина

Цель внедрения: использование в учебном процессе при изучении целенаправленных систем доставки лекарственных веществ с целью приобретения навыков производства липосом, микрокапсул, наночастиц.

Зав. каф. фармацевтической технологии,
 д.фарм.н., проф.

Краснюк И.И.

Проф. каф. фармацевтической технологии,
 д.фарм.н., проф.

Дёмина Н.Б.

Доц. каф. фармацевтической технологии,
 к.фарм.н.

Козлова Ж. М.

УТВЕРЖДАЮ
 Директор Института фармации им. А.П. Нелюбина
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
 Минздрава России (Сеченовский Университет)
 д.фарм.н., проф. Раменская Г. В.



«27» мая 2021 г

АКТ
о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Предмет внедрения: Материалы монографии «Теоретическое обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Автор: доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Где внедрено: кафедра фармацевтической технологии института фармации им. А.П. Нелюбина

Цель внедрения: использование в учебном процессе при изучении целенаправленных систем доставки лекарственных веществ с целью приобретения навыков производства липосом, микрокапсул, наночастиц.

Зав. каф. фармацевтической технологии,
 д.фарм.н., проф.

Краснюк И.И.

Проф. каф. фармацевтической технологии,
 д.фарм.н., проф.

Дёмина Н.Б.

Доц. каф. фармацевтической технологии,
 к.фарм.н.

Козлова Ж. М.

УТВЕРЖДАЮ
Директор Института фармации им. А.П. Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
д.фарм.н., проф. Раменская Г.В.



«27» мая 2021 г

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Предмет внедрения: Методические рекомендации по проведению компьютерного моделирования при разработке состава лекарственных препаратов

Автор: доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Где внедрено: кафедра фармацевтической технологии института фармации им. А.П. Нелюбина

Цель внедрения: использование в учебном процессе при изучении целенаправленных систем доставки лекарственных веществ с целью приобретения навыков производства липосом, микрокапсул, наночастиц.

Зав. каф. фармацевтической технологии,
д.фарм.н., проф.

Краснюк И.И.

Проф. каф. фармацевтической технологии,
д.фарм.н., проф.

Дёмина Н.Б.

Доц. каф. фармацевтической технологии,
к.фарм.н.

Козлова Ж. М.

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора Пятигорского медико-фармацевтического
института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России»,

д.м.н, доцент

М.В. Черников



АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 8

г. Пятигорск

01.06.2021

1. **Наименование для предложения:** Материалы монографии «Теоретическое обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»
2. **Кем предложен, адрес исполнителя:** доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна
3. **Где внедрено:** кафедра фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России»
4. **Эффективность внедрения:** предлагаемое внедрение полезно для проведения учебных занятий и научно-исследовательских работ в области разработки состава и технологии лекарственных препаратов, что может быть полезно в курсах «Фармацевтическая технология», «Основы биофармации», которые реализуются для студентов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России»

Зав. каф. фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии,
д.фарм.н., доц.

Компанцев Д.В.

Проф. каф. фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии,
д.фарм.н., проф.

Степанова Э.Ф.

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора Пятигорского медико-фармацевтического
института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России»,
д.м.н, доц., М.В. Черников



АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 9

г. Пятигорск

01.06.2021

- 1. Наименование для предложения:** Материалы монографии «Нано- и микрочастицы лекарственных веществ нейротропного действия»
- 2. Кем предложен, адрес исполнителя:** доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна
- 3. Где внедрено:** кафедра фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России»
- 4. Эффективность внедрения:** предлагаемое внедрение полезно для проведения учебных занятий и научно-исследовательских работ в области разработки состава и технологии лекарственных препаратов, что может быть полезно в курсах «Фармацевтическая технология», «Основы биофармации», которые реализуются для студентов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России»

Зав. каф. фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии,
д.фарм.н., доц.

Компанцев Д.В.

Проф. каф. фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии,
д.фарм.н., проф.

Степанова Э.Ф.

УТВЕРЖДАЮ
 И.о. директора Пятигорского медико-фармацевтического
 института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ
 Минздрава России»,
 д.м.н, доц., М.В. Черников

АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 10

г. Пятигорск


01.06.2021

1. **Наименование для предложения:** Методологический подход к созданию капсул с микрокапсулами лекарственных веществ
2. **Кем предложен, адрес исполнителя:** доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна
3. **Где внедрено:** кафедра фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России»
4. **Эффективность внедрения:** предлагаемое внедрение полезно для проведения учебных занятий и научно-исследовательских работ в области в области разработки состава и технологии лекарственных препаратов, что может быть полезно в курсах «Фармацевтическая технология», «Основы биофармации», которые реализуются для студентов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России»

Зав. каф. фармацевтической технологии
 с курсом медицинской биотехнологии,
 д.фарм.н., доц.

 Компанцев Д.В.

Проф. каф. фармацевтической технологии
 с курсом медицинской биотехнологии,
 д.фарм.н., проф.

 Степанова Э.Ф.

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора Пятигорского медико-фармацевтического
института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России»,

д.м.н, доц., М.В. Черников



АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 11

г. Пятигорск

01.06.2021

1. **Наименование для предложения:** Методологический подход к созданию систем доставки на основе пористого кремния
2. **Кем предложен, адрес исполнителя:** доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна
3. **Где внедрено:** кафедра фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России»
4. **Эффективность внедрения:** предлагаемое внедрение полезно для проведения учебных занятий и научно-исследовательских работ в области разработки состава и технологии лекарственных препаратов, что может быть полезно в курсах «Фармацевтическая технология», «Основы биофармации», которые реализуются для студентов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России»

Зав. каф. фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии,
д.фарм.н., доц.



Компанцев Д.В.

Проф. каф. фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии,
д.фарм.н., проф.



Степанова Э.Ф.



УТВЕРЖДАЮ
Директор ИПРИМ РАН
д.т.н. Власов А.Н.

«28» июля 2021

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы

Предмет внедрения: Методические рекомендации по проведению компьютерного моделирования при разработке состава лекарственных препаратов

Автор: доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Цель внедрения: использование для разработки противоопухолевых и противовирусных препаратов на основе нанокompозитов благородных металлов, фуллеренов и нанотрубок.

Руководитель группы Биомеханики
ИПРИМ РАН, академик АМТН, к.б.н.

Зарайский Е. И.



УТВЕРЖДАЮ
Директор ИПРИМ РАН
д.т.н. Власов А.Н.

«28» июля 2021

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы

Предмет внедрения: Методические рекомендации по проведению компьютерного моделирования при разработке состава лекарственных препаратов

Автор: доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна

Источник информации: исследовательская работа, выполненная в рамках диссертационного исследования Полковниковой Ю.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия»

Цель внедрения: использование для разработки противоопухолевых и противовирусных препаратов на основе нанокompозитов благородных металлов, фуллеренов и нанотрубок.

Руководитель группы Биомеханики
ИПРИМ РАН, академик АМТН, к.б.н.

Зарайский Е. И.

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по образовательной
деятельности и общим вопросам
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
д.м.н, доцент


В.И. Гаврилов
«25» марта 2021 г.

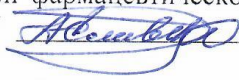



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по науке и инновациям
ФГБОУ ВО ВГУ
д.х.н. доцент


О.А. Козадёров
«25» марта 2021 г.



АКТ
о внедрении результатов
научной и инновационной деятельности

1. **Авторы (соавторы) внедрения:** доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», к.ф.н., доцент *Полковникова Юлия Александровна*; заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», д.ф.н., профессор *Сливкин Алексей Иванович*;
 2. **Источник предложения:** материалы диссертационной работы «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия».
 3. **Название объекта внедрения:** методика производства микрокапсул винпоцетина методом диспергирования.
 4. **Наименование организации, где используются результаты исследования:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.
 5. **Дата начала отсчета внедрения:** 01.10.2020 г.
 6. **Заключение об эффективности внедрения:** использование предложенной методики в учебном процессе (в т.ч. при выполнении курсовых и дипломных научно-исследовательских работ) у студентов фармацевтического факультета позволяет оптимизировать способы получения микрокапсул, а также расширить ассортимент лекарственных и вспомогательных веществ, используемых для производства микрокапсул.
- Руководитель подразделения, из которого исходит внедрение:**
Сливкин А.И., д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ВГУ 
- Ответственный за внедрение:**
Полковникова Ю.А., к.ф.н., доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ВГУ 

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по образовательной
деятельности и общим вопросам
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

д.м.н, доцент

[Подпись]
В.П. Гаврилюк

«25» марта 2021 г.

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по науке и инновациям
ФГБОУ ВО ВГУ

д.х.н, доцент

[Подпись]
О.А. Козаёров

«25» марта 2021 г.

АКТ
о внедрении результатов
научной и инновационной деятельности

1. **Авторы (соавторы) внедрения:** доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», к.ф.н, доцент *Полковникова Юлия Александровна*; заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», д.ф.н., профессор *Сливкин Алексей Иванович*;

2. **Источник предложения:** материалы диссертационной работы «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия».

3. **Название объекта внедрения:** методика производства микрокапсул фенибута методом экструзии.

4. **Наименование организации, где используются результаты исследования:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

5. **Дата начала отчета внедрения:** 01.10.2020 г.

6. **Заключение об эффективности внедрения:** использование предложенной методики в учебном процессе (в т.ч. при выполнении курсовых и дипломных научно-исследовательских работ) у студентов фармацевтического факультета позволяет оптимизировать способы получения микрокапсул, а также расширить ассортимент лекарственных и вспомогательных веществ, используемых для производства микрокапсул.

Руководитель подразделения, из которого исходит внедрение:

Сливкин А.И., д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ВГУ *[Подпись]*

Ответственный за внедрение:

Полковникова Ю.А., к.ф.н., доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ВГУ *[Подпись]*

«УТВЕРЖДАЮ»

Зав.каф. технологии лекарств
Ташкентского фармацевтического института



д.фарм.н., проф. Ё.С. Кариева

АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 2

г. Ташкент

24.06.2020

1. **Наименование для предложения:** Материалы монографии «Нано- и микрочастицы лекарственных веществ нейротропного действия»
2. **Кем предложен, адрес исполнителя:** доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» к.фарм.н. Полковникова Юлия Александровна
3. **Где и когда внедрено:** Ташкентский фармацевтический институт, кафедра технологии лекарств
4. **Эффективность внедрения:** предлагаемое внедрение полезно для проведения учебных занятий и научно-исследовательских работ в области разработки состава и технологии лекарственных препаратов, что может быть полезно в курсах «Фармацевтическая технология», «Биофармация», «Системы модификации и направленности лекарственных средств», которые реализуются для студентов фармацевтического факультета.

Доцент кафедры ТЛФ, к.ф.н.

Доцент кафедры ТЛФ, к.ф.н.

Доцент кафедры ТЛФ, д.ф.н.



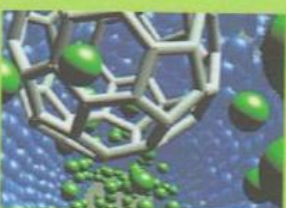
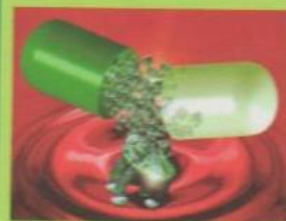
Г.М.Туреева

Н.М.Ризаева

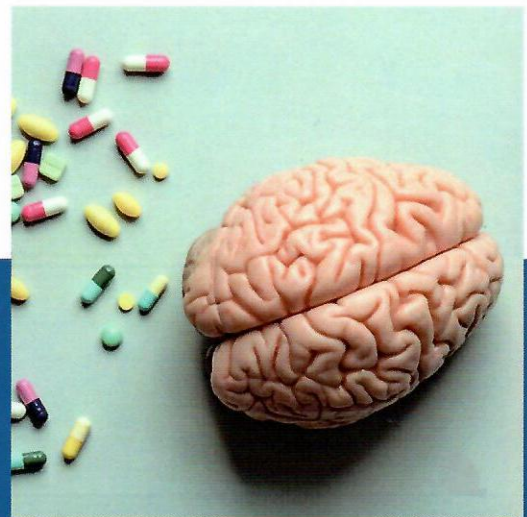
Ф.Х.Максудова

Ю. А. Полковникова

НАНО- И МИКРОЧАСТИЦЫ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ



ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ



Ю. А. Полковникова



E.LANBOOK.COM