

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1574>
УДК 61:615.1



Оригинальная статья / Research article

Влияние параметров технологического процесса на микрокапсулирование субстанций с неудовлетворительными технологическими свойствами

И. Д. Касымов✉, А. Л. Марченко, А. В. Басевич, М. Е. Валеева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

✉ Контактное лицо: Касымов Илья Данисович. E-mail: kasymov.ilya@pharminnotech.com

ORCID: И. Д. Касымов – <https://orcid.org/0000-0001-6954-3810>; А. Л. Марченко – <https://orcid.org/0000-0002-8049-6207>;
А. В. Басевич – <https://orcid.org/0000-0002-6864-6794>; М. Е. Валеева – <https://orcid.org/0009-0002-8775-6144>.

Статья поступила: 18.09.2023

Статья принята в печать: 10.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. В статье представлены результаты исследования влияния критических параметров микрокапсулирования на свойства микрокапсул, полученных методом диффузии эмульсионного растворителя. Полученные результаты позволили установить удовлетворительные параметры ведения процесса, такие как скорость перемешивания, тип перемешивающего устройства, объем водной фазы, концентрация полимера в масляной фазе, соотношение «лекарственное вещество (ЛВ) : полимер», температурные условия.

Цель. Целью работы стало изучение влияния параметров ведения процесса микрокапсулирования на свойства микрокапсул, полученных методом диффузии эмульсионного растворителя.

Материалы и методы. В качестве модельной субстанции для микрокапсулирования был использован ибупрофен. Полимером-носителем был выбран Eudragit® RS 100. Для оценки формы и характера поверхности микрокапсул использовали микроскоп Levenhuk D80L LCD, определение размеров микрокапсул проводили с помощью лазерного анализатора частиц «Микросайзер 201С» (ООО «ВА Инсталт», Россия).

Результаты и обсуждение. Изучено влияние параметров ведения процесса микрокапсулирования на свойства микрокапсул ибупрофена, полученных методом диффузии эмульсионного растворителя, как модельной субстанции. Установлены параметры технологии, определены зависимости между критическими параметрами микрокапсулирования и свойствами образующихся микрокапсул.

Заключение. В ходе выполнения исследования предложен и обоснован выбор технологических параметров микрокапсулирования методом диффузии эмульсионного растворителя. Полученные экспериментальные данные на примере ибупрофена как модельной субстанции будут положены в основу эксперимента при получении микрокапсул на основе других АФС, растворимых в органических растворителях.

Ключевые слова: микрокапсулирование, метод диффузии эмульсионного растворителя, ибупрофен, Eudragit

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И. Д. Касымов, М. Е. Валеева – проведение экспериментов. И. Д. Касымов, А. В. Басевич, А. Л. Марченко, М. Е. Валеева – обработка полученных данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Касымов И. Д., Марченко А. Л., Басевич А. В., Валеева М. Е. Влияние параметров технологического процесса на микрокапсулирование субстанций с неудовлетворительными технологическими свойствами. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):146–154. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1574>

Influence of Technological Process Parameters on Microcapsulation of Substances with Unsatisfactory Technological Properties

Ilya D. Kasymov✉, Alexei L. Marchenko, Anna V. Basevich, Mariya E. Valeeva

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ Corresponding author: Ilya D. Kasymov. E-mail: kasymov.ilya@pharminnotech.com

ORCID: Ilya D. Kasymov – <https://orcid.org/0000-0001-6954-3810>; Alexei L. Marchenko – <https://orcid.org/0000-0002-8049-6207>;
Anna V. Basevich – <https://orcid.org/0000-0002-6864-6794>; Mariya E. Valeeva – <https://orcid.org/0009-0002-8775-6144>.

Received: 18.09.2023

Revised: 10.11.2023

Published: 24.11.2023

Abstract

Introduction. The article presents the results of a study of the influence of parameters of microcapsulation on the properties of microcapsules obtained by diffusion of an emulsion solvent. The results obtained made it possible to establish optimal parameters of the process, such as the mixing speed, the type of mixing device, the volume of the aqueous phase, the concentration of the polymer in the oil phase, the ratio of medicinal substance : polymer, temperature conditions.

© Касымов И. Д., Марченко А. Л., Басевич А. В., Валеева М. Е., 2023

© Kasymov I. D., Marchenko A. L., Basevich A. V., Valeeva M. E., 2023

Aim. The aim of the work was to study the influence of the parameters of the microcapsulation process on the properties of microcapsules obtained by diffusion of an emulsion solvent.

Materials and methods. Ibuprofen was used as a model substance for microcapsulation. Eudragit® RS 100 was chosen as the carrier polymer. To assess the shape and nature of the microcapsule surface, a microscope Levenhuk D80L LCD was used, and the size of microcapsules was determined using a laser particle analyzer Microsizer 201C (VA Instalt, Russia).

Results and discussion. The influence of the parameters of the microcapsulation process on the properties of ibuprofen microcapsules as a model substance obtained by diffusion of an emulsion solvent has been studied. The optimal parameters of the technology are established, the dependences between the critical parameters of microcapsulation and the properties of the resulting microcapsules are determined.

Conclusion. In the course of the study, the choice of technological parameters of microcapsulation by diffusion of an emulsion solvent was proposed and justified. The experimental data obtained on the example of ibuprofen as a model substance will be used as the basis of the experiment when preparing microcapsules based on other substances soluble in organic solvents.

Keywords: microcapsulation, emulsion solvent diffusion method, ibuprofen, Eudragit

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ilya D. Kasymov, Mariya E. Valeeva – conducting experiments. Ilya D. Kasymov, Mariya E. Valeeva, Anna V. Basevich, Alexei L. Marchenko – processing of the received data. All the authors participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Kasymov I. D., Marchenko A. L., Basevich A. V., Valeeva M. E. Influence of technological process parameters on microcapsulation of substances with unsatisfactory technological properties. *Drug development & registration*. 2023;12(4):146–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1574>

ВВЕДЕНИЕ

Модификация высвобождения лекарственного вещества – это перспективное направление в фармации. Среди различных подходов к модификации высвобождения отдельно можно выделить микрокапсулирование. Микрокапсулирование – это процесс заключения мелких частичек лекарственного вещества в тонкую оболочку пленкообразующего материала с целью придания ему требуемых свойств. Среди задач, которые позволяет решить микрокапсулирование, выделяют следующие: регулирование профиля высвобождения, локализация высвобождения, защита ЛВ от воздействия окружающей среды и увеличение срока хранения, снижение локального раздражающего действия ЛВ, маскировка органолептических свойств и др. [1–5].

Выбор метода микрокапсулирования во многом зависит от физико-химических свойств капсулируемого вещества. Метод диффузии эмульсионного растворителя применим в ситуациях, когда ЛВ нерастворимо в воде и растворимо в органических растворителях. Данный метод отличается высоким коэффициентом захвата ЛВ и относительной простотой исполнения оборудования. К его недостаткам можно отнести большое количество факторов процесса, значительно влияющих на качество микрокапсул, и, как следствие, сложность масштабирования [6–11].

Таким образом, целью настоящей работы стало изучение влияния параметров ведения процесса микрокапсулирования на свойства микрокапсул, полученных методом диффузии эмульсионного растворителя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе разработки исследователи часто сталкиваются с проблемой высоких затрат, так как новые оригинальные исследуемые субстанции имеют высокую стоимость. Поэтому на начальных этапах разработки имеет смысл отрабатывать технологии на модельной смеси. Такая смесь или субстанция должна быть максимально приближена к оригинальной по своим физико-химическим свойствам. Метод диффузии эмульсионного растворителя был выбран для микрокапсулирования этилтиобензмидазола фумарата (ЭТБИФ). Субстанция ЭТБИФ, в свою очередь, имеет схожие физико-химические и технологические свойства с субстанцией ибупрофена, поэтому с целью уменьшения расхода ЭТБИФ в качестве модельной субстанции в данной работе был использован ибупрофен.

В качестве полимера-носителя был использован Eudragit® RS100 (Evonik Röhm GmbH, Германия) – сополимер этилакрилата, метилметакрилата и эфира

метакриловой кислоты. Также в работе были использованы спирт этиловый 96%-й и пищевой эмульгатор на основе высокомолекулярных спиртов для стабилизации образующейся в процессе микрокапсулирования эмульсии.

Микрокапсулы получали следующим образом. Готовили масляную фазу – точные навески ибупрофена и полимера растворяли в 96%-м спирте – и водную – точную навеску эмульгатора растворяли в воде. При перемешивании вносили масляную фазу в водную с помощью дозирующего устройства за определенный промежуток времени с определенной скоростью, перемешивание осуществляли в течение 30 минут. Далее отделяли полученные микрокапсулы декантацией и фильтрованием, промывали их водой и сушили в течение 24 часов на открытом воздухе при температуре 20–22 °C [6–11].

Оценку формы и характера поверхности микрокапсул проводили с помощью микроскопии (Levenhuk D80L LCD), определение размеров микрокапсул выполняли на лазерном анализаторе «Микросайзер 201С» (ООО «ВА Инсталт», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение критических параметров процесса микрокапсулирования

На основании литературных данных, а также с учетом особенностей процесса микрокапсулирования методом диффузии эмульсионного растворителя [12–17] к критическим параметрам были отнесены: тип перемешивающего устройства, скорость перемешивания, соотношение «ЛВ:полимер» в масляной фазе, объем растворителя в масляной фазе, объем водной фазы, температура смеси. Значения параметров, рассмотренные в работе, приведены в таблице 1. Изучение параметров ведения данного процесса вели поэтапно: для нахождения зависимостей и выбора удовлетворительных значений изменяли значения одного из рассматриваемых параметров при постоянных значениях всех остальных.

Оценка влияния параметров процесса на свойства микрокапсул

Скорость и тип перемешивающего устройства. Процесс образования микрокапсул связан с диффузией органического растворителя в водную фазу из частиц масляной фазы. При введении масляной фазы необходимо за короткий промежуток времени получить эмульсию, на что в значительной мере влияют условия перемешивания системы. Результаты исследования влияния типа и скорости работы перемешивающего устройства на характеристики микрокапсул представлены в таблицах 2 и 3. Качество микрокапсул оценивали по их форме и размеру.

Таблица 1. Критические параметры и их значения

Table 1. Critical parameters and their values

Параметр Parameter	Значения Values	
Тип перемешивающего устройства Type of stirring device	3-лопастная мешалка 3-paddle stirrer	
	4-лопастная мешалка 4-paddle stirrer	
Скорость перемешивания, об/мин Mixing speed, rpm	200	
	400	
	600	
Объем водной фазы, мл Volume of the water phase, ml	100	
	300	
	500	
Объем этанола, мл / Концентрация полимера, % Volume of ethanol, ml / Polymer concentration, %	Объем этанола Volume of ethanol	Концентрация полимера Polymer concentration
	10	25,0 %
	15	16,7 %
	20	12,5 %
Соотношение «ЛВ : полимер» Substance : Polymer ratio	1 : 2	
	1 : 1	
	2 : 1	
	3 : 1	
Температура процесса, °C Process temperature	+5	
	+20	
	+60	

По данным из таблиц 2 и 3 установлено, что интенсивное перемешивание способствует уменьшению размера частиц. При этом, несмотря на то, что на отдельных фотографиях внешний вид капсул у 4-лопастной мешалки лучше, в общей массе эти микрокапсулы содержали большое количество пылевой фракции и конгломераты. Это может быть связано с излишне высокой интенсивностью перемешивания. Капсулы, полученные с использованием 3-лопастной мешалки имели более однородный фракционный состав. По результатам проведенных экспериментов целесообразным оказалось использование 3-лопастной мешалки при скорости перемешивания 400 об/мин.

Объем водной фазы. На основании проведенных опытов был сделан вывод о том, что объем водной фазы значительно влияет на показатели качества микрокапсул. Результаты проведенных экспериментов представлены в таблице 4.

Эффективность инкапсуляции и сферичность частиц увеличиваются по мере увеличения объема водной фазы. Вероятно, больший объем водной фазы за счет большего разбавления растворителя ускоряет диффузию органического растворителя, приводит к ускоренному затвердеванию микрочастиц и препятствует их слипанию.

Таблица 2. Результаты исследования 3-лопастной мешалки (увел. х40)

Table 2. Results of the study of a 3-blade mixer (increase x40)

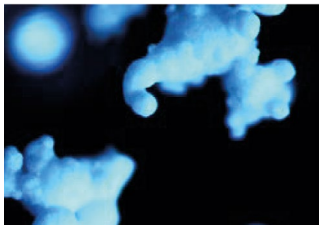
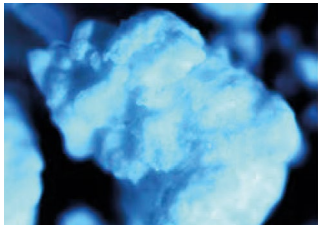
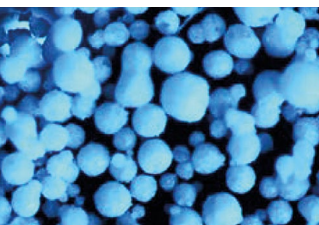
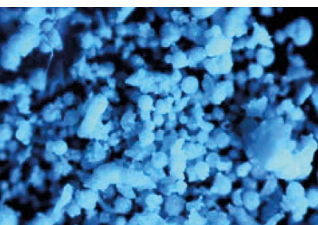
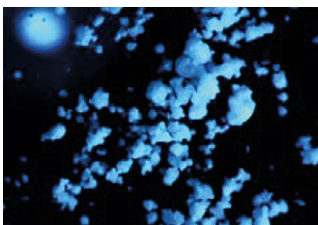
Тип мешалки Type of stirring device	3-лопастная 3-paddle stirrer		
Скорость работы, об/мин Mixing speed, rpm	200 ± 5	400 ± 5	600 ± 5
Внешний вид Appearance			
Описание микрокапсул Characteristic of microcapsules	Частицы неправильной формы с неровной поверхностью, фракционный состав разнороден (0.5–5 мм), сыпучесть удовлетворительная Irregularly shaped particles with an uneven surface, the fractional composition is heterogeneous (0.5 mm – 5 mm), the flowability is satisfactory	Маленькие частицы с гладкой поверхностью, плотные, сыпучие, однородные по фракционному составу. Форма частиц преимущественно неправильно-сферическая Small particles with a smooth surface, dense, loose, homogeneous in fractional composition. The shape of the particles is predominantly irregular-spherical	Частицы имеют вид слипшихся крупных агломератов. Форма неправильная, края неровные, размеры сильно разнятся The particles have the appearance of large agglomerates stuck together. The shape is irregular, the edges are uneven, the sizes vary greatly

Таблица 3. Результаты исследования 4-лопастной мешалки (увеличение х40)

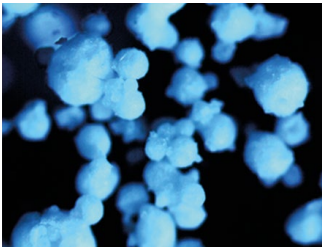
Table 3. Results of the study of a 4-blade mixer (increase x40)

Тип мешалки Type of stirring device	4-лопастная 4-paddle stirrer		
Скорость работы, об/мин Mixing speed, rpm	200 ± 5	400 ± 5	600 ± 5
Внешний вид Appearance			
Описание микрокапсул Characteristic of microcapsules	Частицы сферической формы с гладкой поверхностью, плотные, сыпучие, однородные по фракционному составу. Преобладающая фракция – пылевая Spherical particles with a smooth surface, dense, loose, homogeneous in fractional composition. The predominant fraction is dust	Частицы разнородны по фракционному составу и форме, сыпучесть удовлетворительная The particles are heterogeneous in fractional composition and shape, the flowability is satisfactory	Состав неоднородный, основная часть – пылевая фракция. Сыпучесть неудовлетворительная, при вращении емкости для хранения визуально заметно залипание порошка The composition is heterogeneous, the main part of which is the dust fraction. The flowability is unsatisfactory, when the storage container rotates, the sticking of the powder is visually noticeable

Объем этанола в масляной фазе. Далее изучали влияние объема растворителя (спирт этиловый 96%-й), определяющего концентрацию полимера-носителя в масляной фазе. Эксперименты проводились с объемами этанола 10 мл, 15 мл и 20 мл, задающими концентрацию полимера 25,0, 16,7 и 12,5 % соот-

ветственно. Значения остальных параметров сохранялись постоянными. На основании проведенных опытов, результаты которых представлены в таблице 5, был сделан вывод о том, что объем этанола в масляной фазе значительно влияет на показатели качества микрокапсул.

Таблица 4. Результаты исследования влияния объема водной фазы (увел. х40)
Table 4. Results of the study of the effect of the volume of the aqueous phase (increase x40)

Объем водной фазы, мл Volume of the aqueous phase, ml	Описание микрокапсул Characteristic of microcapsules	Внешний вид Appearance
100 ± 1	Частицы разнородны по фракционному составу и форме, их поверхность неровная The particles are heterogeneous in fractional composition and shape, their surface is uneven	
300 ± 1	Частицы разнородны по фракционному составу, сыпучесть удовлетворительная. Форма частиц преимущественно сферическая The particles are heterogeneous in fractional composition, the flowability is satisfactory. The shape of the particles is predominantly spherical	
500 ± 1	Маленькие частицы с гладкой поверхностью, плотные, сыпучие, однородные по фракционному составу. Форма частиц преимущественно сферическая Small particles with a smooth surface, dense, loose, homogeneous in fractional composition. The shape of the particles is predominantly spherical	

С уменьшением концентрации полимера и увеличением объема растворителя наблюдали уменьшение размера микрокапсул. Приемлемый размер и однородность частиц по размеру наблюдали при наименьшей концентрации полимера. Таким образом, по результатам исследования влияния объема этанола в масляной фазе на характеристики микрокапсул можно рекомендовать объем этанола 20 мл, соответствующий концентрации полимера 12,5 %.

Соотношение «ЛВ:полимер». Следующий этап исследования – установление соотношения «ЛВ:полимер-носитель» в масляной фазе. От этого параметра, помимо качества образующихся капсул, зависит то, каким будет их конечный состав. Результаты экспериментов представлены в таблице 6.

Соотношения 1:2 и 1:1 не позволили получить микрокапсулы. В соотношениях 2:1 и 3:1 наблюдали образование плотных, сыпучих, однородных по фракционному составу частиц сферической формы. Однако при соотношении 3:1 микрокапсулы имеют дозировку ЛВ на 30 % выше, а потому выбор был сделан в их пользу.

Температура. Заключительный этап исследования – установление влияния температурного режима на протекание процесса и качество получаемых микрокапсул. Результаты экспериментов представлены в таблице 7.

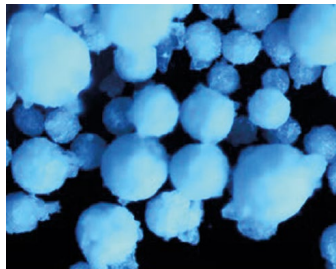
При низкой температуре микрокапсулы имели неоднородный внешний вид и фракционный состав, а при повышенной температуре микрокапсулы не образовывались. При этом из результатов, представленных в таблице 6, можно сделать вывод, что комнатную температуру (18–22 °С) следует считать оптимальной, так как форма полученных микрокапсул является удовлетворительной.

Анализ размера микрокапсул
и распределения их по размерам

Далее в ходе исследования была проведена наработка шести опытных серий микрокапсул ибупрофена согласно установленным параметрам микрокапсулирования. Анализ воспроизводимости разработанной технологии проводился по размеру и серийному распределению микрокапсул по размерам,

Таблица 5. Результаты исследования объема растворителя в масляной фазе (увел. х40)

Table 5. Results of the study of the solvent volume in the oil phase (magnification x 40)

Объем этанола, мл / Концентрация полимера, % Volume of ethanol, ml / Polymer concentration	Описание микрокапсул Characteristic of microcapsules	Внешний вид Appearance
10,0 ± 0,5 / 25	Маленькие частицы с гладкой поверхностью, плотные, сыпучие, однородные по фракционному составу. Форма частиц преимущественно сферическая. Различие наблюдается в размере Small particles with a smooth surface, dense, loose, homogeneous in fractional composition. The shape of the particles is predominantly spherical. The difference is observed in the size	
15 ± 5 / 16,7		
20 ± 5 / 12,5		

так как данные параметры являются неизменными и поддаются точному измерению.

Определение размеров пробы микрокапсул и распределения их по размерам проводилось с помощью лазерного анализатора частиц «Микросайзер 201С». Полученные результаты представляют собой зависимость массовой (весовой) доли частиц Р (%) от их диаметра D (мкм). Погрешность измерения, согласно характеристикам прибора, не превышает 5 %.

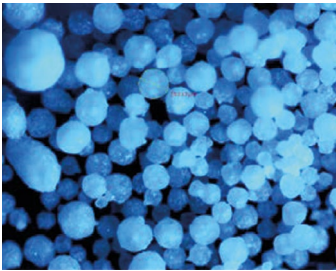
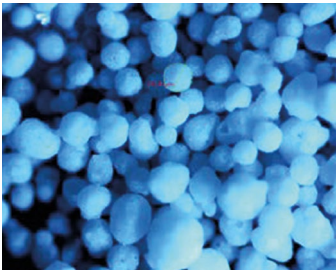
Результаты наложения графических зависимостей 6 проб, отобранных из разных, последовательно воспроизведенных серий одного состава по разработанной технологии при установленных параметрах ведения процесса, представлены на рисунке 1.

На рисунке 1 видно, что графики распределения частиц по размерам во всех шести опытных сериях при наложении совпадают, поэтому процесс производства микрокапсул на основе субстанции ибупрофена можно считать воспроизводимым. Таким образом, подтверждается однородность серий микрокапсул, полученных при установленных параметрах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Обоснован выбор метода получения микрокапсул с субстанцией, имеющей определенные физико-химические свойства, методом диффузии эмульсионного растворителя с применением полимера-носителя Eudragit® RS100.
2. В результате выполнения исследования на примере субстанции ибупрофена было изучено влияние параметров ведения процесса микрокапсулирования на свойства микрокапсул, полученных методом диффузии эмульсионного растворителя.
3. На основании полученных результатов были установлены параметры ведения процесса микрокапсулирования: трехлопастная мешалка, скорость перемешивания – 400 об/мин, объем водной фазы – 500 мл, объем спирта в масляной фазе – 20 мл, соотношение «ЛП:полимер» 3:1, комнатная температура (18–22 °C).
4. Была подтверждена воспроизводимость процесса получения микрокапсул на основе сравнения размеров частиц шести опытных серий микрокапсул ибупрофена.

Таблица 6. Результаты исследования соотношения «ЛВ : полимер» (увел. х40)
Table 6. Results of the Substance : Polymer ratio study (magnification x 40)

Соотношение «ЛВ : полимер» Substance : Polymer ratio	Описание микрокапсул Characteristic of microcapsules	Внешний вид Appearance
1 : 2	Микрокапсулы не образовались. Частицы имеют вид слипшихся крупных агломератов. Форма неправильная, края неровные Microcapsules have not formed. The particles have the appearance of large agglomerates stuck together. The shape is irregular, the edges are uneven	–
1 : 1	Микрокапсулы не образовались. Частицы имеют вид слипшихся крупных агломератов. Форма неправильная, уплощенная, края неровные Microcapsules have not formed. The particles have the appearance of large agglomerates stuck together. The shape is irregular, flattened, the edges are uneven	–
2 : 1	Маленькие частицы с гладкой поверхностью, плотные, сыпучие, однородные по фракционному составу. Форма частиц преимущественно сферическая Small particles with a smooth surface, dense, loose, homogeneous in fractional composition. The shape of the particles is predominantly spherical	
3 : 1	Маленькие частицы с гладкой поверхностью, плотные, сыпучие, однородные по фракционному составу. Форма частиц преимущественно сферическая Small particles with a smooth surface, dense, loose, homogeneous in fractional composition. The shape of the particles is predominantly spherical	

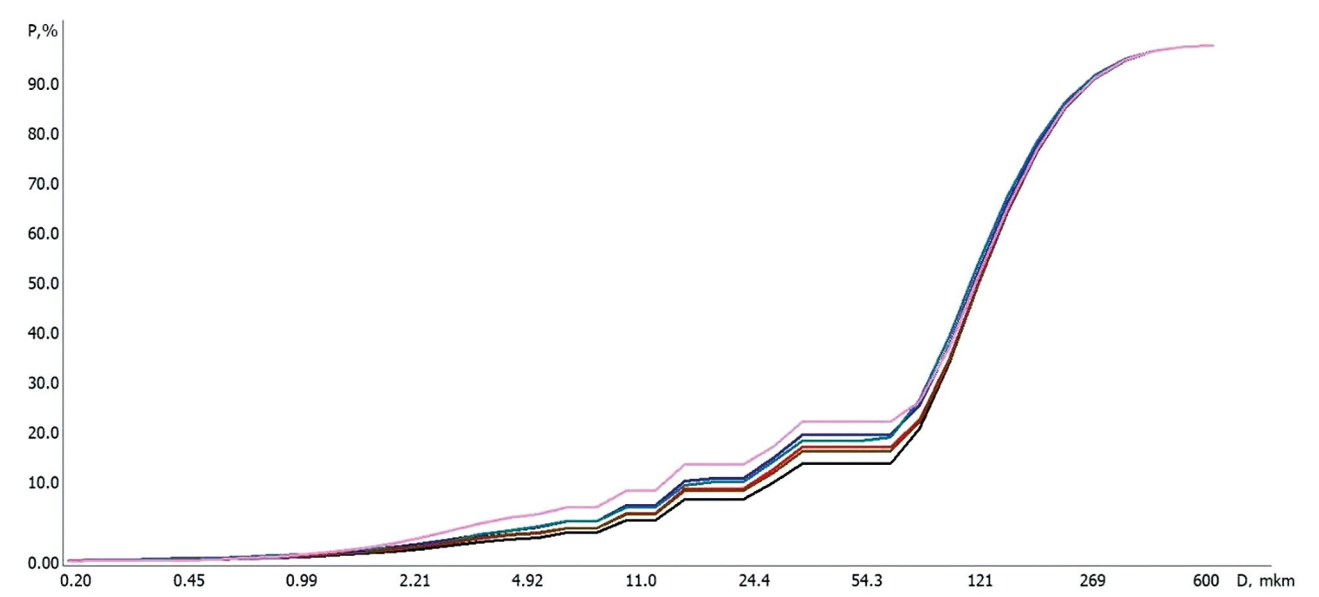
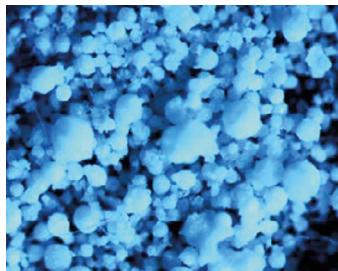


Рисунок 1. Графические зависимости массовых (весовых) долей частиц от их диаметров в 6 образцах разных серий в дифференциальном виде
Figure 1. Graphical dependences of the mass (weight) fractions of particles on their diameters in 6 samples of different series in differential form

Таблица 7. Исследование влияния температуры (увел. х40)

Table 7. Study of the influence of temperature (magnification x40)

Температура, °C Temperature, °C	Описание микрокапсул Characteristic of microcapsules	Внешний вид Appearance
+5 ± 2	Маленькие частицы с неровной поверхностью, плотные, сыпучие, разнородные по фракционному составу. Форма частиц преимущественно сферическая Small particles with an uneven surface, dense, loose, heterogeneous in fractional composition. The shape of the particles is predominantly spherical	
+20 ± 2	Маленькие частицы с гладкой поверхностью, плотные, сыпучие, однородные по фракционному составу. Форма частиц преимущественно сферическая Small particles with a smooth surface, dense, loose, homogeneous in fractional composition. The shape of the particles is predominantly spherical	
+60 ± 2	Размер полученных агломератов (до 10 мм) не позволяет отнести их к микрокапсулам. Форма агломератов неправильная, поверхность неровная. The size of the resulting agglomerates (up to 10 mm) does not allow them to be attributed to microcapsules. The shape of the agglomerates is irregular, the surface is uneven.	—

5. Полученные экспериментальные данные могут быть использованы для получения микрокапсул с другими субстанциями со схожими физико-химическими свойствами, в частности для микрокапсулирования этилтиобензимидазола фумарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хишова О.М., Рафалович Е.О. Современные подходы в создании лекарственных средств с модифицированным высвобождением. *Реценз.* 2018;21(3):338–350.
2. Lengyel M., Kállai-Szabó N., Antal V., Laki A.J., Antal I. Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery. *Scientia Pharmaceutica*. 2019;87(3):20. DOI: 10.3390/scipharm87030020.
3. Paroma A., Md Shehan H., Dipankar C., Sreebhash C., Suman D., Debabrata K., Dip B. An overview of microcapsule dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*. 2020;7(4):155–160. DOI: 10.18231/j.ijpca.2020.025.
4. Полковникова Ю.А., Ковалёва Н.А. Современные исследования в области микрокапсулирования. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(2):50–61. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61.
5. Salah A., Bing L., Jichao S., Safia A., Zhen D., Fusheng C., Xu-zheng Z., Shad M., Jiyu Z. Recent advances in microencapsulation of drugs for veterinary applications. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2021;44(3):298–312. DOI: 10.1111/jvp.12946.
6. Yaowalak S., Prasong S. Human Hair Keratin Microspheres Prepared by the Water-in-oil Emulsion Solvent Diffusion Method for Hydrophilic Drug Carrier. *Oriental journal of chemistry*. 2019;35(3):1112–1116. DOI: 10.13005/ojc/350326.
7. Gupta J., Mohan G., Prabakaran L., Gupta R. ACF loaded ethyl Cellulose Microspheres: Formulation Designing, Characterization and In-Vivo anti-Inflammatory and Analgesic activities in Albino Wistar Rats. *International Journal of Drug Development and Research*. 2019;6(3):133–144.
8. Петрова Е.А., Кедик С.А., Алексеев К.В., Блынская Е.В., Панов А.В., Суслов В.В., Тихонова Н.В. Изучение параметров микроинкапсулирования при получении пролонгированной формы налтрексона. *Химико-фармацевтический журнал*. 2014;48(1):50–53. DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-1-50-53.
9. Кедик С.А., Суслов В.В., Седишев И.П., Нгуен Т.Т.Т., Шняк Е.А. Лекарственные формы нестероидных противовоспалительных средств с модифицированным высвобождением. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;2(19):74–83.
10. Mitra J., Seyed H. M. Comparison of Microencapsulation by Emulsion-Solvent Extraction/Evaporation Technique Using Derivatives Cellulose and AcrylateMethacrylate Copolymer as Carriers. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2012;7(4):144–152.
11. Wesley O., Makwena O. Encapsulation of ibuprofen into solid lipid nanoparticles for controlled and sustained release using emulsification solvent evaporation technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019;12(8):74–81. DOI: 10.22159/ajpcr.2019.v12i18.33652.
12. Paroma A., Shehan H., Mohammad M., Dipankar C., Sreebhash C., Saidul A., Debabrata K. Evaluation of the Influence of Stirring Speed on the Release Kinetics of Fexofenadine HCl Polymeric Microspheres. *Biosciences biotechnology research asia*. 2021;18(4): 733–741. DOI: 10.13005/bbra/2955.
13. Hanieh S., Michael F., Nicholas K., Omolola E. Effect of the Emulsion Solvent Evaporation Technique Cosolvent Choice on the Loading Efficiency and Release Profile of Anti-CD47

- from PLGA Nanospheres. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;111(9):2525–2520. DOI: 10.1016/j.xphs.2022.04.007.
14. Yaowalak S., Prasong S. Human Hair Keratin Microspheres Prepared by the Water-in-oil Emulsion Solvent Diffusion Method for Hydrophilic Drug Carrier. *Oriental journal of chemistry*. 2019;35(3):1112–1116. DOI: 10.13005/ojc/350326.
15. Биткина Т. А., Басевич А. В., Родин В. М. Критические точки производства полимерных микросфер, используемых в рентгенохирургии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):28–35. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-28-35.
16. Семкина О. А., Белошапкина О. М., Джавахян М. А. Критерии оценки качественных и количественных показателей микрокапсул. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021;24(12):11–17. DOI:10.29296/25877313-2021-12-02.
17. Aparna D., Abhra D., Rajkumar G. Eudragit® RL100 microspheres as delayed-release system for ibuprofen: in vitro evaluation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2022;14(12):6–10. DOI: 10.22159/ijpps.2022v14i12.45838.
- Microspheres. *Biosciences biotechnology research asia*. 2021;18(4): 733–741. DOI: 10.13005/bbra/2955.
13. Hanieh S., Michael F., Nicholas K., Omolola E. Effect of the Emulsion Solvent Evaporation Technique Cosolvent Choice on the Loading Efficiency and Release Profile of Anti-CD47 from PLGA Nanospheres. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;111(9):2525–2520. DOI: 10.1016/j.xphs.2022.04.007.
14. Yaowalak S., Prasong S. Human Hair Keratin Microspheres Prepared by the Water-in-oil Emulsion Solvent Diffusion Method for Hydrophilic Drug Carrier. *Oriental journal of chemistry*. 2019;35(3):1112–1116. DOI: 10.13005/ojc/350326.
15. Bitkina T. A., Basevich A. V., Rodin V. M. Critical points of production of polymer microspheres used in X-ray surgery. *Drug development & registration*. 2020;9(3):28–35. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-28-35. (In Russ.)
16. Semkina O. A., Beloshapkina O. M., Dzhevahjan M. A. Criteria for evaluating qualitative and quantitative indicators of microcapsules. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021;24(12):11–17. (In Russ.) DOI: 10.29296/25877313-2021-12-02.
17. Aparna D., Abhra D., Rajkumar G. Eudragit® RL100 microspheres as delayed-release system for ibuprofen: in vitro evaluation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2022;14(12):6–10. DOI: 10.22159/ijpps.2022v14i12.45838.

REFERENCES

1. Hishova O. M., Rafalovich E. O. Modern approaches in the creation of modified-release drugs. *Recept*. 2018;21(3):338–350. (In Russ.)
2. Lengyel M., Kállai-Szabó N., Antal V., Laki A. J., Antal I. Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery. *Scientia Pharmaceutica*. 2019;87(3):20. DOI: 10.3390/scipharm87030020.
3. Paroma A., Md Shehan H., Dipankar C., Sreebhash C., Suman D., Debabrata K., Dip B. An overview of microcapsule dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*. 2020;7(4):155–160. DOI: 10.18231/j.ijpca.2020.025.
4. Polkovnikova Ju. A., Kovaljova N. A. Modern research in the field of microcapsulation. *Drug development & registration*. 2021;10(2):50–61. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61.
5. Salah A., Bing L., Jichao S., Safia A., Zhen D., Fusheng C., Xu-zheng Z., Shad M., Jiyu Z. Recent advances in microencapsulation of drugs for veterinary applications. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2021;44(3):298–312. DOI: 10.1111/jvp.12946.
6. Yaowalak S., Prasong S. Human Hair Keratin Microspheres Prepared by the Water-in-oil Emulsion Solvent Diffusion Method for Hydrophilic Drug Carrier. *Oriental journal of chemistry*. 2019;35(3):1112–1116. DOI: 10.13005/ojc/350326.
7. Gupta J., Mohan G., Prabakaran L., Gupta R. ACF loaded ethyl Cellulose Microspheres: Formulation Designing, Characterization and In-Vivo anti-Inflammatory and Analgesic activities in Albino Wistar Rats. *International Journal of Drug Development and Research*. 2019;6(3):133–144.
8. Petrova E. A., Kedik S. A., Alekseev K. V., Blynskaja E. V., Panov A V., Suslov V. V., Tihonova N. V. Study of microencapsulation parameters in obtaining a prolonged form of naltrexone. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2014;48(1):50–53. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-1-50-53.
9. Kedik S. A., Suslov V. V., Sedishev I. P., Nguen T. T. T., Shnjak E. A. Dosage forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with modified release. *Drug development & registration*. 2017;2(19):74–83. (In Russ.)
10. Mitra J., Seyed H. M. Comparison of Microencapsulation by Emulsion-Solvent Extraction/Evaporation Technique Using Derivatives Cellulose and AcrylateMethacrylate Copolymer as Carriers. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2012;7(4):144–152.
11. Wesley O., Makwena O. Encapsulation of ibuprofen into solid lipid nanoparticles for controlled and sustained release using emulsification solvent evaporation technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019;12(8):74–81. DOI: 10.22159/ajpcr.2019.v12i18.33652.
12. Paroma A., Shehan H., Mohammad M., Dipankar C., Sreebhash C., Saidul A., Debabrata K. Evaluation of the Influence of Stirring Speed on the Release Kinetics of Fexofenadine HCl Polymeric