

УДК 615.45

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

С.А. Кедик<sup>1,2</sup>, В.В. Суслов<sup>1,2\*</sup>, И.П. Седишев<sup>1,2</sup>, Т.Т.Т. Нгуен<sup>1</sup>, Е.А. Шняк<sup>1,2</sup>

**Резюме.** В обзоре литературы представлены сведения о нестероидных противовоспалительных препаратах и различных подходах к созданию лекарственных форм с модифицированным высвобождением нестероидных противовоспалительных средств. Рассмотрены биологически совместимые полимеры синтетического и природного происхождения, применяемые в качестве носителей лекарственных средств. Обсуждены различные методы, используемые для получения полимерных микрочастиц и лекарственных форм нестероидных противовоспалительных средств на их основе. Приведена характеристика готовых микрочастиц с инкапсулированными в них нестероидными противовоспалительными средствами.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, полимерные микрочастицы, модифицированное высвобождение.

### DOSAGE FORMS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY PHARMACEUTICAL SUBSTANCE FOR CONTROLLED RELEASE

S.A. Kedik<sup>1,2</sup>, V.V. Suslov<sup>1,2\*</sup>, I.P. Sedishev<sup>1,2</sup>, T.T.T. Nguen<sup>1</sup>, E.A. Shnyak<sup>1,2</sup>

**Abstract.** This review is about nonsteroidal anti-inflammatory drugs and different approaches to development of pharmaceutical forms for controlled nonsteroidal anti-inflammatory drug release. Natural and synthetic biocompatible polymers used as drug carriers were considered. Different methods used for production of polymeric microparticles and formulations of nonsteroidal anti-inflammatory agents based on them were discussed. Characterization of microparticles with encapsulated nonsteroidal anti-inflammatory agents was given.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drug, polymeric microparticles, controlled release.

1 – Московский технологический университет (ИТХТ), 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, 86

2 – ЗАО «Институт фармацевтических технологий», 121353, Россия, г. Москва, Сколковское ш., д. 21/32

1 – Moscow Technological University (ITHT), 86, Vernadskogo prospect, Moscow, 119571, Russia

2 – ZAO «Institute of pharmaceutical technologies», 21/32, Skolkovskoe shosse, Moscow, 121353, Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail: [suslov@ipt.ru](mailto:suslov@ipt.ru)

## ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – один из наиболее часто используемых в медицинской практике видов лекарственных средств. Они характеризуются противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим эффектом.

Несмотря на разнообразие химических структур, все НПВП обладают сходным терапевтическим действием: они вызывают уменьшение отека, обезболивание, ослабление гипертермии, облегчение лихорадочного состояния. Спектр заболеваний, при которых используются НПВП, чрезвычайно широк. Он включает ревматические заболевания (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондиллит, подагра и т.д.), боли различного генеза (невралгии, миалгии, головные и зубные боли, боли при первичной дисменорее и др.), ишемическую болезнь сердца [1, 2] и другие заболевания. Использование НПВП в большинстве случаев улучшает качество жизни больных с такими заболеваниями.

Вместе с тем частое применение НПВП сопровождается побочными эффектами и осложнениями. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что их применение чаще всего приводит к нарушениям деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3]. Установлены основные звенья патогенеза и механизм повреждающего действия НПВП на желудок и 12-перстную кишку [4, 5].

Установлено, что неблагоприятные эффекты, возникающие при применении НПВП, зависят прежде всего от дозы. Во многих случаях имеют место достаточно тяжелые последствия, связанные с возможностью перфорации язвы и желудочно-кишечными кровотечениями, вплоть до летального исхода. Такие осложнения существенно ограничивают использование НПВП.

Одним из способов улучшения фармакокинетических параметров НПВП является применение пролонгированных форм (ретард). В настоящее время доступны пероральные лекарственные формы (ЛФ) с пролонгированным

высвобождением, например с энтеросолюбильным покрытием. Такие ЛФ представляют собой двухслойные таблетки, из которых активное вещество высвобождается в течение 12–24 ч. Однако ни новые формы с регулируемым высвобождением, ни тем более традиционные формы, при использовании которых происходит более резкий выброс препарата, не обеспечивают эффективную доставку лекарственного средства и характеризуются высоким потенциалом желудочно-кишечного раздражения [6].

Более перспективным является создание новых лекарственных форм НПВП с модифицированным высвобождением, которые позволят повысить терапевтическую эффективность, переносимость и безопасность лекарственной терапии [7].

Имеются апробированные подходы к созданию новых систем доставки лекарственных средств, которые вполне могут быть реализованы и для НПВВ [8, 9], например использование полимерных микрочастиц, которые позволяют регулировать процессы поступления лекарственного вещества в организм на молекулярном уровне [10, 11].

В связи с этим целью обзора является обобщение информации о лекарственных формах нестероидных противовоспалительных средств с модифицированным высвобождением.

## **ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ СИСТЕМ ДОСТАВКИ НПВС НА ОСНОВЕ МИКРОЧАСТИЦ**

Системы доставки лекарственных средств (ЛС) на основе микрочастиц имеют ряд преимуществ. В частности, они обеспечивают постоянный и длительный терапевтический эффект, который позволяет снизить частоту применения и тем самым улучшает соблюдение режима применения лекарственных препаратов пациентом [12], что повышает эффективность лечения и снижает частоту и интенсивность побочных эффектов [13, 14]. При этом терапевтическая эффективность зависит от скорости деградации микрочастиц и высвобождения ЛС из них и, таким образом, напрямую зависит от морфологии частиц [11, 15].

W.M. Vaughn и сотр. [8] показали, что микрочастицы с инкапсулированными НПВВ снижают токсические и раздражающие эффекты на ЖКТ, оказывают длительный лечебный эффект и усиливают его в сравнении с традиционными ЛФ. Применение микрочастиц для перорального введения обеспечивает регулируемое высвобождение ЛС, что в большинстве случаев устраняет раздражение ЖКТ или по крайней мере позволяет его уменьшить. Кроме того, данная система доставки позволяет более равномерно распределить частицы в ЖКТ, что приводит к более полной и равномерной

абсорбции лекарственного средства и уменьшает локальное раздражение по сравнению со стандартными ЛФ (например, нераспадающимися полимерными матричными таблетками) [8, 16, 17]. При этом пероральное введение микрочастиц не сопровождается нежелательным накоплением полимерного материала в кишечнике.

В то же время пациенты сталкиваются с недостатками систем доставки НПВВ на основе микрочастиц. Такие лекарственные формы не следует дробить или жевать, так как любое нарушение целостности может привести к потере свойств микрочастиц с модифицированным высвобождением. Не следует забывать о дистальных токсичных проявлениях ЛФ НПВВ с модифицированным высвобождением и с энтеросолюбильным покрытием, которые могут проявляться при смещении участка воспаления из желудка в тонкую кишку, где повреждения могут оставаться бессимптомными, пока не возникнут более серьезные проблемы [18].

## **ПОЛИМЕРЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОЧАСТИЦ С НПВС**

В качестве носителей лекарственных средств в настоящее время используют природные и синтетические биоразлагаемые полимеры. Природные полимеры, например белки и полисахариды, являются естественными продуктами жизнедеятельности живых организмов, они безопасны, легко доступны и относительно недороги. Преимуществами синтетических биоразлагаемых полимеров являются высокая чистота, возможность получать стандартизованные продукты с требуемыми свойствами (молекулярная масса, мономерный состав, концевые группы и т.д.).

Характер высвобождения НПВВ из микрочастиц зависит от кристалличности, гидрофобности, мономерного состава и молекулярной массы (ММ) синтетических полимеров [19–22], в качестве которых чаще всего используют алифатические сложные полиэфиры, такие как полимолочная кислота, полигликолевая кислота, сополимеры молочной и гликолевой кислот, поли-ε-капролактон [23–25]. Безопасность таких полимеров определяется их способностью к биоразложению на нетоксичные продукты при контакте с биологическими средами после введения в организм [26]. Инкапсулирование различных НПВВ и других ЛВ в полимерные микрочастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (СМГК) позволяет получить пролонгированный терапевтический эффект и свести к минимуму их побочные эффекты.

Одним из природных полимеров, применяемых в качестве материала для получения микрочастиц, со-

державших НПВС, является альбумин [27, 28]. Скорость высвобождения ЛС из таких микрочастиц и скорость, с которой микрочастицы разлагаются в организме, зависят от степени их сшивки. Сшивку осуществляют путем тепловой денатурации альбумина или использования химических сшивающих агентов, таких как формальдегид или глутаральдегид.

Также для получения полимерных частиц применяют целлюлозоподобный, положительно заряженный и мукоадгезивный полисахарид – хитозан, который обладает ранозаживляющим, противовоспалительным действием. Использование хитозана в составе пероральных лекарственных форм позволяет удерживать ЛС в ЖКТ за счет его мукоадгезивных свойств, что продлевает время прохождения ЛС через ЖКТ и способствует улучшению биодоступности [29–32].

Ниже приводятся методы получения микрочастиц на основе природных и синтетических полимеров и их комбинаций, нашедшие применение в качестве носителей НПВП.

## МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОЧАСТИЦ С НПВС

Микрокапсулирование – технология, позволяющая включать твердые частицы, жидкости или газы внутрь одного или нескольких полимерных покрытий. Существует ряд методов микрокапсулирования ЛС, таких как метод экстракции/испарения растворителя, распылительная сушка, разделение фаз (коацервация), полимеризация и др. Вместе с тем методы, используемые для получения микрочастиц, должны обеспечивать высокую степень включения лекарственного средства, получение частиц контролируемых размеров (нано- или микрометровых). Средний размер полученных микрочастиц может контролироваться путем изменения условий процесса, и полученные микрочастицы должны высвобождать лекарственное средство в течение длительного времени. Для парентеральных препаратов уменьшение размера частиц позволит свести к минимуму раздражение в месте инъекции. Полученные микрочастицы должны быть стабильными при хранении [11, 33, 34].

### *Метод распылительной сушки*

В сравнении с другими методами распылительная сушка имеет ряд преимуществ. Этот метод показывает высокую воспроизводимость, он проходит в относительно мягких условиях, позволяет контролировать размер частиц, меньше зависит от растворимости ЛС и полимера. Также преимуществом метода является возможность его осуществления в виде непрерывного процесса [11, 35].

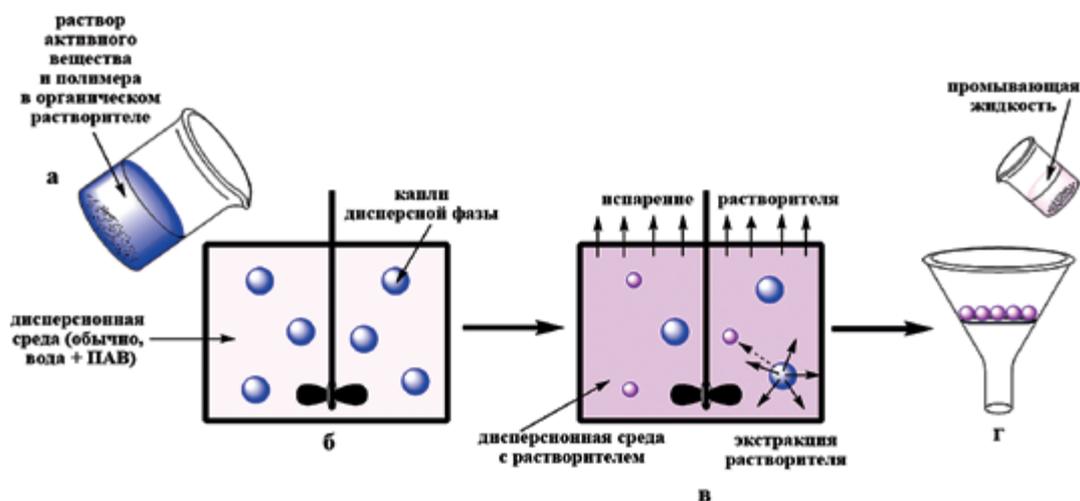
Микрочастицы на основе смеси полимеров, содержащие инкапсулированный кетопрофен, были получены методом распылительной сушки. Для этого раствор смеси кетопрофена и двух полимеров (ацетобутират целлюлозы и поли-ε-капролактон), взятых в различных соотношениях, распыляли в потоке горячего воздуха с образованием микрочастиц. Полученные микрочастицы имели средний размер частиц от 5 мкм до 100 мкм и степень включения ЛС до 94% [36].

Своего рода модификацией этого метода можно считать покрытие в кипящем слое. С его помощью были получены микрокапсулы для перорального применения, содержащие диклофенак натрия. Микрокапсулы состояли из ядра карбоната кальция, размер которого составлял 32–44 мкм, слоя активного вещества (диклофенак натрия), гидроксипропилцеллюлозы и полиэтиленгликоля-6000, первого слоя – полимера эудрагит L30D и второго слоя – полимера эудрагит RS30D. Благодаря первому слою полимера уменьшается растворимость диклофенака натрия в микрокапсуле, которая способствует увеличению периода высвобождения лекарственного средства. Это позволило уменьшить количество полимера эудрагит RS30D, необходимого для того, чтобы продлить высвобождение лекарственного средства. Результатом стало снижение размера микрокапсул до 91 мкм и достижение содержания лекарственного средства до 29% [37].

Главными недостатками метода распылительной сушки являются значительная потеря продукта, чаще в результате прилипания частиц к внутренним стенкам оборудования, и образование больших агрегатов из частиц из-за наличия в них остаточного растворителя. Еще одним недостатком метода является необходимость нагревания, что не позволяет инкапсулировать легколетучие жидкости и накладывает ограничение на микрокапсулирование термолабильных веществ [11].

### *Метод одностадийного эмульгирования с последующей экстракцией/испарением растворителя*

Метод одностадийного эмульгирования с последующей экстракцией/испарением растворителя используют главным образом для инкапсулирования гидрофобных ЛС путем образования эмульсии типа «масло/вода» (рисунок 1). Полимер растворяют в не смешиваемом с водой летучем органическом растворителе, затем в полученном растворе растворяют или суспендируют ЛВ. Полученную смесь диспергируют в большом объеме воды в присутствии эмульгатора. Органический растворитель удаляют из эмульсии либо испарением, либо экстракцией в большом количестве воды, в результате образуются микрочастицы. Следует отметить, что морфология микрочастиц опре-



**Рисунок 1.** Формирование микросфер путем эмульгирования органического раствора гидрофобного лекарственного средства и полимера в водной среде с последующей экстракцией/испарением растворителя [11]

деляется скоростью испарения, температурой среды, растворимостью используемого полимера и растворителя [11, 38–40].

Рассматриваемый метод нашел применение для получения микрочастиц с инкапсулированными индометацином, ибупрофеном, кетопрофеном. Для этого полимер и лекарственное средство растворяли в несмешивающемся с водой органическом растворителе. Полученный раствор эмульгировали в водном 0,25 мас.% растворе поливинилового спирта. Полученную эмульсию типа «масло/вода» выдерживали при перемешивании в течение 90 минут при комнатной температуре и при атмосферном давлении. Сформировавшиеся микрочастицы отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали. Полученные микрочастицы имели степень включения ЛС от 80% до 90% для индометацина, от 60% до 75% для ибупрофена и от 52% до 64% для кетопрофена [41].

С целью увеличения времени пребывания кетопрофена в толстой кишке были получены флотирующие микросферы. Для этого раствор кетопрофена и полимера в смеси этанола и дихлорметана, взятых в объемном соотношении 1:1, эмульгировали в 0,2% растворе лаурилсульфата натрия при перемешивании пропеллерной мешалкой (150 об/мин). Полученные частицы имели средний размер частиц 500 мкм [42].

### **Метод эмульгирования/сшивания**

Метод эмульгирования/сшивания является относительно простым и применимым для получения микрочастиц, содержащих инкапсулированные НПВВ. В методе используется минеральное или растительное масла в качестве масляной фазы, водный раствор полимера и лекарственного средства в качестве водной

фазы. Формирование микрочастиц осуществляется в результате сшивания полимера путем воздействия на него химического агента или температуры. За счет изменения вязкости масляной фазы, концентрации сшивающего агента, продолжительности сшивки и т.д. можно изменять скорость высвобождения и содержание лекарственного средства в микрочастицах [43, 44]. С использованием данного метода были получены микрочастицы на основе желатина, содержащие инкапсулированный кеторолака трометамин, для интраназальной системы доставки ЛС. Для получения микрочастиц лекарственное средство диспергировали в водном растворе желатина и полученную смесь эмульгировали в жидком парафине. После обработки эмульсии глутаровым альдегидом происходило образование микрочастиц со степенью включения от 25 до 47% [21].

Аналогично были получены микрочастицы на основе хитозана, содержащие диклофенак натрия. При получении микрочастиц сшивание осуществляли под действием глутарового альдегида, серной кислоты и температуры. Полученные микрочастицы были сферическими и имели гладкую поверхность и средний размер от 40 до 230 мкм. Сшивание хитозана происходило во всех случаях по свободной аминогруппе. Кристалличность полимера увеличивалась после сшивания. Содержание лекарственного средства в микрочастицах составило 28–30% – для микрочастиц, сшитых серной кислотой; 23–29% – для микрочастиц, сшитых глутаровым альдегидом, и 15–23% для микрочастиц, полученных термосшиванием. Самое медленное высвобождение диклофенака из микрочастиц, помещенных в буферный раствор с pH 7,4, наблюдалось для частиц, полученных с помощью глутарового альдегида, – 42% за 500 мин, а самое быст-

рое составило 81% для микрочастиц, сшитых серной кислотой [45].

S.T. Mathew и соавторы [46] описали получение микрочастиц на основе чистого альбумина, содержащих инкапсулированный кеторолак, методом эмульгирования/сшивания. Полученные частицы имели средний размер до 40 мкм, а степень включения кеторолака при их получении составляла 20–60%. Для полученных микрочастиц было характерно двухфазное высвобождение лекарственного вещества, включающее начальное быстрое высвобождение с последующим пролонгированным высвобождением в течение 24 ч.

Микрочастицы, содержащие индометацин, на основе хитозана также были получены методом эмульгирования/сшивания. Исследовали влияние состава на степень включения индометацина в микрочастицах и профиль высвобождения ЛС из них. Результаты показали, что соотношение индометацин/хитозан и количество сшивающего агента оказывают наибольшее влияние на характеристики микрочастиц. При соотношении ЛС/полимер 1:2 степень включения достигала 65%, а при соотношении 2:1 – 92%. Около 67% индометацина высвобождалось в течение 300–400 мин при соотношении ЛС/полимер, равном от 1,5:1 до 1:1,5, и концентрации сшивающего агента от 1,1 до 2,2 мг/мл [47].

### **Метод двойного эмульгирования**

Метод двойного эмульгирования нашел применение для получения микрочастиц на основе хитозана с кетопрофеном и индометацином. При этом в зависимости от полимеров и лекарственных веществ использовали различные типы двойных эмульсий. Эмульсия «масло/вода/масло» была использована в случае микрочастиц, содержащих кетопрофен, эмульсия «вода/масло/вода» – для микрочастиц с индометацином [48, 49]

### **Метод коацервации**

Метод простой коацервации состоит в фазовом разделении раствора полимера посредством добавления органического осадителя. ЛС изначально диспергируют или растворяют в растворе полимера. Затем добавляют осадитель, например силиконовое масло, для извлечения органического растворителя из раствора полимера, тем самым вызывая осаждение полимера. Осадитель затем удаляют добавлением второго летучего растворителя, такого как гептан или петролейный эфир, который способствует затвердеванию микрочастиц. Микрочастицы собирают и сушат после удаления избытка растворителя. В качестве осадителей часто используют силиконовое масло, растительное масло, легкий жидкий парафин, низкомолекулярный полибутилен. Скорость добавления осадителя

влияет на скорость извлечения растворителя; размер частиц и степень включения ЛС в полимерные матрицы, а также характеристики микрочастиц определяются молекулярной массой полимера, вязкостью осадителя, концентрацией полимера. Главным недостатком этого метода является высокая вероятность образования больших агрегатов.

Обращение фаз разбавленных растворов полимеров в узком интервале концентраций с оптимальным соотношением растворителя и осадителя приводит к спонтанному образованию наночастиц или микрочастиц, которые имеют большой потенциал для использования в качестве систем доставки ЛС. Процесс микрокапсулирования с обращением фаз отличается от существующих методов инкапсулирования тем, что он почти мгновенный. Размер полученных частиц определяется вязкостью полимера, а не скоростью перемешивания первичной эмульсии, как в традиционных методах микрокапсулирования.

Комплексная (сложная) коацервация отличается от простой коацервации лишь тем, что разделение фаз происходит за счет взаимодействия катионов и анионов (чаще всего поликатионов с полианионами), что и приводит к образованию новой фазы в системе. Этим методом были получены микрочастицы на основе смеси полимеров альгинат/хитозан с инкапсулированным диклофенаком натрия. Раствор, содержащий 25 мас.% диклофенака натрия, добавляли в 1,2 мас.% водный раствор альгината натрия и перемешивали до полного растворения веществ. Полученный раствор добавляли по каплям к раствору, содержащему катион  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Al}^{3+}$  и хитозан в уксусной кислоте. Образовавшиеся микрочастицы оставляли в исходном растворе в течение 24 часов для формирования геля. Микрочастицы отделяли фильтрованием. Полученные микрочастицы имели средний размер в диапазоне от 2 до 4 мкм и степень включения 98%. Высвобождение диклофенака натрия из микрочастиц было минимальным при низких значениях pH раствора хитозана, в то время как при повышении pH до 6,4 и 7,2 оно проходило в течение нескольких минут. Отношением альгинат/хитозан и природой катиона контролировали скорость высвобождения ЛС [50].

Микрочастицы с контролируемым высвобождением на основе комбинации полимеров яичный альбумин/хитозан, содержащие индометацин в качестве модельного ЛС, были успешно получены методом коацервации. Взаимодействие между отрицательно заряженными молекулами яичного альбумина в фосфатном буфере (pH 7,2) или растворе гидроксида натрия и положительно заряженными молекулами хитозана, растворенного в разбавленной уксусной кислоте, с образованием нерастворимого осадка являлось необходимым условием для формирования микрочастиц [51].

**Метод кристаллизации из расплава**

Метод кристаллизации из расплава относительно прост в реализации и позволяет получать достаточно чистые микрочастицы без вспомогательных веществ, растворителей и дополнительной обработки. Всё это делает данный метод весьма привлекательным. Однако следует отметить, метод исключает использование термолабильных лекарственных средств и полимерных материалов.

Данным методом были получены микрочастицы на основе поли-ε-капролактона, содержащие инкапсулированный индометацин. Поверхность полученных частиц была модифицирована желатином и хитозаном. Все полученные микрочастицы имели сферическую форму независимо от типа материала, использованного для покрытия. Микрочастицы с модифицированной поверхностью имели размер, близкий к размеру немодифицированных микрочастиц. Степень включения индометацина находилась в диапазоне 8,65–8,81% для немодифицированных микрочастиц и 8,22–8,68% для микрочастиц с покрытием из хитозана или желатина. Высвобождение индометацина из модифицированных микрочастиц характеризовалось двумя экспоненциальными профилями: в первой фазе 80% ЛС высвобождалось в течение 4 ч, во второй фазе около 20% – в течение последующих 24 ч [52].

Разновидностью указанного метода является вариант, когда расплавление и диспергирование смеси полимера и лекарственного вещества проводится в горячей воде, а формирование микрочастиц осуществляется после ее остывания. Такой подход неприменим для инкапсулирования гидрофильных веществ и веществ, неустойчивых к гидролизу.

На примере микрочастиц, содержащих ибупрофен, было изучено влияние скорости перемешивания и способа охлаждения на размер частиц. Было показано, что оба эти параметра независимо друг от друга влияют на размер частиц, а их варьирование позволяет получать частицы со средним размером от 180 мкм до 1000 мкм [53]. Так, с увеличением скорости перемешивания средний размер частиц снижался, и если при скорости 600 об/мин средний размер частиц составлял от 710 до 1000 мкм, то при 1300 об/мин – от 180 до 200 мкм. В то же время при быстром охлаждении водной среды эмульгирования расплава средний размер частиц составлял 300–600 мкм, а при медленном – от 500 до 1000 мкм.

В таблице 1 приведены примеры получения микрочастиц, которые ранее в силу тех или иных причин не были упомянуты в тексте обзора, но могут представлять интерес в качестве дополнительной информации.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несоблюдение пациентом правил приема НПВП, имеющих краткое время полувыведения, и проявление серьезных побочных эффектов со стороны ЖКТ при длительном их применении и высокой дозировке обуславливают необходимость разработки лекарственной формы с модифицированным высвобождением ЛС, характеризующейся измененным механизмом и характером высвобождения активного вещества.

Благодаря модифицированному высвобождению ЛС и широкому диапазону производственных технологий полимерные микрочастицы являются предпочтительными по сравнению с другими системами доставки ЛС. Приведенные в обзоре данные позволяют оценить перспективы создания новых лекарственных форм НПВВ и выбрать наиболее рациональный метод их приготовления.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. A.A. Mansour. Cox-2 specific inhibitors (COXIBS) crisis // *Basrah Journal of Surgery*. 2003. V.9. P. 138-143.
2. T. Ramasamyab, H.B. Ruttalac, S. Shanmugamd, S.K. Umadevi. Eudragit-coated aceclofenac-loaded pectin microspheres in chronopharmacological treatment of rheumatoid arthritis // *Drug Delivery*. 2013. V. 20. P. 65–77.
3. C. Sostres, C.J. Gargallo, M.T. Arroyo, A. Lanas. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract // *Best Practice Research Clinical Gastroenterology*. 2010. V. 24. P. 121–132.
4. A.H.A. Hassanein, M.A.E. Abdelrahim, A.S.A. Said, R.R.S. Hussein, M. Abuseif. The incidence of upper gastrointestinal complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients // *Medicine Science*. 2014. V. 3. P. 1032–1045.
5. J.F. Fries, C.A. Williams, D.A. Bloch. The relative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Arthritis Rheum*. 1991. V. 34. P. 1353–1357.
6. A.H. El-Kamel, M.S. Sokar, S.S. Al Gamal, V.F. Naggar. Preparation and evaluation of ketoprofen floating oral delivery system // *Int.J.Pharm*. 2001. V. 220. P. 13–21.
7. М.Ю. Леонова, Ю.Б. Белоусов. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств. — М.: Литтерра, 2011. 655 с.
8. Patent US № 6217911. Sustained release non-steroidal, anti-inflammatory and lidocaine PLGA microspheres / W.M. Vaughn, J.E. van Hamont, J.A. Setterstrom.
9. P. Del Gaudio, P. Russo, M.R. Lauro, P. Colombo, P. Rita. Encapsulation of ketoprofen and ketoprofen lysinate by prilling for controlled drug release // *AAPS Pharm.Sci.Tech*. 2009. V. 10. P. 1178–1185.
10. К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.А. Кедик. Фармацевтическая нанотехнология: учебное пособие. – М.: Институт фармацевтических технологий. 2012. 542 с.
11. Е.С. Жаворонок, С.А. Кедик, А.В. Панов, Е.А. Петрова, В.В. Сулов. Полимерные микрочастицы для медицины и биологии: учеб. пособие. – М.: ИФТ, 2014. 480 с.

Таблица 1.

## Некоторые полимеры и методы, используемые для получения микросфер, содержащих НПВВ, и их применение

ЛС	Методы микрокапсулирования	Полимеры	Цель/применение	
Аспирин	Испарение растворителя	Этилцеллюлоза	Модифицированное высвобождение	[54]
	Одинарное эмульгирование/испарение растворителя	Этилцеллюлоза	Модифицированное высвобождение	[55]
	Распылительная сушка	Гидрогенизированное соевое масло	Контролируемое высвобождение	[56]
Диклофенак	Кристаллизация из расплава	Моностеарат глицерина, стеариловая кислота	Пролонгированное высвобождение	[57]
	Одинарное эмульгирование/испарение растворителя	Полимер молочной кислоты, сополимер молочной и гликолевой кислот	Модифицированное высвобождение	[58, 59]
	Двойное эмульгирование со стабилизатором	Поли-δ-валеролактон	Пролонгированное высвобождение	[60]
	Полимеризация	Альбумин	Модифицированное высвобождение	[61]
Диклофенак натрия	Фазовое разделение – коацервация с использованием циклогексана	Этилцеллюлоза	Контролируемое высвобождение	[62]
	Фазовое разделение – коацервация с использованием толуола и петролейного эфира	Этилцеллюлоза	Контролируемое высвобождение	[63]
	Эмульгирование – сшивание с использованием глутаральдегида и серной кислоты в качестве сшивающих агентов	Эудрагит	Контролируемое высвобождение	[64]
	Одинарное эмульгирование	Альгинат, эудрагит NE30D, эудрагит RS 30D	Контролируемое высвобождение	[65]
	Испарение растворителя	Эудрагит RL	Пролонгированное высвобождение	[66]
	Распылительная сушка	Эудрагит RS 30D, L-30D-55	Пролонгированное высвобождение суспензии	[67]
	Фазовое разделение – коацервация	Этилцеллюлоза	Модифицированное высвобождение	[68]
	Испарение растворителя	Эудрагит RL	Пролонгированное высвобождение	[69]
Дифлунизал	Метод диффузии растворителя и распылительная сушка	Эудрагит RS 100	Пролонгированное высвобождение	[70]
Ибупрофен	Испарение растворителя	Эудрагит (R) RS 100	Модифицированное высвобождение	[71]
	Испарение растворителя	Полистирол	Модифицированное высвобождение	[72]
	Коацервация фазового разделения с использованием сульфата натрия	Фталат гидроксипропилметилцеллюлозы	Пролонгированное высвобождение	[73]
	Метод эмульгирования с дальнейшей диффузией растворителя	Эудрагит RS 100, эудрагит RL 100	Пролонгированное высвобождение	[74]
	Метод кристаллизации из расплава	Карнаубский воск	Модифицированное высвобождение	[75]
	Одинарное эмульгирование	Полистирол, этилцеллюлоза	Модифицированное высвобождение	[76]
Индометацин	Коацервация	Желатин	Пролонгированное высвобождение	[77]
	Коацервация	Этилцеллюлоза	Пролонгированное высвобождение	[78]
	Распылительная сушка	Гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлоза	Быстрое растворение	[79]
	Испарение растворителя	Метокси-полиэтиленгликоль/поли-ε-капролактон	Парентеральное пролонгированное высвобождение	[81]
	Коацервация	Хитозан	Перорально	[82]

ЛС	Методы микрокапсулирования	Полимеры	Цель/применение	
Кетопрофен	Сложный модифицированный метод эмульгирования	Ацетат-бутират целлюлозы, полистирол	Контролируемое высвобождение	[83]
	Распылительная сушка	Эудрагит S и L, фталат ацетата целлюлозы, целлюлозы ацетат-тримеллитат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат гидроксиметилцеллюлозы	Гастрорезистентные микрокапсулы с пролонгированным высвобождением	[84]
	Распылительная сушка	Целлюлозы ацетат-тримеллитат, этилцеллюлоза	Пролонгированное высвобождение	[85]
	Эмульгирование/испарение растворителя	Эудрагит RS	Пролонгированное высвобождение	[86]
	Эмульгирование/испарение растворителя	Эудрагит RS, эудрагит RS-RL, эудрагит RL	Модифицированное высвобождение	[87]
	Метод «dry-in-oil»	Этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленгликоль	Модифицированное высвобождение	[88]
Кеторолака трометамин	Коацервация	Эудрагит RS 100	Пролонгированное высвобождение	[89]
	Эмульгирование/испарение растворителя	Альбумин	Контролируемое высвобождение	[90]
	Коацервация	Полимолочная кислота	Пролонгированное высвобождение	[91]
Напросен	Метод соосаждения	Эудрагит L100-55	Таблетки пролонгированного высвобождения	[92]
	Эмульгирование/испарение растворителя	Сополимер молочной и гликолевой кислот	Внутрисуставно	[93]

12. Long acting injections and implants / Ed. by C.W. Wright, D.J. Burgess. – N.Y.: Springer, 2012. 458 p.

13. Microincapsulation. Methods and industrial applications / Ed. by S. Benita. – N.Y.: Taylor and Francis, 2006. 756 p.

14. В.А. Лившиц, А.П. Бонарцев, А.Л. Иорданский, Е.А. Иванов, Т.А. Махина, В.Л. Мышкина, Г.А. Бонарцева. Микросферы из поли-3-гидроксипропиридата для пролонгированного высвобождения лекарственных веществ // Высокомолекулярные соединения, Сер. А. 2009. Т. 51. № 7. С. 1243–1251.

15. Е.А. Петрова. Разработка состава и технологии получения инъекционной лекарственной формы налтрексона с модифицированным высвобождением: Дисс. ... канд. фарм. наук. – М. 2014. 147 с.

16. P. Singh, V.K. Chaudhari, P.K. Verma, A.K. Singh, V.K. Yadav. Multiunit floating drug delivery system a significant tool for the treatment of peptic ulcer disease // Int. J Pharm. Sci. Res. 2015. V. 6. P. 1351–1362.

17. J. Sjoegren, L.F. Prescott, W.S. Nimmo. Rate Control in Drug Therapy – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985. P. 38-47.

18. F. Castelli, B. Conti, D.E. Maccarrone, U. Conte, G. Puglisi. Comparative study of 'in vitro' release of anti-inflammatory drugs from polylactide-co-glycolide microspheres // Int. J. Pharm. 1998. V. 176. P. 85–98.

19. К.В. Алексеев, И. А. Грицкова, С. А. Кедик. Полимеры для фармацевтической технологии: учебное пособие. – М. 2011. 511 с.

20. M.N. Ranjha, H. Khan, S. Naseem. Encapsulation and characterization of controlled release flurbiprofen loaded microspheres using beeswax as an encapsulating agent // J Mater Sci: Mater Med. 2010. V. 21. P. 1621–1630.

21. C. Sankar, B. Mishra. Development and in vitro evaluations of gelatin A microspheres of ketorolac tromethamine for intranasal administration // Acta Pharm. 2003. V. 53. P. 101–110.

22. S.K. Noveen Kumar Reddy, V.R. Ravi Kumar, R. Revathi, V. Ganesan. Preparation and evaluation of ethyl cellulose microspheres of ibuprofen for sustained drug delivery // Int. J Pharm. Res. 2010. V. 2. Is. 8. A. 019

23. С.А. Кедик, Е.С. Жаворонок, И.П. Седешев, А.В. Панов, В.В. Суслов, Е.А. Петрова, М.Д. Сапельников, Д.О. Шаталов, Д.В. Ерёмин. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (обзор). Полимеры и сополимеры молочной и гликолевой кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 2 (3). С. 18–35.

24. W.B. Liechty, D.R. Kryscio, B.V. Slaughter, N.A. Peppas. Polymers for drug delivery systems // Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng. 2010. V. 1. P. 149–173.

25. T. Ramasamy, S.K. Noveenkumar reddy, V.R. Ravi Kumar, R. Revathi, V. Ganesan. Eudragit-coated aceclofenac-loaded pectin microspheres in and on cell membrane molecular models // Biophysical Chem. 2010. V. 147. P. 53–58.

26. В.И. Севастьянов, М.П. Кирпичников. Биосовместимые материалы. – М.: Медицинское информационное агентство. 2011. 408 с.

27. B.K. Nanjwade, H.M. Bechra, G.K. Derkar, F.V. Manvi, V.K. Nanjwade. Dendrimers: Emerging polymers for drug-delivery systems // Eur. J Pharm. Sci. 2009. V. 38. P. 185–196.

28. A.V.R. Urs, K. Kavitha, G.N. Sockan. Albumin microspheres: an unique system as drug delivery carriers for non steroidal anti-inflammatory drugs

- (nsaids) // *Int. J Pharm. Sci. Rev. Res.* 2010. V. 5. Issue 2. P. 2799–2813.
29. R. Abdeen, N. Salahuddin. Modified chitosan-clay nanocomposite as a drug delivery system intercalation and in vitro release of ibuprofen // *Hindawi Publishing Corporation J Chem.* 2013. P. 9.
30. S. Abd El-Rasoul, M.M. Ahmed. Chitosan polymer as a coat of calcium alginate microcapsules loaded by non-steroidal antiinflammatory drug. // *Bull. Pharm. Sci., Assiut Univ.* 2010. V. 33. P. 179–186.
31. J. Shaji, V. Jain, S. Lodha. Chitosan: a novel pharmaceutical excipient // *Int. J Pharm. Applied Sci.* 2010. V. 1. P. 50–53.
32. J.H. Hamman. Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems. // *Mar. Drugs.* 2010. V. 8. P. 1305–1322.
33. Е.А. Петрова, С.А. Кедик, К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, А.В. Панов, В.В. Сулов, Н.В.Тихонова. Оценка эффективности метода двойного эмульгирования при получении микросфер налтрексона на основе сополимера молочной и гликолевой кислот // *Вестник МИТХТ.* 2013. Т. 8. № 2. С. 58–63.
34. A. Verma, A. Tripathi, S.A. Saraf, S. Saraf. Fabrication and evaluation of sustained release microspheres of ketorolac tromethamine // *Int. J Pharm. and Pharm. Sci.* 2010. V. 2. Suppl. 4.
35. C. Nagda, N.P. Chotai, U. Patel, S. Patel, T. Soni, P. Patel, L. Hingorani. Preparation and characterization of spray-dried mucoadhesive microspheres of aceclofenac // *Drug Devel. Ind. Pharm.* 2009. V. 35. P. 1155–1166.
36. P. Giunchedi, B. Conti, L. Maggi, U. Conte. Cellulose acetate butyrate and polycaprolactone for ketoprofen spray-dried microsphere preparation // *J Microencapsul.* 1994. V. 11. P. 381–393.
37. H. Ichikawa, Y. Fukumori, C.M. Adeyeye. Design of prolonged-release microcapsules containing diclofenac sodium for oral suspensions and their preparation by the Wurster process // *Int. J Pharm.* 1997. V. 156. P. 39–48.
38. Е.А. Петрова, С.А. Кедик, К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, А.В. Панов, В.В. Сулов, Н.В. Тихонова. Изучение параметров микроинкапсулирования при получении пролонгированной формы налтрексона // *Хим. фарм. ж.* 2014. Т. 48. № 1. С. 50–53.
39. A.K. Dhamankar, J.V. Manwar, D.D. Kumbhar. The novel formulation design of O/W microemulsion of ketoprofen for improving transdermal absorption // *Int. J Pharm.Tech. Res.* 2009. V. 1. P. 1449–1457.
40. T.T.T. Нгуен, С.А. Кедик, В.В. Сулов, Е.А. Шняк, Е.В. Ворфоломеева, Е.В. Никонорова. Разработка метода получения полимерных микросфер, содержащих иммобилизованный диклофенак // *Тонкие хим. технологии.* 2015. Т.10. № 4. С. 27–31.
41. R. Bodmeier, H. Chen. Preparation and characterization of microspheres containing the anti-inflammatory agents, indomethacin, ibuprofen, and ketoprofen // *J Controlled Release.* 1989. V. 10. P. 167–175.
42. M. Najmuddin, S.S. Asgar ali, V. Patel, T. Khan. Formulation and in vitro evaluation of floating microspheres of ketoprofen prepared by emulsion solvent diffusion method // *Int. J Appl. Pharm.* 2010. V. 2. P. 1–15.
43. A.K. Saha, S.D. Ray. Effect of cross-linked biodegradable polymers on sustained release of sodium diclofenac-loaded microspheres // *Brazilian J Pharm. Sci.* 2013. V. 49. P. 873–888.
44. N.G. Raghavendra Rao, U. Kulkarni, A. Deshmukh, D.K. Suresh. Preparation and characterization of ionotropic cross-linked chitosan microparticles for controlled release of aceclofenac // *Int. J Pharm. Sci. Drug Res.* 2010. V. 2. P. 107–111.
45. S.G. Kumbhar, A.R. Kulkarni, M. Aminabhavi. Crosslinked chitosan microspheres for encapsulation of diclofenac sodium: effect of crosslinking agent // *J Microencapsul.* 2002. V. 19. P. 173–180.
46. S.T. Mathew, S.G. Devi, K.V Sandhya. Formulation and evaluation of ketorolac tromethamine-loaded albumin microspheres for potential intramuscular administration // *AAPS Pharm.Sci.Tech.* 2007. V. 8. P. 100–108.
47. A. Aggarwal, S. Kaur, F.K. Tiwary, S. Gupta. Chitosan microspheres prepared by an aqueous process: release of indomethacin // *J Microencapsul.* 2001. V. 18. P. 819–823.
48. F. Pavanetto, P. Perugini, B. Conti, T. Modena, I. Genta. Evaluation of process parameters involved in chitosan microsphere preparation by the o/w/o multiple emulsion method // *J Microencapsul.* 1996. V. 130. P. 679–880.
49. M.S. Roy, B.K. Gupta. Indomethacin-loaded microspheres: design and preparation by a multiple-emulsification technique and their in vitro evaluation // *Pharm. Res.* 1992. V. 9. P. 1132–1136.
50. M.L. Gonzalez-Rodriguez, M.A. Holgado, C. Sanchez-Lafuente, A.M. Rabasco, A. Fini. Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release // *Int. J Pharm.* 2002. V. 232. P. 225–234.
51. M.A. Bayomi. Aqueous preparation and evaluation of albumin-chitosan microspheres containing indomethacin // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2004. V. 30. P. 329–339.
52. W.J. Lin, W.W. Kang. Comparison of chitosan and gelatin coated microparticles: prepared by hot-melt method. // *J Microencapsul.* 2003. V. 20. P. 169–177.
53. B. Devrim, A. Bozkir, K. Canefe. Formulation and evaluation of reconstitutable suspensions containing ibuprofen-loaded Eudragit microspheres // *Acta Pol. Pharm.* 2011. V. 68. P. 593–599.
54. C.Y. Yang, S.Y. Tsay, R.C.C. Tsiang. An enhanced process for ethyl cellulose microcapsules by solvent evaporation in an O/W emulsion // *J Microencapsul.* 2000. V. 17. P. 269–277.
55. C.Y. Yang, S.Y. Tsay, R.C.C. Tsiang. Encapsulating aspirin into a surfactant-free ethyl cellulose microsphere using non-toxic solvents by emulsion solvent evaporation technique // *J Microencapsul.* 2001. V. 18. P. 223–236.
56. Q.Y. Guo, L.W. Chan, P.W.S. Heng. Investigation of the release of aspirin from spray-congealed micro-pellets // *J Microencapsul.* 2005. V. 22. P. 245–251.
57. V.D. Vilivalam, C.M. Adeyeye. Development and evaluation of controlled-release diclofenac microspheres and tableted microspheres // *J Microencapsul.* 1994. V. 11. P. 455–470.
58. S.Y. Lin, K.S. Chen, H.H. Teng, M.J. Li. In vitro degradation and dissolution behaviours of microspheres prepared by three low molecular weight polyesters // *J Microencapsul.* 2000. V. 17. P. 577–586.
59. T.T. Нгуен Тхи, С.А. Кедик, В.В. Сулов, Е.А. Шняк, Е.В. Ворфоломеева, Е.В. Никонорова. Разработка метода получения полимерных микросфер, содержащих иммобилизованный диклофенак // *Тонкие химические технологии.* 2015. Т. 10. № 1. С. 56–59.
60. K.M. Manjanna, B. Shivakumar, T.M. Pramod Kumar. Microencapsulation: an acclaimed novel drug-delivery system for nsaids in arthritis // *J Digital Library.* 2010. V. 27. P. 509–545.

61. M. Tuncay, S. Calis, H.S. Kas, M.T. Ercan, I. Peksoy, A.A. Hincal. In vitro and in vivo evaluation of diclofenac sodium loaded albumin microspheres // *J Microencapsul.* 2000. V. 17. P. 145–155.
62. C. Sajeev, G. Vinay, R. Archana, R.N. Saha. Oral controlled release formulation of diclofenac sodium by microencapsulation with ethyl cellulose // *J Microencapsul.* 2002. V. 19. P. 753–760.
63. M. Eltayeb, E. Stride, M. Edirisinghe. Preparation, characterization and release kinetics of ethylcellulose nanoparticles encapsulating ethylvanillin as a model functional component // *J Func. Foods.* 2015. V. 14. P. 726–735.
64. P. Sipos, I. Csóka, S. Srčić, K.a Pintye-Hódi, I. Erős. Influence of preparation conditions on the properties of Eudragit microspheres produced by a double emulsion method // *J Drug Devel. Res.* 2005. V. 64. P. 41–54.
65. A.G.E. Rsoy, S.C. Evlk. Sustained release properties of alginate microspheres and tableted microspheres of diclofenac sodium // *J Microencapsul.* 2000. V. 17. P. 565–575.
66. P.M. Satturwar, P.M. Mandaogade, A.K. Dorle. A novel method for preparation of Eudragit RL microcapsules // *J Microencapsul.* 2002. V. 19. P. 407–413.
67. M.C. Adeyeye, E. Mwangi, B. Katondo, A. Jain, H. Ichikawa, Y. Fukumori. Dissolution stability studies of suspensions of prolonged-release diclofenac microcapsules prepared by the Wurster process: I. Eudragit-based formulation and possible drug-excipient interaction // *J Microencapsul.* 2005. V. 22. P. 333–342.
68. M.E. Palomo, M.P. Ballesteros, P. Frutos. Solvent and plasticizer influences on ethylcellulose-microcapsules // *J Microencapsul.* 1996. V. 13. P. 307–318.
69. S.S. Biju, S. Saisivam, N.S.M.G. Rajan, P.R. Mishra. Dual coated erodible microcapsules for modified release of diclofenac sodium // *Eur. J Pharm. Biopharm.* 2004. V. 58. P. 61–67.
70. R. Pignatello, D. Amico, S. Chiechio, C. Spadaro, G. Puglisi, P. Giunchedi. Preparation and analgesic activity of Eudragit RS100® microparticles containing diflunisal // *Drug Delivery.* 2001. V. 8. P. 35–45.
71. D. Perumal. Microencapsulation of ibuprofen and Eudragit RS 100 by the emulsion solvent diffusion technique // *Int. J Pharm.* 2001. V. 218. P. 1–11.
72. S. Tamilvanan, B. Sa. Effect of production variables on the physical characteristics of ibuprofen-loaded polystyrene microparticles // *J Microencapsul.* 1999. V. 16. P. 411–418.
73. G. Weiß, A. Knoch, A. Laicher, F. Stanislau, R. Daniels. Simple coacervation of hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) II. Microencapsulation of ibuprofen // *Int. J Pharm.* 1995. V. 124. P. 97–105.
74. R. Pignatello, C. Bucolo, P. Ferrara, A. Maltese, A. Puleo, G. Puglisi. Eudragit RS100® nanosuspensions for the ophthalmic controlled delivery of ibuprofen // *Eur. J Pharm. Sci.* 2002. V. 16. P. 53–61.
75. E.S. Ghaly, S. Sepulveda. In vitro evaluation of sustained release ibuprofen microspheres // *P R Health Sci. J.* 1996. V. 15. P. 97–100.
76. M. Saravanan, K. Bhaskar, G. Srinivasa Rao, M.D. Dhanaraju. Ibuprofen-loaded ethylcellulose/polystyrene microspheres: an approach to get prolonged drug release with reduced burst effect and low ethylcellulose content // *J Microencapsul.* 2003. V. 20. P. 289–302.
77. S. Tirkkonen, L. Turakka, P. Paronen. Microencapsulation of indomethacin by gelatin-acacia complex coacervation in the presence of surfactants // *J Microencapsul.* 1994. V. 11. P. 615–626.
78. S. Tirkkonen, P. Paronen. Release of indomethacin from tableted ethylcellulose microcapsules // *Int. J Pharm.* 1993. – V. 92. P. 55–62.
79. D. Ermis, A. Yuksel. Preparation of spray-dried microspheres of indomethacin and examination of the effects of coating on dissolution rates // *J Microencapsul.* 1999. V. 16. P. 315–324.
80. I.L. Gyun Shin, S.Y. Kim, Y.M. Lee, C.S. Cho, Y.K. Sung. Methoxy poly(ethylene glycol)/ $\epsilon$ -caprolactone amphiphilic block copolymeric micelle containing indomethacin: I. Preparation and characterization // *J Contr. Release.* 1998. V. 51. P. 1–11.
81. W. Tiyaboonchai, G.C. Ritthidej. Development of indomethacin sustained release microcapsules using chitosan-carboxymethylcellulose complex coacervation // *J Sci. Technol.* 2003. V. 25. P. 245–254.
82. T. A. Ahmed, B. M. Aljaeid. Preparation, characterization, and potential application of chitosan, chitosan derivatives, and chitosan metal nanoparticles in pharmaceutical drug delivery // *Drug Design Develop. Therapy.* 2016. V. 10. P. 483–494.
83. El-Gibaly, S.M. Safwat, M.O. Ahmed. Microencapsulation of ketoprofen using w/o/w complex emulsion technique // *J Microencapsul.* 1996. V. 13. P. 67–87.
84. G.F. Palmieri, G. Bonacucina, P.D. Martino, S. Martelli. Gastro-resistant microspheres containing ketoprofen. // *J Microencapsul.* – 2002. V. 19. P. 111–119.
85. P. Giunchedi, M.L. Torre, L. Maggi, B. Conti, U. Conte. Cellulose acetate trimellitate ethylcellulose blends for non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) microspheres // *J Microencapsul.* 1996. V. 13. P. 89–98.
86. T. Mateović-Rojnik, R. Frlan, M. Bogataj, P. Bukovec, A. Mrhar. Effect of preparation temperature in solvent evaporation process on Eudragit RS microsphere properties // *Chem. Pharm. Bull.* 2005. V. 53. P. 143–146.
87. S. Goto, M. Kawata, M. Nakamura, K. Maekawa, T. Aoyama. Eudragit RS and RL (acrylic resins) microcapsules as pH insensitive and sustained release preparations of ketoprofen // *J Microencapsul.* 1986. V. 3. P. 293–304.
88. T. Yamada, H. Onishi, Y. Machida. In vitro and in vivo evaluation of sustained release chitosan-coated ketoprofen microparticles // *Yakugaku Zasshi.* 2001. V. 121. P. 239–245.
89. V.R. Sinha, R.V. Kumar, G. Singh. Ketorolac tromethamine formulations: an overview // *Expert Opinion Drug Delivery.* 2009. V. 6. P. 961–975.
90. T.M. Sam, D.S. Gayathri, V.V. Prasanth, B. Vinod. Characterization and pharmacokinetic evaluation of gamma sterilized ketorolac tromethamine loaded albumin microspheres for intramuscular administration // *Current Drug Delivery.* 2013. V. 10. P. 158–166.
91. S. Bhaskaran, M. Sanmathi. Poly(lactic acid) microspheres of ketorolac tromethamine for parenteral controlled drug delivery system // *Indian J Pharm. Sci.* 2001. V. 40. P. 538–545.
92. H. Wu, M.A. Khan. Quality-by-design: an integrated process analytical technology approach to determine the nucleation and growth mechanisms during a dynamic pharmaceutical coprecipitation process // *J Pharm. Sci.* 2011. V. 100. P. 1969–1986.
93. Y. Javadzadeh, F. Ahadi, S. Davaran, G. Mohammadi, A. Sabzevari, K. Adibkia. Preparation and physicochemical characterization of naproxen-PLGA nanoparticles // *Coll. Surfaces B: Biointerfaces.* 2010. V. 81. – P. 498–502.