

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

(повна назва випускової кафедри)

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

«Аналіз асортименту нестероїдних протизапальних лікарських препаратів на
фармацевтичному ринку України»

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала: студентка групи МГХФ-1-23

Дідик В.А.

Науковий керівник: к.техн.н., доц. Тарасенко Г. В.

Рецензент: к.фарм. н., доц. Роїк О.М.

Київ 2024 рік

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри ПФ
д.фарм.н, проф. Владислав СТРАШНИЙ
“ ___ ” _____ 2024 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Дідик Віталіні Анатоліївні

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи «Аналіз асортименту нестероїдних протизапальних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України»

Науковий керівник роботи Тарасенко Ганна Вікторівна к. техн. н., затверджені
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

наказом вищого навчального закладу від «03» вересня 2024 р. № 188-уч.

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: аналіз наукової, науково-практичної, статистично-аналітичної, медичної й фармацевтичної літератури з використанням структурного, логічного, графічного, системного і контент-аналізу даних Державного реєстру лікарських засобів для здійснення моніторингу стану фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) на фармацевтичному ринку України.

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати) проаналізувати асортимент НПЗЗ, представлених на фармацевтичному ринку України, визначити співвідношення лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, встановити позиції України та іноземних країн-постачальників щодо обсягу НПЗЗ та провести аналіз асортименту НПЗЗ за лікарськими формами та механізмом дії.

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

5. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Розділ 1	Тарасенко Г. В. к.т.н, доцент		
Розділ 2	Тарасенко Г. В. к.т.н, доцент		
Розділ 3	Тарасенко Г. В. к.т.н, доцент		
Висновок	Тарасенко Г. В. к.т.н, доцент		

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	
2	Розділ 1. Сучасні можливості нестероїдних протизапальних лікарських засобів	24.09.2024-07.10.2024	
3	Розділ 2. Аналіз асортименту нестероїдних протизапальних засобів на фармацевтичному ринку України	08.10.2024 – 15.10.2024	
4	Розділ 3. Фармацевтична розробка протизапального засобу на основі мелоксикаму	16.10.24-30.10.24	
5	Висновки	31.10.24-04.11.2024	
6	Оформлення (чистовий варіант) Подача кваліфікаційної роботи науковому керівнику для відгуку	05.11.2024 – 19.11.2024	
7	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 14 днів до захисту)	20.11.24-21.11.24	
8	Подача кваліфікаційної роботи (проекту) для рецензування (за 12 днів дозахисту)	21.11.2024-22.11.2024	
9	Перевірка кваліфікаційної роботи на наявність ознак плагіату та текстових співпадань (за 10 днів до захисту)	22.11.2024 - 25.11.2024	
10	Подання кваліфікаційної роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024 - 27.11.2024	

З завданням ознайомлений:

Студент

_____ Віталіна ДІДИК

Науковий керівник роботи

_____ Ганна ТАРАСЕНКО

АНОТАЦІЯ

Дідик В. А. Аналіз асортименту нестероїдних протизапальних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України. – Рукопис.

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

Кваліфікаційну роботу присвячено аналізу асортименту нестероїдних протизапальних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України, а також аналізу доступності препаратів даної фармацевтичної групи для споживачів. Проведено системний аналіз асортименту лікарських засобів з урахуванням форм випуску, фармакологічних груп, країн-виробників з використанням баз даних Державного реєстру лікарських засобів та інтернет-аналітичної системи «Компендіум».

Встановлено, що структура асортименту вітчизняного ринку сформована підгрупами M01A «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» у кількості 471 ЛЗ і M02A A «Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування» у кількості 63 ЛЗ.

У групі M01A «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» найбільшу частку складає підгрупа «Похідні пропіонової кислоти» – 38,1% (180 од.). Підгрупа «Похідні оцетової кислоти і споріднені сполуки» налічує 97 ЛЗ, що становить 20,6%. Підгрупа «Оксиками» налічує 82 ЛЗ (17,4%); «Коксиби» – 52 ЛЗ (11,0%); «Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» – 51 ЛЗ (10,9%); «Фенамати» – 9 ЛЗ (1,9%).

Аналіз НПЗЗ за країнами-виробниками свідчить, що дані препарати постачаються з 30 країн світу, а на вітчизняне виробництво припадає тільки 36,33%, що свідчить про імпортозалежність даної групи препаратів.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні лікарські засоби, фармацевтичний ринок, лікарські форми, асортимент, маркетингові дослідження.

ABSTRACT

Didyk V. A. Analysis of the assortment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the pharmaceutical market of Ukraine. - Manuscript.

Qualification work on the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2024.

The qualification work is devoted to the analysis of the assortment of creditoid anti-inflammatory drugs on the pharmaceutical market of Ukraine, as well as the analysis of the availability of drugs of this pharmaceutical group for consumers. A systematic analysis of the assortment of medicines was carried out, taking into account the forms of release, pharmacological groups, producing countries using the databases of the State Register of Medicines and the Internet analytical system "Compendium".

It was established that the structure of the assortment of the domestic market is formed by subgroups M01A "Non-steroidal anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs" in the amount of 471 drugs and M02A A "Non-steroidal anti-inflammatory drugs for local use" in the amount of 63 drugs.

In group M01A "Non-steroidal anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs" the largest share is the subgroup "Propionic acid derivatives" – 38.1% (180 units). The subgroup "Acetic acid derivatives and related compounds" has 97 drugs, which is 20.6%. The "Oksykamy" subgroup has 82 LZs (17.4%); "Koxibi" – 52 drugs (11.0%); "Other nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs" – 51 drugs (10.9%); "Fenamat" – 9 drugs (1.9%).

Analysis of NSAIDs by producing countries shows that these drugs are supplied from 30 countries of the world, and domestic production accounts for only 36.33%, which indicates the import dependence of this group of drugs.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pharmaceutical market, dosage forms, assortment, marketing research.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АТХ – анатомно-терапевтично-хімічний;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
ГЕЦ – гідроксиетилцелюлоза;
ДМСО – диметилсульфоксид (димексид);
ДФУ – Державна Фармакопея України;
ІЛ – інтерлейкін;
ЛЗ – лікарський засіб;
ЛП – лікарський препарат;
МАК – мембраноатакувальний комплекс;
НД – нормативна документація;
НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб;
ОА – остеоартроз;
ПАР – поверхнево-активна речовина;
РА – ревматоїдний артрит;
ФНП – фактор некрозу пухлин;
ЦНС – центральна нервова система;
ЦОГ – циклооксигеназа;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
CAS – Chemical Abstracts Service;
FDA – Food and Drug Administration;
GMP – Good manufacturing practice.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	12
1.1. Група НПЗЗ: класифікація, механізм дії, застосування.....	12
1.2. Показання, вікові обмеження, принципи використання НПЗЗ.....	23
1.3. Переваги і недоліки лікарських форм.....	29
1.4. Специфічні побічні ефекти протизапальних ЛЗ.....	35
1.5. Модифікація НПЗЗ газоподібними молекулами.....	39
1.6. Інновації на основі співкристалів НПЗЗ.....	42
Висновки до розділу 1.....	45
РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ.....	47
2.1. Розмір світового ринку нестероїдних протизапальних засобів.....	47
2.2. Аналіз нестероїдних протизапальних засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України.....	53
2.3. Тенденції розвитку ринку НПЗЗ.....	62
Висновки до розділу 2.....	67
РОЗДІЛ 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ МЕЛОКСИКАМУ.....	69
3.1. Обґрунтування діючих і допоміжних речовин.....	69
3.2. Розробка складу гелю.....	80
3.3. Розробка стадій технологічного процесу.....	87
3.4. Основне технологічне обладнання.....	93
3.5. Контролю якості в процесі виробництва ЛЗ.....	99
Висновки до розділу 3.....	105
ВИСНОВКИ.....	106
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	109
ДОДАТОК.....	117

ВСТУП

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) широко застосовуються у багатьох сферах медицини для лікування запальних процесів різної етіології та є однією з найбільш клінічно значущих груп лікарських засобів (ЛЗ).

Значення нестероїдних протизапальних лікарських засобів у сучасному житті людини важко переоцінити, оскільки вони відносяться до числа найвживаніших лікарських препаратів [31]. Із кінця ХХ ст. й дотепер відмічають тенденцію до збільшення споживання НПЗЗ у 2 рази кожні 10 років [42]. Щорічно у світі як протизапальні, знеболюючі та антиагрегантні засоби їх застосовує понад 300 мільйонів чоловік, з яких дві третини використовується без рецепту лікаря [5].

Актуальність теми дослідження. Нестероїдні протизапальні засоби – група різних за хімічною структурою ЛЗ, їх розподіляють: за хімічною структурою; тривалістю і силою протизапального і аналгетичного ефектів; селективністю; впливом на метаболізм тощо.

У різні роки аналіз українського фармацевтичного ринку НПЗЗ та їх споживання був предметом досліджень таких вітчизняних науковців, як: О. Д. Благун [2], В. П. Бобрук [2], А. І. Василенко [3], Д. С. Волох [3], О. О. Герасимова [4], В. О. Демченко [9], В. В. Довжук [3], В. Г. Костюк [17], А. А. Котвіцька [17], В. О. Таран [4], А. А. Титова [30], Л. В. Яковлева [4, 30]. Номенклатура НПЗЗ, починаючи з 70-х років минулого століття в усьому світі постійно зростає.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України асортимент НПЗЗ значний, а використання цих препаратів у клінічній практиці дуже популярне. НПЗЗ відрізняються за хімічною структурою, особливостями застосування, ступенем фармакологічного ефекту та побічною дією. Навіть короткочасна терапія протизапальними препаратами не є повністю безпечною і у 5% випадків призводить до ускладнень, які є загрозливими для життя, а кожний четвертий пацієнт відмічає побічні ефекти [5]. Безконтрольне використання НПЗЗ ставить під загрозу здоров'я населення та робить актуальним питання доцільності їх

вживання на сучасному етапі розвитку фармацевтичного ринку та оптимізації забезпечення населення препаратами у майбутньому. Для вирішення даної проблеми потрібен детальний маркетинговий аналіз групи НПЗЗ та її окремих торгових назв, особливостей їх застосування й факторів, що визначають вибір протизапальних засобів з метою порівняння отриманих результатів з даними доказової медицини.

Однією з принципових переваг НПЗЗ є велика кількість лікарських форм, що дає змогу підібрати потрібний режим знеболювальної терапії індивідуально для кожного пацієнта, тому як для лікарів, так і для працівників аптечних закладів необхідна своєчасна інформація щодо препаратів, представлених на українському фармацевтичному ринку, що зумовлює актуальність дослідження.

Мета дослідження. Мета полягає в здійсненні маркетингового аналізу українського ринку нестероїдних протизапальних засобів.

Завдання дослідження: здійснити класифікацію, охарактеризувати механізм дії та застосування НПЗЗ; навести принципи використання НПЗЗ; зазначити переваги і недоліки лікарських форм; описати специфічні побічні ефекти протизапальних ЛЗ; дослідити спосіб модифікації НПЗЗ газоподібними молекулами; визначити розмір світового ринку НПЗЗ; проаналізувати асортимент НПЗЗ, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України; розглянути тенденції розвитку ринку НПЗЗ; здійснити фармацевтичну розробку протизапального засобу, у ході якої обґрунтувати вибір діючих і допоміжних речовин, розробити склад гелю і стадії технологічного процесу; охарактеризувати основне технологічне обладнання, викласти методики проведення контролю якості в процесі виробництва ЛЗ.

Об'єкти дослідження: нестероїдні протизапальні засоби, що представлені на фармацевтичному ринку України.

Предмет дослідження: особливості структури українського фармацевтичного ринку НПЗЗ.

Методи дослідження. З метою здійснення аналізу стану українського фармацевтичного ринку НПЗЗ у 2024 році були використані дані Державного реєстру лікарських засобів. Асортимент НПЗЗ аналізували за анатомо-хімічною (АТХ) класифікацією, лікарською формою і країною-виробником. Під час аналізу використовували методи інформаційного пошуку, статистичний, графічний, аналітичний, структурний, узагальнення.

Практична цінність результатів полягає в аналізі стану українського фармацевтичного ринку НПЗЗ у 2024 році за анатомо-хімічною класифікацією, лікарською формою і країною-виробником, а також у розробці складу НПЗЗ у формі гелю, який може бути використаний для промислового виробництва й розширити асортимент продуктів, що існують, для лікування остеоартрозу.

Елементи наукової новизни. Здійснено поточний аналіз асортименту НПЗЗ на фармацевтичному ринку України шляхом систематичного аналізу зареєстрованих лікарських засобів, лікарських форм, фірм-виробників, вартості препаратів з метою проведення оцінки їх ефективності та доступності для населення. Обґрунтовано оптимальний склад та проведено вибір допоміжних речовин, а також розроблено технологію виробництва нестероїдного протизапального лікарського засобу у формі гелю на основі мелоксикаму та аденозину для лікування остеоартрозу.

Апробація роботи. За результатами проведених досліджень українського фармацевтичного ринку НПЗЗ, а також розробленої технології виробництва нестероїдного протизапального лікарського засобу у формі гелю на основі мелоксикаму та аденозину опубліковано 2 тези доповідей та 1 статтю.

Публікації:

- Дідик В., Тарасенко Г., Страшний В. / Аналіз фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних засобів. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків) – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2024. – С.75.*

- Аналіз фармацевтичного ринку України нестероїдних протизапальних засобів / Дідик В., Тарасенко Г., Страшний В., Куришко Г. // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового (17-18 жовтня 2024 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2024. – С.231-232.

- Тарасенко Г. В., Дідик В. А. / Вибір гелеутворювача для комбінованого протизапального лікарського засобу на основі мелоксикаму та аденозину // The 3rd International scientific and practical conference “Science in the modern world: innovations and challenges” (November 21-23, 2024) Perfect Publishing, Toronto, Canada. 2024. С. 223-231.

Структура та обсяг роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 69 найменувань та одного додатка. Робота викладена на 135 сторінках друкованого тексту, містить 15 таблиць, 17 рисунків.

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1.1. Група НПЗЗ: класифікація, механізм дії, застосування

Основною в лікуванні болю є терапія, що застосовується залежно від інтенсивності та виразності болю (ступінчасте знеболювання), або терапія, що діє на основний механізм розвитку болю.

Лікарські засоби, що використовують для ліквідації болю, можна поділити на:

- засоби центральної дії (опіоїдні анальгетики, неопіоїдні препарати з анальгетичною активністю, препарати змішаної дії тощо);
- лікарські засоби периферичного типу (місцеві анестетики; ненаркотичні анальгетики з групи пропонової кислоти, саліцилатів тощо);
- інші засоби для знеболювання (блокатори серотонінових рецепторів; бета-адреноблокатори; міорелаксанти тощо) [29].

До лікарських засобів, які патогенетично блокують зазначений фермент, належать нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Вибір лікарських засобів, їх комбінація і дозування в значній мірі визначаються станом пацієнтів, особливостями клінічної картини та їх переносимості. В Європі НПЗЗ стоять на першому місці серед препаратів для купірування болю [29]. Щодо ситуації на фармацевтичному ринку України варто зазначити, що відмічається тенденція превалювання НПЗЗ серед інших анальгетиків.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) – група лікарських засобів, що характеризуються знеболюючим, жарознижувальним і протизапальним ефектами, зменшують біль, лихоманку та запалення. Більшість препаратів даної групи є безрецептурними та використовуються для терапії значного спектра захворювань (ревматоїдні захворювання, дисменорея, головний біль і мігрень, післяопераційний больовий синдром, лихоманка, ниркова колька тощо) [8].

Медіатори запалення є речовинами, які ініціюють та регулюють запальні реакції та можуть мати клітинне (тканинні макрофаги, дендритні та тучні клітини) чи плазмове походження (синтезуються в печінці) [24].

Медіатори запалення за походженням поділяються на:

- вазоактивні аміни (гістамін, серотонін);
- похідні ліпідів (марезини, протектини, ейкозаноїди, фактор активації тромбоцитів);
- цитокіни (TNF, IL1, IL6, IL17, IL12, інтерферон- γ) та хемокіни;
- продукти активації системи комплементу (мембраноатакувальний комплекс (МАК), C3b, C5a, C3a);
- інші медіатори запалення (продукти коагуляції, нейропептиди, кініни).

Нестероїдні протизапальні препарати діють на синтез медіаторів запалення похідних ліпідів, а саме метаболітів арахідонової кислоти через пригнічення активності циклооксигенази. До медіаторів похідних арахідонової кислоти відносять ейкозаноїди: простагландини, резольвіни, ліпоксини, тромбоксани та лейкотрієни. Термін простаноїди вживається тільки щодо тромбоксанів та простагландинів. Ейкозаноїди не зберігаються у клітинах, як, наприклад, вазоактивні аміни, а синтезуються із арахідонової кислоти і негайно виділяються.

Арахідонова кислота в організмі знаходиться переважно у складі фосфоліпідів клітинної стінки більшості клітин, тому першим етапом синтезу ейкозаноїдів є звільнення арахідонату під впливом ферменту фосфоліпази А2 (PLA2). Є декілька підтипів PLA2, проте одним з основних є цитозольний тип PLA2 (cPLA2), який каталізує утворення не тільки ейкозаноїдів, але й лізогліцерил-фосфорилхолін (лізо-ФАТ), який є попередником фактора активації тромбоцитів. Активація cPLA2 відбувається шляхом фосфорилування, яке може бути спровоковано при взаємодії тромбіну та тромбоцитів, при взаємодії ферменту системи комплементу C5a та нейтрофілів,

при утворенні комплексу антиген-антитіло, при активації тучних клітин, при взаємодії брадикініну та фібробластів чи при будь-якому пошкодженні клітини [23].

Можливий також альтернативний (багатостадійний) шлях утворення арахідонату за участю фосфоліпаз С або D у поєднанні з діацилгліцеролліпазою. Невелика концентрація вільної арахідонової кислоти, у формі арахідонату, міститься внутрішньоклітинно.

Подальший метаболізм арахідонату відбувається кількома шляхами (рис.1.1):

- циклоксигеназний. Ферменти циклоксигеназа (ЦОГ)-1 та ЦОГ-2 поєднують арахідонат з молекулярним киснем, утворюючи проміжні нестійкі сполуки циклічні ендпероксиди, які трансформуються у простаноїди;
- ліпоксигеназний. Шляхом послідовної взаємодії різних підтипів ліпоксигеназ з арахідонату утворюються різні підтипи лейкотрієнів та ліпоксинів [24].

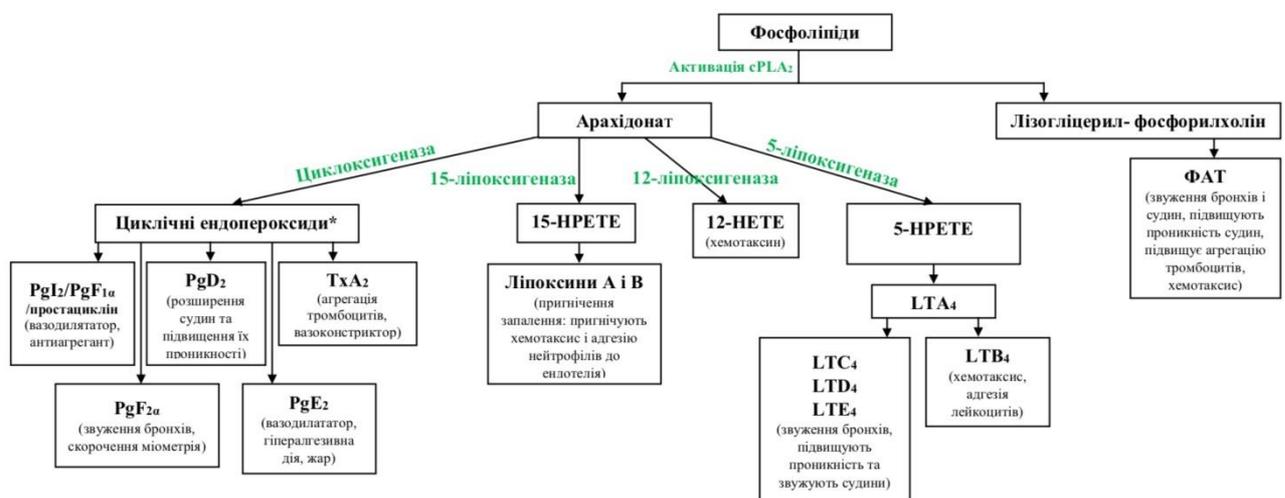


Рисунок 1.1 – Синтез метаболітів арахідонової кислоти та їхня роль при запаленні

Є дві основні ізоформи циклоксигенази: ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-1 («структурний фермент») наявна у більшості клітинах організму і відповідає за вироблення простаноїдів, які забезпечують гомеостаз різних тканин, наприклад,

вироблення простагландинів, які задіяні у цитопротекції шлунка, авторегуляції ниркового кровотоку, агрегації тромбоцитів та ініціюванні пологів.

ЦОГ-2 зазвичай відсутня у клітинах більшості тканин (крім центральної нервової системи (ЦНС), у якій роль ЦОГ-2 остаточно не з'ясована, та нирок, де ЦОГ-2 ініціює утворення простацикліну для регуляції ниркового гомеостазу) та індукується запальними тригерами (наприклад, інтерлейкіном-1, фактором некрозу пухлин, епідермальним і тромбоцитарним фактором росту).

Обидва ферменти (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) стимулюють утворення протаноїдів із арахідонату; які саме і у якому співвідношенні будуть утворюватися протаноїди залежить від типу клітин (наприклад, у тромбоцитах переважає тромбоксан (Тх) А₂, у ендотелії судин – простагландин (P_g) I₂) [39].

Під впливом циклоксигеназ каталізується включення двох молекул кисню до двох ненасичених звязків у молекулі арахідонату, утворюючи нестійкі ендоперокси простагландинів G₂ та H₂, які швидко тканинспецифічно перетворюються за допомогою ендопероксид-ізомерази або синтетазних ферментів у різні протаноїди, якою саме буде суміш протаноїдів буде залежати саме від типу тканини та наявності ендопероксидазних синтетаз чи ізомераз.

Протизапальна дія НПЗЗ обумовлена перш за все зниженням продукції судиннорозширювальних простагландинів, які посилюють запальний набряк та посилюють дію таких медіаторів як гістамін. Проте переважна більшість НПЗЗ не мають прямого впливу на такі важливі аспекти хронічного запального процесу, як міграція лейкоцитів, вивільнення лізосомальних ферментів та вироблення вільних кисневих радикалів, які сприяють пошкодженню тканин.

Жарознижувальна дія НПЗЗ реалізується за рахунок пригнічення продукції простагландинів E-типу у гіпоталамусі, які відповідають за підвищення температури та виробляються у відповідь на вивільнення макрофагами IL-1.

Знеболювальна дія НПЗЗ обумовлена зменшенням вироблення простагландинів, які сенсibiliзують ноцицептори до медіаторів запалення, таких як брадикінін та гістамін [39]. Простагландини, які вивільняються під час запалення або травми, знижують поріг активації натрієвих каналів на сенсорних нейронах. У центральній нервовій системі, де НПЗЗ і ацетамінофен мають знеболювальну дію, простагландини також відіграють важливу роль у сенсibiliзації нейронів. ЦОГ-2 конститутивно експресується в дорсальному розі спинного мозку, і її експресія збільшується під час запалення [63]. Центральним генерованим PGE₂ активує нейрони спинного мозку, а також мікроглію, що сприяє появі нейропатичного болю [38]. І ЦОГ-1, і ЦОГ-2 відіграють певну роль у ноцицепції. Полегшення головного болю може бути пов'язане зі зменшенням вироблення судиннорозширювальних простагландинів, що діють на судини головного мозку [23].

На сьогоднішній день є доведеним існування й третьої ізоформи ЦОГ – ЦОГ-3, яка виявлена у клітинах кори головного мозку та серця. Її інгібування призводить до зменшення вмісту PGE₂, що лежить в основі центрального механізму жарознижуючої та аналгетичної дії парацетамолу та метамізолу натрію [4].

Індуцибельна ЦОГ-2 виконує роль структурного ферменту тільки в головному мозку, нирках, кістках та репродуктивній системі у жінок. Активність ЦОГ-2 зростає під впливом інтерлейкіну (ІЛ)-1, фактору некрозу пухлин (ФНП)- α , бактеріальних ліпополісахаридів та відповідно майже втричі збільшує рівень ПГ в запальній тканині. В свою чергу ПГ окрім прямого забезпечення ексудативної фази запалення (PGE₂, PGF₂ α) ще й активують медіатори – гістамін, серотонін, брадикінін, збільшують вихід ферментів лізосом, активують ферменти резорбції кісткової тканини – колагеназу та металопротеїназу [5]. Більшість НПЗЗ в рівній мірі пригнічують активність як ЦОГ-1 так і ЦОГ-2 – виступають помірноселективними інгібіторами обох ізоформ ЦОГ (табл. 1.1) [29].

У світлі відкриття ізоформ ЦОГ та вивчення взаємозв'язку між їх фармакологічною активністю та селективністю до ЦОГ-1 чи ЦОГ-2 показали, що інгібування ЦОГ-2 виступає один з важливих механізмів протизапальної активності НПЗЗ, а пригнічення активності ЦОГ-1 – ключовим механізмом розвитку побічних ефектів, зокрема у ШКТ [5]. Це спонукало дослідників до створення селективних інгібіторів ЦОГ-2.

Таблиця 1.1 - Класифікація НПЗЗ за селективністю до ізоформ ЦОГ (значення індексу селективності ЦОГ-1/ЦОГ-2)

Селективні інгібітори ЦОГ-1	Неселективні інгібітори ЦОГ-1	Селективні інгібітори ЦОГ-2	Високоселективні (специфічні) інгібітори ЦОГ-2
НДА (166) Піроксикам (150) ІНД (60–107) Кетопрофен	ДН (0,7–2,2) ІБП (15) Напроксен (0,6) Флубіпрофен (1,3)	МКС (0,33–0,8) Німесулід (0,2) Етодолак Набуметон	Целекоксиб (0,001) Рофекоксиб (0,0001)

Перший селективний інгібітор ЦОГ-2 МКС було створено у середині 80-х років, а у 1994 р. його впроваджено в клінічну практику. Це стало поштовхом до появи наприкінці 90-х років ХХ ст. підгрупи справжніх селективних інгібіторів ЦОГ-2 – коксибів (рофекоксиб, целекоксиб, вальдекоксиб та ін.), які за задумом мали бути позбуті побічних ефектів з боку ШКТ за рахунок відсутності впливу на активність «корисної» ЦОГ-1. Однак, рандомізоване клінічне дослідження APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX), присвячене вивченню високоселективного інгібітора ЦОГ-2 рофекоксибу, встановило, що серед 2585 учасників відмічалось виразне підвищення частоти інфаркту міокарда. З'ясувалося, що це небезпечне ускладнення в 2рази частіше виникало у хворих, які застосовували рофекоксиб, ніж серед тих, хто отримував плацебо – 45 та 25 випадків відповідно. Це призвело до так званої «кризи коксибів» в результаті чого рофекоксиб було вилучено з обігу, а «тінь» впала на всі селективні ЦОГ-2 інгібітори [5].

За хімічною природою НПЗЗ в переважній більшості є похідними кислот – арилкарбонової, арилалканової, енолікової (табл. 1.2).

Таблиця 1.2 - Класифікація НПЗЗ за хімічною структурою

1. Похідні кислот
1.1. Арилкарбонові кислоти
1.1.1. Похідні саліцилової кислоти (саліцилати): АСК, дифлунісал, трисаліцилат, бенорилат, саліцилат натрію
1.1.2. Похідні антранілової кислоти (фенамати): мефенамова кислота, ніфлумова кислота, меклофенамова кислота, флуфенамова кислота, толфенамова кислота
1.2. Арилалканові кислоти
1.2.1. Похідні арилоцтової кислоти: ДН, аклофенак, фентіазак, фенклофенак
1.2.2. Похідні гетерооцтової кислоти: кеторолак, толметин, зомепірак, триметамін, клоперак
1.2.3. Похідні індол/інденоцтової кислоти: ІНД, суліндак, етодолак, ацеметацин
1.2.4. Похідні арилпропіонової кислоти: ІБП, фенбуфен, флурбіпрофен, супрофен, кетопрофен, індопрофен, пірпрофен, тіапрофенова кислота, фенопрофен
1.3. Енолікові кислоти
1.3.1. Похідні піразоліну: фенілбутазон, оксифенілбутазон, азапропазон, фепразон
1.3.2. Оксиками: піроксикам, МКС, судоксикам, ізоксикам
2. Деякі інші похідні: німесулід, целекоксиб, рофекоксиб, буфексамак, тіноридин, набуметон, флурпроквазон, парацетамол, флуфізон, проквазон, епіразол
3. Комбіновані препарати: артротек, амбене, аспіфат, доларен, диклоркор та інші

Вся група НПЗЗ умовно поділяється на ряд основних «сімей» (підкласів) відповідно з активною речовиною, похідними якого вони є. Саме тому представники групи нестероїдних протизапальних препаратів представлені в різних розділах міжнародної системи класифікації лікарських засобів: Анатомо-терапевтичній-хімічній класифікації (АТХ), зокрема, у розділі «Код М. Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат» існує два підрозділи різних рівнів, що містять наступні позиції:

M01A Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби:

M01A B Похідні оцтової кислоти і споріднені сполуки

M01A C Оксиками

M01A E Похідні пропіонової кислоти

M01A G Фенамати

M01A H Коксиби

M01A X Інші НПЗ і протиревматичні засоби

M02A Засоби, що застосуються місцево у разі суглобового та м'язового болю

M02A A НПЗЗ для місцевого застосування:

M02A A01 Фенілбутазон

M02A A07 Піроксикам

M02A A10 Кетопрофен

M02A A13 Ібупрофен

M02A A15 Диклофенак

M02A A23 Індометацин

M02A A25 Ацеклофенак

M02A A26 Німесулід

M02A A27 Декскетопрофен

M02A A65** Диклофенак, комбінації

M02A A75** Рофекоксиб, комбінації

Вищезазначена класифікація базується на сегментації ринку за терапевтичними класами (за активним інгредієнтом) і не враховує особливості лікарської практики. Лікарі призначають препарати згідно уявних асоціацій із симптомами захворювання, а не згідно терапевтичного класу лікарського препарату.

За особливостями фармакодинаміки НПЗЗ поділяють на:

- з найбільш вираженими жарознижувальними властивостями;
- з найбільш вираженими анальгетичними властивостями;

- з найбільш вираженими антиагрегатними властивостями та впливом на інші сегменти гемостазу;
- ті, що впливають на концентрацію сечової кислоти;
- ті, що істотно стимулюють мікросомальні ферменти [23].

Залежно від ступеня впливу на фазу запального процесу НПЗЗ поділяються на такі групи:

I. Препарати, з впливом на фазу альтерації

II. Препарати з вираженим впливом на фазу ексудації

- з вираженою проти набряковою дією;
- ті, що значно пригнічують клітинну інфільтрацію.

III. Препарати з вираженим впливом на фазу проліферації.

IV. Препарати, які мають здатність дезорганізувати сполучну тканину, таким чином впливаючи на результати запального процесу (склероз і цироз).

Очевидно важливою властивістю препаратів є їх тривалість дії, що обумовлює кратність їх прийому. Ця характеристика відіграє важливу роль як у медико-соціальному, так і у економічному аспекті лікування, зменшуючи навантаження на метаболічні процеси в організмі людини, а водночас і на фінансові ресурси чи то окремо взятого суб'єкта, чи організації в цілому.

Умовно їх можна розділити на «короткоживучі» з періодом напіввиведення до 6 год (ацетилсаліцилова кислота, диклофенак, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, німесулід, етодолак, целекоксиб та ін.). Вони становлять менший ризик для пацієнтів завдяки їх швидкій елімінації з організму. Ці препарати слід призначати 4-5 разів на добу. А також «з тривалим ефектом» з періодом напіввиведення понад 6 год (мелоксикам, напроксен, піроксикам, ацеклофенак, лорноксикам та ін.), їх призначають від 1 до 3 разів на добу.

Таблиця 1.3 - Класифікація НПЗЗ (за тривалістю дії)

Короткої дії (T1/2 = 2-8 год.)	Середньо тривалості дії (T1/2 = 10-20 год.)	Тривалої дії (T1/2 = 24 год. і більше)
ібупрофен кетопрофен індометацин диклофенак фенопрофен вольт арен фенамати толметин	напроксен суліндак дифлюнізал	оксиками фенілбутазол

Сучасні НПЗЗ умовно класифікують за вираженістю протизапального ефекту на три великі групи (табл. 1.4) [29].

Таблиця 1.4 - Класифікація НПЗЗ за протизапальною активністю

Класифікація НПЗЗ	
<i>I група - НПЗЗ із вираженою протизапальною активністю</i>	
Саліцилати	Ацетилсаліцилова кислота (АСК)
Піразолідини	Фенілбутазон, оксифенбутазон
Похідні індооцтової кислоти	Індометацин, суліндак, етодолак
Похідні фенілоцтової кислоти	Диклофенак
Оксиками	Піроксикам, мелоксикам
Алканони	Набуметон
Похідні пропіонової кислоти	Ібупрофен, напроксен, флурбіпрофен, кетопрофен
Сульфонаніліди	Месулід (німесулід)
Похідні інших хімічних груп	Целекоксиб
<i>II група - комбіновані препарати</i>	
	Артротек (диклофенак 50 мг+ мізопростол 200мг) Цитрамон П (АСК + парацетамол + кофеїн) Баралгетас (метамізол натрію + нітофенон + фенпівериній)
<i>III група - НПЗЗ зі слабкою протизапальною активністю</i>	
Похідні антранілової кислоти	Мефенамова кислота, стофенамат
Піразолони	Метамізол натрію, амінофеназон, пропіфеназон
Похідні параамінофенолу	Фенацетин, парацетамол
Похідні гетероарилоцтової к-ти	Кеторолак

Засоби з особливо вираженою протизапальною активністю (аспірин, похідні фенілпропіонової і фенілоцтової кислот, індолілоцтової кислоти, бутадіон) зазвичай називають нестероїдними протизапальними препаратами, анальгетична та жарознижувальна дія яких не є основною. Препарати ж, що проявляють переважно жарознижувачу і анальгетичну дію (похідні піразолону, пара-амінофенолу, ряд саліцилатів) зазвичай позначають терміном «анальгетики-антипретики» або «ненаркотичні анальгетики».

За силою протизапальної дії розміщуються в наступній послідовності: моваліс-целібрекс > індометацин > флурбіпрофен > диклофенак натрію > піроксикам > кетопрофен > напроксен > ібупрофен > кислота ацетилсалицилова.

За анальгетичним ефектом нестероїдні протизапальні засоби розміщуються у такому порядку: моваліс целібрекс > кеторолак > диклофенак натрію > індометацин > флурбіпрофен > напроксен > лорноксикам > ібупрофен > кислота ацетилсалицилова > кетопрофен.

За анальгетичною активністю НПЗЗ поділяють на 4 групи: з відносно низькою анальгетичною активністю і коротким періодом напіввиведення (саліцилати та мефенамова кислота); з високою анальгетичною активністю і коротким періодом напіввиведення (диклофенак, індометацин, лорноксикам і кетопрофен); з помірною анальгетичною активністю і середнім періодом напіввиведення (похідні феніліропіонової кислоти - напроксен); з високою анальгетичною активністю і тривалим періодом напіввиведення (оксиками: мелоксикам, піроксикам і теноксикам) [29].

Для лікування гострого больового синдрому рекомендовано використовувати препарати з високою анальгетичною активністю і коротким періодом напіввиведення.

Однією із принципів переваг НПЗЗ є велика кількість лікарських форм, що дозволяє підібрати потрібний режим знеболюючої терапії для конкретного пацієнта в кожній окремій клінічній ситуації.

1.2. Показання, вікові обмеження, принципи використання НПЗЗ

Серед показань до застосування НПЗЗ слід виокремити наступні:

1) Ревматичні захворювання – гостра ревматична лихоманка (ревматизм), ревматоїдний артрит (РА), подагричний та псоріатичний артрити, анкілозуючий спондиліт (хвороба Бехтерева), синдром Рейтера, остеоартроз (ОА).

При РА НПЗЗ діють симптоматично, не впливаючи на перебіг захворювання. Вони не здатні припинити прогресування процесу, викликати ремісію та запобігти розвитку деформації суглобів. У той же час, полегшення, яке НПЗЗ приносять хворим на РА, є настільки суттєвим, що жоден з них не може обійтися без цих препаратів. При великих колагенозах (системний червоний вовчак, склеродермія та інші) НПЗЗ часто малоефективні.

2) Неревматичні захворювання опорно-рухового апарату – міозит, тендовагініт, травма (побутова, спортивна). Нерідко при цих станах є ефективним застосування місцевих лікарських форм нестероїдних протизапальних засобів (мазі, креми, гелі).

3) Неврологічні захворювання – невралгія, радикуліт, ішіас, люмбаго.

4) Ниркова, печінкова кольки.

5) Больовий синдром різної етіології, зокрема, головний (мігрень) та зубний біль, післяопераційні болі.

6) Гарячка (як правило, при температурі тіла вище 38,0°C).

7) Профілактика артеріальних тромбозів.

8) Дисменорея – нестероїдні протизапальні засоби застосовують при первинній дисменорії для усунення больового синдрому, пов'язаного з підвищенням тону матки внаслідок гіперпродукції ПГ-F2a. Крім анальгезуючої дії, НПЗЗ зменшують об'єм крововтрати. Гарний клінічний ефект відзначений при застосуванні напроксену, і особливо його натрієвої солі, диклофенаку, ібупрофену, кетопрофену. Нестероїдні протизапальні засоби

призначають при першій появі болю на триденний курс. Небажані реакції з огляду на короткочасний прийом з'являються рідко [14].

Особливості застосування. Незважаючи на тривалість застосування та інтенсивні дослідження, все ще залишається низка невирішених проблем, що стосуються оптимального лікування нестероїдних протизапальних засобів. Однак клінічний досвід (часто емпіричний) дозволив сформулювати деякі загальні принципи їхнього раціонального застосування.

Враховуючи швидке досягнення рівноважного зв'язування з альбуміном, рівень нестероїдних протизапальних засобів у кров'яному руслі меншою мірою впливає на ефективність, ніж на токсичність. Тому збільшення дози «стандартних» нестероїдних протизапальних засобів більше рекомендованої призводить до зростання токсичності, а не ефективності лікування, це стосується і селективних інгібіторів ЦОГ-2, прийом яких у високих дозах веде до втрати селективності.

Оскільки індивідуальна відповідь на нестероїдні протизапальні засоби у кожного пацієнта може коливатися в широких межах, необхідний підбір найбільш ефективного препарату, що потребує близько 2-4 тижнів прийому в оптимальній терапевтичній дозі. Вважають, що при індивідуальному доборі кількість пацієнтів, що відповідають на нестероїдні протизапальні засоби, може збільшитися до 90%.

При виборі нестероїдних протизапальних засобів, особливо в осіб похилого віку і тих, які мають фактори ризику розвитку побічних ефектів, необхідно брати до уваги селективність щодо ізоформ ЦОГ, фармакодинамічні властивості, сумісність з іншими лікарськими препаратами та наявність токсичної дії на хрящ (особливо у хворих на остеоартроз) [14].

Стандарти лікування НПЗЗ. У рекомендаціях по лікуванню болю та артритів/артрозу Американської асоціації болю (APS, 2002), Американської колегії ревматологів (ACR, 2000) та Європейської протиревматичної ліги (EULAR, 2009) [69] НПЗЗ та специфічні інгібітори ЦОГ-2 займають провідні

позиції. Для лікування слабкого та помірного суглобового болю пропонується парацетамол, виходячи з його низької вартості та сприятливого профілю побічних ефектів. Відповідно до рекомендацій APS, для усунення помірного та сильного болю при РА та ОА перевага має надаватися специфічним інгібіторам ЦОГ-2. Використання неселективних нестероїдних протизапальних засобів обґрунтовано у тих випадках, коли відсутня адекватна відповідь на інгібітори ЦОГ-2 і немає підвищеного ризику нестероїдних протизапальних засобів індукованих ШКТ побічних ефектів. EULAR рекомендує застосування неселективних нестероїдних протизапальних засобів спільно з гастропротекторами. Інгібіторам ЦОГ-2 надається перевага при лікуванні хворих з підвищеним ШКТ ризиком. ACR констатує доцільність комбінації на першому етапі нефармакологічних впливів з парацетамолом, у осіб з недостатнім ефектом можуть бути використані нестероїдні протизапальні засоби. Якщо пацієнт має підвищений ризик ШКТ ускладнень, показані специфічні інгібітори ЦОГ-2. В якості альтернативи можна застосовувати нестероїдні протизапальні засоби з гастропротекторами.

Починати лікування НПЗЗ (особливо у хворих похилого та віку, із супутніми захворюваннями та виразковим анамнезом) слід з найменш токсичних препаратів. До відносно безпечних «стандартних» нестероїдних протизапальних засобів відносяться короткоживучі (швидко всмоктуються та швидко елімінуються) препарати, які не акумулюються при порушенні метаболічних процесів у літніх пацієнтів. До них відносяться похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, кетопрофен), диклофенак, а також кращий інгібітор ЦОГ-2 – мелоксикам. Слід зазначити, що у хворих на РА лікування німесулідом може дещо збільшувати токсичність метотрексату, що може призвести до зростання ускладнень з боку печінки (підвищення рівня трансаміназ).

Індометацин і піроксикам (препарат з тривалим періодом напіввиведення близько 32 годин) необхідно застосовувати з особливою

обережністю під ретельним клінічним, лабораторним контролем і тільки у осіб без факторів ризику побічних ефектів. Найчастіше гемодинамічні порушення спостерігаються при прийомі індометацину, який не повинен призначатися при супутніх захворюваннях нирок та серцево-судинної системи. Крім того, індометацин негативно впливає на метаболізм хряща у хворих на ОА і може спричинити розвиток психічних порушень у осіб похилого віку. Його можна призначати лише пацієнтам молодого та середнього віку (без факторів ризику) із серонегативними артропатіями (насамперед із хворобою Бехтерева) та гострим подагричним артритом. Для усунення гострого нападу подагричного артриту можна застосовувати коротким курсом (1-2 тижні) німесулід, який володіє сильним аналгетичним та протизапальним ефектом [16].

Особливо високий ризик тяжких гастроентерологічних побічних ефектів спостерігається на фоні лікування кеторолаком, застосування якого для усунення ревматичних болів небажане. Найбільш токсичним препаратом (затримка рідини, агранулоцитоз та ін.) є фенілбутазон, який слід виключити із клінічної практики.

Індивідуалізація вибору препарату – для кожного хворого слід підбирати найефективніший препарат із найвищою переносимістю. Чутливість пацієнтів до нестероїдних протизапальних засобів навіть однієї хімічної групи може варіювати в широких межах, тому неефективність одного з препаратів ще не говорить про неефективність групи в цілому.

При використанні НПЗЗ у ревматології, особливо заміні одного препарату іншим, необхідно враховувати, що розвиток протизапального ефекту відстає за часом від анальгезуючого. Якщо останній виникає в першу годину, протизапальний – через 10-14 днів регулярного прийому, а при призначенні напроксену або оксикамів пізніше ще на 2-4 тижні.

Дозування – будь-який новий для пацієнта препарат призначають з найменшою дозою. У разі доброї переносимості через 2-3 дні дозу підвищують. Терапевтичні дози нестероїдних протизапальних засобів

знаходяться в широкому діапазоні, причому в останні роки намітилася тенденція до збільшення разових та добових доз препаратів, що характеризуються найбільш хорошою переносимістю (напроксен, ібупрофен), при збереженні обмежень на максимальні дози ацетилсаліцилової кислоти, диклофенаку, індометину, фенілбутазону, піроксикама. У деяких пацієнтів терапевтичний ефект досягається лише при використанні дуже високих доз нестероїдних протизапальних засобів.

Час прийому – при тривалому курсовому призначенні (наприклад, у ревматології) НПЗЗ приймають після їди. Для отримання швидкого анагетичного або жарознижувального ефекту краще призначати їх за 30 хвилин до або через 2 години після їжі, запиваючи 1/2-1 склянкою води. Після прийому протягом 15 хвилин бажано не лягати з метою профілактики розвитку езофагіту.

Момент прийому нестероїдних протизапальних засобів може також визначатися часом максимальної виразності симптомів захворювання (біль, скутість у суглобах). При цьому можна відходити від загальноприйнятих схем (2-3 рази на день) і призначати нестероїдні протизапальні засоби в потрібний час доби, що нерідко дозволяє досягти більшого лікувального ефекту при меншій дозі. Наприклад, при РА максимальна інтенсивність скутості, болів у суглобах та зниження сили стиснення кисті спостерігаються в ранковий час, тоді як при ОА симптоми посилюються ввечері. Є дані про те, що при РА прийом флурбіпрофену в нічний час має сильніший знеболюючий ефект, ніж прийом препарату в ранкові години, вдень або вдень і ввечері. При вираженій ранковій скутості доцільний якомога ранній (відразу після пробудження) прийом НПЗЗ, що швидко всмоктуються, або призначення тривалих препаратів на ніч. Доведено, що такий ритм прийому призводить до суттєвого зниження частоти побічних ефектів.

Синхронізація призначення НПЗЗ з «ритмом» клінічної активності дозволяє підвищити ефективність лікування, особливо препаратами з коротким

періодом напіввиведення. Останні слід призначати перед максимальним наростанням симптомів.

Найбільшою швидкістю всмоктування в шлунково-кишковому тракті і, отже, швидшим настанням ефекту мають напроксен-натрій, диклофенак-калій, водорозчинний («шипучий») аспірин, кетопрофен.

Монотерапія – одночасне застосування двох або більше НПЗЗ недоцільно з таких причин:

- ефективність таких комбінацій об'єктивно не доведена;
- у ряді подібних випадків виникає зниження концентрації препаратів у крові (наприклад, ацетилсаліцилова кислота знижує концентрацію індометацину, диклофенаку, ібупрофену, напроксену, піроксикаму), що веде до послаблення ефекту;
- зростає небезпека розвитку небажаних реакцій.

Винятком є можливість застосування парацетамолу в поєднанні з будь-яким іншим НПЗЗ для посилення анальгезуючого ефекту.

У деяких хворих два нестероїдні протизапальні засоби можуть призначатися в різний час доби, наприклад, швидко всмоктуваний – вранці та вдень, а тривалої дії – увечері [14].

В педіатрії інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) не рекомендовані для застосування в дітей через відсутність відповідних досліджень. У дітей, на відміну від дорослих, ризик розвитку тяжкої гастропатії, пов'язаної із лікуванням НПЗЗ, є значно нижчим, тож підстав для призначення дітям селективних або переважних інгібіторів ЦОГ-2 немає.

Використання німесулідів у дітей і підлітків обмежене у зв'язку з ризиком ураження печінки.

Метамізол натрію заборонений у багатьох розвинених країнах через ризик виникнення агранулоцитозу навіть при його короткочасному (до 10 діб)

застосуванні. У зв'язку з несприятливим співвідношенням користь/ризик широке застосування метамізолу натрію як жарознижувального й знеболювального засобу не рекомендовано Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Призначення дітям ацетилсаліцилової кислоти обмежене у зв'язку з ризиком розвитку синдрому Рея – тяжкого ускладнення, що проявляється швидким прогресуванням енцефалопатії та жировою дистрофією печінки. У дітей з підвищеною чутливістю до препарату, а також у пацієнтів з назальними поліпами і набряком ацетилсаліцилова кислота може провокувати розвиток бронхоспазму [15].

Лікування ібупрофеном має кращі результати порівняно з парацетамолом (69% і 44% відповідно). Ібупрофен не збільшує вираженість симптомів астми в дітей без підвищеної чутливості до аспірину в анамнезі і може навіть знижувати ризик .

Для зниження ризику передозування під час вибору дози слід враховувати не лише вік, а й масу тіла дитини.

1.3. Переваги і недоліки лікарських форм

Згідно рекомендаціям Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) і Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA), НПЗЗ повинні застосовуватись у мінімально ефективних дозах мінімально можливими за тривалістю курсами, крім того, ризик і користь від їх застосування повинні оцінюватися окремо для кожного конкретного пацієнта з урахуванням його індивідуальних особливостей.

Одним з методів підвищення співвідношення «користь/ризик» для пацієнта є створення нових лікарських форм препаратів. Враховуючи, що пероральний шлях застосування є найрозповсюдженішим і найзручнішим, необхідно врахування фізичних, хімічних і біологічних характеристик усіх

лікарських речовин і фармацевтичних інгредієнтів (допоміжних речовин), які будуть використані при виготовленні продукту. Лікарська форма повинна врахувати фармакокінетичні особливості НПЗЗ та його небажані ефекти (зокрема ульцерогенну дію) [33]. Тому приділяють саме оральним лікарським формам даних препаратів приділяють особливу увагу.

Сучасний фармацевтичний ринок потребує не тільки швидкодіючі лікарські форми, але й ліки з пролонгованим і відтермінованим вивільненням. Тому останнім часом використовують різні технології для створення нових лікарських форм. Інженерні системи доставки ліків можуть змінювати біофармацевтичні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та сприяти досягненню негайного або відтермінованого вивільнення відповідно до конкретних терапевтичних потреб. Препарати з пролонгованим вивільненням діють довше, ніж препарати з негайним вивільненням, і тому корисні, коли потрібен тривалий терапевтичний ефект. Препарати з пролонгованим вивільненням є кориснішими для лікування хронічних патологічних станів, коли необхідна тривала терапевтична дія [8].

Проте слід зазначити, що значна кількість НПЗЗ є погано розчинними, що суттєво обмежує підбір оптимальної лікарської форми для полегшення того чи іншого патологічного стану.

Прикладом застосування нових технологій щодо НПЗЗ можна вважати препарат Напроксен. Його всмоктування залежить від спорожнення шлунка та розчинення лікарського засобу в тонкій кишці, саме тому гранули, які вкриті кишково-розчинною оболонкою, призначені для розчинення при рН 5,5, мають профіль уповільненого всмоктування за перорального прийому. Однак за надходження безпосередньо в дванадцятипалу кишку досягається швидке всмоктування, що вказує на те, що спорожнення шлунка є етапом, який обмежує швидкість. Змінюючи шар кишково-розчинного покриття, можна контролювати розчинення продуктів у діапазоні рН від 4,5 до 7,0. Початок

поглинання можна відкласти, підвищивши стійкість покриття до рН, не впливаючи на ступінь поглинання [8].

Для оптимізації використовують лікарську форму Liqui-pellet, що впливає з технології гранулювання та концепції технології liquisolid. Відносно високий коефіцієнт завантаження рідини може бути досягнутий у рідких гранулах без шкоди для плинності, що є однією з ключових новинок. Нова лікарська форма liqui-pellet демонструє посилене вивільнення ліків і характеризується високим коефіцієнтом завантаження рідини, зберігаючи при цьому відмінну плинність, що робить її потенційно можливою та привабливою з комерційної точки зору системою доставки ліків [43].

Німесулід, один з НПЗЗ, про фармацевтичні аспекти якого відомо вкрай мало. Його погана розчинність у воді створює проблеми з біодоступністю

Інколи на розчинність і біодоступність НПЗЗ впливає рецептура допоміжних речовин у складі лікарської форми. Наприклад, для покращання розчинності у воді мелоксикаму розробили нову рецептурну композицію з твердих дисперсій гідроксіетилцелюлози (ГЕК), манітолу та поліетиленгліколю (ПЕГ) 4000 для осіб похилого віку. ПЕГ 4000 у співвідношенні лікарського засобу до носія 1:9 показав найвище вивільнення лікарського засобу (100,2 %), за ним – манітол (98,2 %) і ГЕК (89,5 %) у тому самому співвідношенні. У разі додавання в препарат більшої кількості метилцелюлози та цитрату натрію або Tween-80 спостерігали найбільше вивільнення ліків [38].

Диклофенак з моменту свого впровадження в 1973 році має широкий спектр лікарських форм для покращання ефективності та зручності для пацієнтів. Форми диклофенаку натрію з уповільненим і пролонгованим вивільненням спочатку були розроблені з метою покращання профілю безпеки диклофенаку та забезпечення зручного дозування один раз на добу для лікування пацієнтів з хронічним болем. Нові лікарські засоби на основі калієвої солі диклофенаку мають швидке всмоктування і швидкий початок аналгетичної дії. До таких форм належать таблетки з миттєвим вивільненням диклофенаку

калію, м'які гелеві капсули, наповнені рідиною диклофенаку калію, та порошок диклофенаку калію для перорального розчину. Поява лікарських форм диклофенаку для місцевого застосування дозволила мінімізувати всмоктування речовини при місцевому лікуванні болю та запалення. Диклофенак SoluMatrix, що складається з субмікронних частинок вільної кислоти диклофенаку та певної комбінації допоміжних речовин, розроблений для забезпечення знеболюючої ефективності в знижених дозах, пов'язаних з нижчою системною абсорбцією. За допомогою фармацевтичних технологій було модифіковано фармакокінетичні властивості диклофенаку, що призвело до створення нових лікарських засобів [8].

Ін'єкційні форми завдяки специфічним властивостям стають особливо незамінними за необхідності швидкого настання лікувальної дії. Однак поряд з цінними позитивними властивостями ін'єкційні розчини мають і негативні сторони, головною з яких є недостатня розчинність низки НПЗЗ у воді. Тому необхідне застосування специфічних умов при їхньому виготовленні.

Сьогодні вчені мають достатній набір допоміжних речовин для полегшення розчинності нерозчинних або важкорозчинних сполук і створення стабільних, істинних розчинів з необхідною біологічною доступністю в обмеженому об'ємі рідини, яку згідно з рекомендаціями можна вводити внутрішньовенно, внутрішньом'язово тощо. Ін'єкційна форма диклофенаку є прикладом точно вивіреної лікарської форми. Згідно з рекомендаціям МОЗ України, для медичного застосування затверджено лікарський засіб у вигляді ін'єкційного розчину, який містить 25 мг диклофенаку натрію в 1 мл розчину (2,5 % розчин), що включає допоміжні речовини: метабісульфіт натрію (E 223), маніт (E 421), пропіленгліколь, спирт, 1 М розчин гідроксиду натрію, воду для ін'єкцій. Наведений склад ін'єкційного розчину дозволяє безболісно вводити його в дельтоподібний м'яз верхньої частини плеча та сідничний м'яз. Після внутрішньо-м'язового введення 75 мг диклофенаку максимальна концентрація досягається через 15–30 хв і становить у середньому 2,7 мкг/мл. Диклофенак

добре розподіляється по тканинах і рідинах організму. До 99 % диклофенаку зв'язується з білками плазми.

Сьогодні звичайні ін'єкційні препарати диклофенаку присутні на ринку у вигляді ампул з однією дозою, що містять 75 мг натрію диклофенаку в 3 мл водного розчину (2,5 %). Збільшення концентрації з 75 до 100 мг водорозчинних солей диклофенаку та зниження об'єму ін'єкційного розчину з 3 до 1 мл негативно впливає на в'язкість (може підвищуватися), що заважає легкому та безболісному введенню при ін'єкції. Тому рекомендується раціонально використовувати сорозчинники/солюбілізатори разом з водою для того, щоб створити ін'єкційні розчини водорозчинних солей диклофенаку для отримання вмісту від 75 до 100 мг приблизно в 1 мл без суттєвого підвищення в'язкості.

Ібупрофен, як і диклофенак, погано розчиняється у водних середовищах, що є проблемою для розробки його ін'єкційних лікарських форм. Технологічну проблему вирішено додаванням до складу ін'єкційної лікарської форми ібупрофену основної амінокислоти (аргініну, лізину або їхньої суміші). При комбінації цих речовин виявлено позитивні ефекти, а саме, поліпшення розчинності ібупрофену та забезпечення його стабільності. Як антиоксидант використовується сульфат натрію та хелатуючий агент динатрію едетат. Препарат може вводитися внутрішньовенно або внутрішньом'язово (рекомендується розводити до концентрації ібупрофену менше ніж 10 мг/мл). У цих випадках дуже велике значення має основний водний розчинник та молярне співвідношення всіх компонентів, що може як негативно, так і позитивно вплинути на такий показник, як рН. Якщо молярне співвідношення основної амінокислоти та ібупрофену становить 10:1, то ін'єкція повинна бути розведена до кінцевої концентрації 4 мг/мл (при розбавленні 0,9 % натрію хлоридом рН відповідає 7,83, при використанні 5 % розчину глюкози рН дорівнює 7,45, при розведенні розчином Рінгера, лактатом натрію рН становить 8,31). У разі, коли молярне співвідношення основної амінокислоти до ібупрофену становить 1:1 й

кінцева концентрація – 4 мг/мл при використанні 0,9 % натрію хлориду рН дорівнює 6,04, при використанні 5 % розчину глюкози рН знаходиться на рівні 5,86, при розведенні розчином Рінгера, лактатом натрію рН відповідає 6,21. Діапазон рН 4-9 цілком відповідає вимогам до рН ін'єкційних розчинів для застосування в людини [8].

У медичній практиці використовується лікарська форма розчину для інфузій під назвою Бупірол, що містить ібупрофену 4 мг/мл у поєднанні з допоміжними речовинами: натрію хлоридом, трометамолом, кислотою хлористоводневою, натрію гідроксидом, водою для ін'єкцій. Механізм дії та фармакологія за внутрішньовенного введення ібупрофену не відрізняється від перорального прийому.

Мелоксикам, інгібітор ЦОГ-2, як і всі НПЗЗ важко розчиняється у водному середовищі, що є проблемою для створення лікарської форми розчину для ін'єкцій. Для медичного застосування розроблено лікарську форму мелоксикаму для ін'єкцій у вигляді розчину, що містить 15 мг в ампулі об'ємом 1,5 мл (1 % розчин). Як співрозчинник разом з водою для ін'єкцій використаний глікофузол. Мелоксикам у зазначеній концентрації виявляє високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення та повністю адсорбується після внутрішньом'язової ін'єкції. Відносну біодоступність можна порівняти з такою при пероральному застосуванні, тобто 100 %. Тому при переході від внутрішньом'язового до перорального шляху застосування корекція дози виключається. Після внутрішньом'язової ін'єкції 15 мг мелоксикаму концентрація в плазмі становить близько 1,6–1,8 мкг/мл і досягається за 1–6 год. Важливе значення має властивість препарату сильно зв'язуватися з білками плазми, переважно з альбуміном (99 %). Мелоксикам має здатність проникати в синовіальне середовище, де його концентрація стає наполовину меншою, ніж у плазмі крові [8].

Таким чином, при створенні лікарських форм НПЗЗ є необхідність у раціональному застосуванні допоміжних речовин: спів розчинників /

солубілізаторів, антиоксидантів, консервантів, буферних речовин, лужних сполук, стабілізаторів та доведенні рН розчинів до певного значення. Також наводяться рекомендації щодо невикористання поверхнево-активних речовин та мінімізації кількості співрозчинників з метою виключення побічних ефектів.

1.4. Специфічні побічні ефекти НПЗЗ

Не зважаючи на понад столітню історію застосування НПЗЗ у клінічній практиці жоден з препаратів цієї групи не позбавлений специфічних побічних ефектів, які притаманні всім представникам незалежно від хімічної структури. НПЗЗ здатні чинити специфічний негативний вплив на різні органи та системи організму людини. Саме тому при призначенні НПЗЗ проводять оцінку співвідношення «користь/ризик» та оцінюють їх безпечність за впливом на окремі системи організму, враховуючи їх вихідний функціональний стан – ШКТ-безпечність (гастротоксичність, ентеротоксичність), серцево-судинна безпечність (кардіотоксичність), гепатотоксичність, нефротоксичність та ін. (табл. 1.5) [25, 37].

Таблиця 1.5 - Основні побічні ефекти НПЗЗ

Небажані ефекти при застосування НПЗЗ	НПЗЗ	Частота, %
1. Ураження ШКТ (ульцерогенність): - функціональні розлади - ерозії та пептичні виразки шлунка - кровотечі та перфорації - ураження тонкої та товстої кишки (діарея, метеоризм)	АСК ІНД, ДН кеторолак кетопрофен піроксикам етодолак	10–15 7–10 2–5 5–10
2. Нефротоксичність зменшення клубочкової фільтрації, уремія, інтерстиціальний нефрит із нефротичним синдромом	ІНД фенілбутазон пір оксидам ІБП	4 - 7
3. Гепатотоксичність підвищення активності трансаміназ, ураження паренхіми	ДН, ІНД німесулід парацетамол	3 - 5

Продовження таблиці 1.5

4. Токсична дія на серцево-судинну систему (ССС) - кардіотоксичність (серцева недостатність) - підвищення артеріального тиску	Коксиби: целекоксиб рофекоксиб	1-5
5. Ототоксичність	Саліцилати	5 - 10
6. Реакції гіперчутливості - шкірні прояви (еритема, свербіж, кропив'янка) - бронхоспазм, аспіринова астма	ІНД фенілбутазон, клофезон	5 - 8 1 - 4
7. Нейротоксичність: біль, головокружіння, стерильний менінгіт	ІНД, АСК фенілбутазон	1 - 2
8. Гематотоксичність лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія	фенопрофен АСК, ІНД фенілбутазон	1 - 2

Небажані реакції з боку ШКТ є найпоширенішою патологією, обумовленою застосуванням НПЗЗ – ймовірність появи ерозії, виразки та/або кровотеч з порушенням прохідності у травному тракті серед пацієнтів, які регулярно приймають протизапальні препарати нестероїдної структури більш ніж у 4 рази вище ніж в популяції – 0,5– 1,0 випадок на 100 хворих впродовж року. Пацієнти, які отримують НПЗЗ, гинуть внаслідок ускладнень з боку ШКТ у 2–3 рази частіше, ніж ті, хто не застосовує цих препаратів [51]. Встановлено, що найвищий відносний ризик (ВР) серйозних ускладнень з боку ШКТ при призначенні НПЗЗ виявлено у селективного інгібітора ЦОГ-2 ентерококсибу (ВР 12), далі слідує напроксен (ВР 8,1), та ІНД (ВР 7,2), а найменший ВР виявлено у ІБП – 2,7 (рис. 1.2) [5].

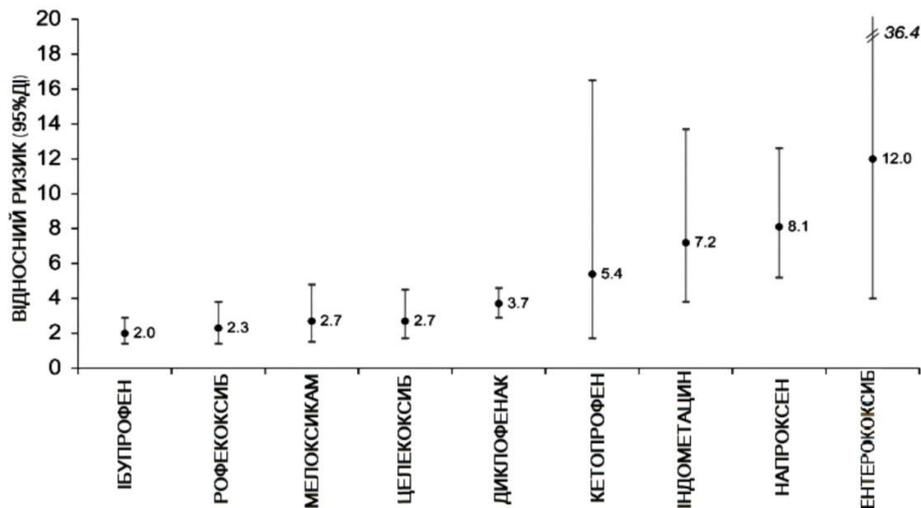


Рисунок 1.2 – Скорегований відносний ризик серйозних ушкоджень верхніх відділів ШКТ при використанні НПЗЗ порівняно із незастосуванням НПЗЗ. Ранжуванням НПЗЗ за значенням ВР дозволило розділити ці препарати на чотири групи [5]:

- ВР < 2 (ацеклофенак, целекоксиб та ІБП);
- ВР 2–4 (рофекоксиб, ДН, МКС, німесулід та кетопрофен);
- ВР 4–5 (теносикам, напроксен, ІНД та дифлунісал);
- ВР > 5 (піроксикам, кеторолак та азапропазон).

Смертність від НПЗЗ-індукованих уражень ШКТ займає 15 місце серед основних причин смерті та близька за рівнем до смертності від синдрому набутого імунodefіциту людини (СНІД).

За даними [50] неселективні НПЗЗ володіють високою ульцерогенною дією на слизову оболонку. Серед них оксиками (піроксикам), кетопрофен, толметин, ІНД володіють найбільшою пошкоджуючою дією, а похідні пропіонової кислоти – найменшою. Застосування високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 (целекоксибу, рофекоксибу та ін.) знижує частоту гастроінтестинальних ускладнень, проте, інгібуючи утворення простагліцину, вони здатні зрушувати баланс між вмістом простагліцину і ТхА2 на користь останнього, котрий виступає протромботичним фактором, в результаті чого й розвиваються кардіоваскулярні порушення, включаючи інфаркт міокарду [5].

Токсична дія НПЗЗ на стан ССС обумовлена цілою низкою патогенетичних механізмів, які лежать в основі їх фармакологічної активності – ЦОГ-опосередковане зниження продукції ПГІ₂, який продукується ендотелієм судин, викликає їх вазодилатацію та інгібує агрегацію тромбоцитів, а НПЗЗ-індуковане зниження його продукції може призвести до розвитку тромбозу, особливо в світлі зниження його протидії до ТхА₂, який продукується тромбоцитами та здатен викликати спазм судин.

До числа механізмів ССС-токсичності НПЗЗ можна віднести також їх здатність знижувати кардіопротективний ефект статинів при їх поєднаному застосуванні, а також ризик підвищення артеріального тиску, обумовлений затримкою натрію та води, що найбільше притаманне коксибам та є загрозливим для пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію. Крім того варто відзначити, що НПЗЗ здатні знижувати ефективність інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, β -блокаторів та діуретиків. В свою чергу затримка натрію, підвищення тону судин та дестабілізація артеріальної гіпертензії, обумовлені прийомом НПЗЗ, можуть виступати підґрунтям для декомпенсації хронічної серцевої недостатності у пацієнтів групи ризику. Особливе значення мають дані літератури про здатність окремих НПЗЗ (ІБП, напроксен, ІНД) конкурувати з АСК за зв'язування з активним центром ЦОГ-1, знижуючи тим самим його антиагрегантний ефект [14].

Токсичний вплив НПЗЗ на печінку має складний і багатокомплексний механізм. Однією з ключових ланок виступає порушення екскреції жовчі внаслідок утворення комплексів із жовчними кислотами та ентеропечінкової рециркуляції НПЗЗ, що призводить до прогресуючого накопичення реактивних лікарських метаболітів у гепатоцитах та індукції холестазу. Оцінка відносного ризику розвитку гострої печінкової недостатності показала, що німесулід менш небезпечний ніж парацетамол та ібупрофен, і фактично дорівнює за гепатотоксичністю диклофенаку та кетопрофену [31].

Диклофенак частіше викликає змішаний цитолітично-холестатичний гепатит, суліндак – холестатичний або цитолітично-холестатичний гепатит, АСК (у високих дозах) може спричинити помірний цитоліз або мікроезичулярний стеатоз [14].

Сумарний ризик ураження печінки на тлі застосування НПЗЗ (відношення шансів) становить 1,69 (95% ДІ: 1,21–2,37), для німесулідю – 2,1 (95 % ДІ: 1,28–3,47), для ІБП – 1,92 (95 % ДІ: 1,13–3,26), для диклофенаку – 1,5(95 % ДІ: 0,74–3,06), для парацетамолу – 2,97 (95 % ДІ: 2,09–4,21) [37].

Іншим загрозовим ускладненням застосування НПЗЗ виступає їх токсична дія на нирки. Застосування неселективних НПЗЗ розглядається в якості однієї з ключових причин розвитку хронічної ниркової недостатності, а збільшення ризику гострого порушення функції нирок (скоригований ВР) становить 1,82 (95 % ДІ:1,68–1,98). Ризик ураження нирок значно варіює залежності від НПЗЗ, при цьому токсичність препарату зростає зі зменшенням його селективності щодо ЦОГ-2. Так, рофекоксиб (ВР 0,95), целекоксиб (ВР 0,96) та МКС (ВР 1,13) практично не мають негативного впливу на функцію нирок, в той час як ІНД (ВР 1,94), кеторолак (ВР 2,07), ІБП (ВР 2,25) та високі дози АСК (ВР 3,64) значно підвищують ризик порушення функції нирок [5].

1.5. Модифікація НПЗЗ газоподібними молекулами

Широкий діапазон фізіологічних ефектів газоподібних медіаторів, зокрема NO, монооксиду вуглецю (CO) та H₂S, виявлений в останні роки, послужив поштовхом до серйозних досліджень можливості використання цих речовин для захисту слизової оболонки ШКТ при прийомі НПЗЗ [26]. Важливою мішенню газотрансмітерів є покривний епітелій шлунка і кишківника, в якому під впливом H₂S та NO встановлена активація продукції слизу і бікарбонатів. Доведено стимулюючу дію газів-медіаторів на проліферацію недиференційованих клітин, що забезпечує репарацію виразкових дефектів. Слід зазначити, що газоподібні медіатори беруть участь в

регуляції процесів апоптозу та проліферації клітин слизової оболонки ШКТ [50].

Виразний захисний ефект CO-вивільнюючих молекул був продемонстрований на моделях запалення ШКТ. Проте, на сьогоднішній день не створено жодного НПЗЗ, які виступають донаторами CO. Лише в роботі [65] було описано аспірин з антипроліферативною та протизапальною дією.

Монооксид нітрогену (NO) є потужним вазодилататором, інгібує активацію лейкоцитів, сприяє підтримці цілісності судинного ендотелію, а також стимулює секрецію слизу та бікарбонатів у ШКТ. Всі ці ефекти сприяють підвищенню захисту слизової оболонки ШКТ і, отже, забезпечують зниження тяжкості ушкодження слизової при дії НПЗЗ. Крім того, ендогенний NO відіграє важливу роль в загоєнні виразок [44]. Ці факти лягли в основу розробки NO-вивільнюючих НПЗЗ: NO-аспірин, NO-диклофенак, NO-напроксен, NO-флубіпрофен, NO-кетопрофен, NO-суліндак, NO-ІБП, NO-ІНД.

H₂S, також, як й NO, є потенційним інгібітором лейкоцитарної адгезії до судинного ендотелію, що може мати практичне значення в попередженні або зменшенні гастродуоденального пошкодження при прийомі НПЗЗ. H₂S володіє широким спектром фізіологічної дії – нейромодулюючий, судинорозширюючий та протизапальний ефекти [5].

Відкриття вказаних властивостей гідроген сульфідіу лягло в основу розробки нових протизапальних засобів, що вивільняють H₂S. До теперішнього моменту отримані вагомі докази того, що H₂S-рилізинг фрагмент, інтегрований до молекул НПЗЗ, значно зменшує пошкоджуючу дію останніх на ШКТ, не знижуючи при цьому протизапальний ефект. Для деяких препаратів встановлено навіть підвищення протизапальної активності гібридів НПЗЗ + H₂S-рилізинг фрагмент. Прикладом такого нового препарату є АТВ-346, що представляє собою H₂S-вивільнююче похідне напроксену [62].

Модифікація НПЗЗ наночастинками металів. Результати експериментальних досліджень [62] показали, що комплексоутворення ІБП та

напроксен з наночастинками Zn окрім потенціювання протизапальних властивостей зазначених препаратів призводило до вірогідного зниження ульцерогенної дії на СО експериментальних тварин. Ці дані узгоджувалися з раніше інформацією про поліпшення гастроінтестинального профілю безпеки ІНД при його кон'югації з Zn.

Іншим напрямком покращення профілю безпечності НПЗЗ є створення комбінованих препаратів з гастро- та/або ентеропротективними засобами або з препаратами, які володіють політропними фармакологічними властивостями (тіотриазолін, вінборон та ін.). Так, співробітниками Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (м.Харків, Україна) у 70-х роках ХХ століття було створено, а фармацевтичною компанією «Здоров'я» (м. Харків) впроваджений комбінований препарат АСК та кверцетину – кверсалін.

Через 30 років науковцями Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України (м. Харків) запропоновано створення комбінованого лікарського засобу з кверцетином – диклокоору, який вміщував інший НПЗЗ – диклофенак натрію.

Науковцями Дніпровського державного медичного університету МОЗ України та Запорізького державного медичного університету МОЗ України розроблено комбінований засіб індотрил – ІНД + тіотриазолін). Крім вітчизняних у світову практику впроваджені комбіновані препарати «НПЗЗ + гастро- та/або ентеропротектор»: артротек (ДН + мізопростол), аспіфат (АСК + сукральфат), дуексис (ІБП + фамотидин), вімово (напроксен + езомепразол), аксорид (кетопрофен + езомепразол), тіоаспекард (АСК + тіотриазолін) [5, 65].

Крім зазначених підходів до покращення профілю безпечності НПЗЗ та зниження їх пошкоджуючого впливу на ШТК розробляються й інші – застосування репаратив (даларгін, солкосерил та ін.), антиоксидантів (мексидол, гіпоксен), актопротекторів (метапрот та ін.), біофлаваноїдів (рутин, кверцетин та ін.), похідних амінокислот та ін. [5].

1.6. Інновації на основі співкристалів НПЗЗ

Інновації на основі співкристалів – це можливість у розробці ліків як для вчених, так і для промисловості. Відповідно до концепції «зеленої аптеки» для отримання безпечніших методів і передових фармацевтичних продуктів, співкристалізація є одним із найбільш перспективних підходів до пошуку нових патентованих ліків, включаючи нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ). Цей вид багатокомпонентної системи покращує фізико-хімічні та механічні властивості за рахунок нековалентних взаємодій [48].

Зараз більшість НПЗЗ на ринку представлені у формі солі, наприклад, диклофенак натрію, диклофенак калію, ібупрофен тощо. Однак утворення солі можна застосувати лише до активних фармацевтичних інгредієнтів, які утворюють іони. Це проблема для деяких сполук, які важко іонізувати, таких як залтопрофен (ZFN). Залтопрофен входить до групи пропіонової кислоти і є ефективним НПЗЗ для лікування гострих соматичних захворювань, хронічного запалення, ревматоїдного артриту. Поліморфи мають небезпеку поліморфної трансформації, тому існує необхідність у розробці нових підходів до модифікації або покращення фізико-хімічних властивостей таких препаратів.

Управління з контролю за продуктами й ліками (FDA) визначає співкристали як кристалічні матеріали, що складаються з двох або більше різних молекул. Зазвичай АФІ та співкристаллоутворювачі (ко-формери) утворюють кристалічну решітку з неіонними взаємодіями. За останні кілька років співкристали показали гарні результати в розробці ліків, особливо в модифікації фізико-хімічних властивостей і фармакокінетики АФІ, таких як розчинність і швидкість розчинення, біодоступність, морфологія, розмір частинок, точка плавлення, фізична форма, біохімічна стабільність і проникність. Утворення співкристалів може, наприклад, збільшити знеболюючу активність співкристалів ібупрофен-нікотинамід. В іншій публікації співкристал кетопрофен-нікотинамід мав потенціал для збільшення елімінації внутрішньоклітинних патогенів [48]. Останнім часом кристалічна

інженерія стала багатообіцяючою тенденцією в модулюванні фізико-хімічних властивостей лікарських засобів і, у деяких випадках, може покращити активність препаратів.

Виробництво співкристалів можна розділити на дві основні методики, а саме: методи на основі розчину та методи на основі твердих речовин. Звичайні методи на основі розчину включають швидке випаровування, повільне випаровування та методи суспензії. Крім того, нещодавно також повідомлялося про надкритичну або газову співкристалізацію з використанням CO₂. З іншого боку, процедури з використанням твердих речовин вважаються більш ефективними, оскільки вони значно зменшують використання розчинника. Наприклад, сухе подрібнення та екструзію гарячого розплаву можна виконувати без розчинника. Однак різні методи можуть не дати однакової форми та фізико-хімічних властивостей.

Співкристали НПЗЗ були вперше описані та запатентовані в 1973 році Герхардом Дорлером і Марією Кунерт-Брандштеттер. З тих пір співкристали НПЗЗ продовжували розвиватися з точки зору скринінгу, технологій виробництва та покращення фізико-хімічних властивостей.

Розробка співкристалів НПЗЗ є складним і тривалим процесом, що включає прогнозування, скринінг, синтез, характеристику, попередню рецептуру та дослідження фармакокінетичних профілів, включаючи адсорбцію, розподіл, метаболізм і екскрецію, з подальшим формуванням, розробкою процесу, підготовкою, декларацією нового досліджуваного препарату та клінічними випробуваннями.

Співутворювач для формування співкристалів повинен бути безпечним або нетоксичним у кількості, яка необхідна для терапевтичної дози препарату. Більшість співкристалів утворюють за допомогою співутворювачів, які зареєстровані як хімічні добавки, безпечні для споживання людиною (Generally recognized as safe, GRAS). Цей список включає різні хімічні речовини, включаючи альдегіди, спирти, карбонові кислоти, аміди та підсолоджувачі.

Підвищення розчинності НПЗЗ є основною метою використання співкристалів. Однак, деякі співкристали не показали покращення розчинності, деякі – призвели до нижчої розчинності. Встановлено, що збільшення водневих зв'язків покращує розчинність. Деякі співкристали викликають швидке розчинення з подальшим раптовим випаданням препарату в осад протягом 60 хв. Це явище, безсумнівно, викликає занепокоєння щодо співкристалів НПЗЗ. Використання відповідних допоміжних речовин для пригнічення випадання співкристалів є одним із способів боротьби з цим явищем.

Стабільність співкристалів НПЗЗ є параметром, який визначає потенціал для подальшого розвитку фармацевтичних продуктів. На практиці проводяться наступні випробування на стабільність: стійкість до вологи, термічна та хімічна стабільність. Співкристалізація не завжди покращує механічні властивості.

Розвиток співкристалізації НПЗЗ продовжується шляхом вибору співутворювачів, оптимізації процедури масштабування та покращення фізико-хімічних властивостей шляхом модифікації доставки лікарського засобу через кристали. Також співкристали НПЗЗ прискорюють початок дії лікарського засобу, подовжують тривалість дії препарату та зменшують необхідні дози. Розробка співкристалів НПЗЗ для лікарських засобів стикається з багатьма проблемами, головним чином у виборі безпечних співутворювачів і непередбачуваних умов. Наукове розуміння властивостей інгредієнтів у попередній рецептурі, методів спільної кристалізації, утворених супрамолекулярних взаємодій та їхніх проявів у біофармацевтичному профілі забезпечить можливості для розробки нових НПЗЗ [48].

Висновки до розділу 1

Таким чином, нестероїдні протизапальні препарати – група лікарських засобів, що характеризуються знеболюючим, жарознижувальним і протизапальним ефектами.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби належать до числа найбільш уживаних. Широке коло гострих і хронічних захворювань, що супроводжується запальний процесом і болем, при лікуванні котрих використовують НПЗЗ, зумовлює актуальність своєчасного і оптимального забезпечення хворих ефективними ЛЗ із хорошим профілем безпечності.

За сучасними уявленнями ідеальний НПЗЗ повинен відповідати наступним критеріям: зворотно інгібувати циклооксигеназу; викликати швидке настання ефекту; мати короткий період напіввиведення; не викликати ускладнень у місці ін'єкції.

З'ясовано, що основний механізм лікувальної дії НПЗЗ обумовлений перериванням циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, у результаті чого пригнічується синтез простагландинів, які є важливими факторами розвитку запального процесу. Відкриті і вивчені дві форми циклооксигенази (ЦОГ): структурна (ЦОГ-1) і індукована (ЦОГ-2). ЦОГ-1 відповідає за захисні властивості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, а ЦОГ-2 бере участь в утворенні простагландинів у ділянці запалення. Причому НПЗЗ пригнічують продукцію простагландинів не лише у ділянці запалення, але і на системному рівні, тому розвиток гастропатій є запрограмованим фармакологічним ефектом цих препаратів.

Також для НПЗЗ характерна низка інших проявів побічної дії: затримка натрію та води і, як наслідок, підвищення артеріального тиску; серцево-судинні ризики; схильність до кровотеч; алергічні реакції, гематотоксичність.

Група нестероїдних протизапальних лікарських засобів має надзвичайно варіативну класифікацію, їх розподіляють за хімічною структурою; тривалістю

й силою протизапального, анальгезивного ефекту; селективністю, впливом на метаболізм суглобового хряща та ін.

НПЗЗ повинні застосовуватись у мінімально ефективних дозах мінімально можливими за тривалістю курсами, крім того, ризик і користь від їх застосування повинні оцінюватися окремо для кожного конкретного пацієнта з урахуванням його індивідуальних особливостей.

РОЗДІЛ 2 АНАЛІЗ АСОТИМЕНТУ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

2.1. Розмір світового ринку нестероїдних протизапальних засобів

На світовому фармацевтичному ринку доступно більше 50 різних нестероїдних протизапальних засобів, майже 35 мільйонів людей щодня їх використовують. Серед найпопулярніших на сьогодні, крім ацетилсаліцилової кислоти, є ібупрофен, диклофенак, напроксен, кетопрофен, піроксикам, мекенамінова кислота, целекоксиб або рофекоксиб [28].

Раптовий спалах COVID-19 призвів до збільшення попиту на нестероїдні протизапальні засоби, оскільки вони використовувалися для лікування інфекцій COVID-19. НПЗЗ мали великий попит серед інфікованих пацієнтів для зменшення болю, лихоманки та запалення, викликаних вірусною інфекцією SARS-CoV-2, що помітно вплинуло на зростання ринку під час пандемії.

Очікується, що попит на нестероїдні протизапальні засоби буде залишитися високим протягом постпандемічного періоду через появу мутантних штамів вірусу SARS-CoV-2, що сприятиме зростанню ринку протягом наступних п'яти років. Очікується, що тягар зростаючого хронічного болю і запальних захворювань у всьому світі сприятиме збільшенню ринку протягом прогнозованого періоду, оскільки НПЗЗ широко використовуються в його лікуванні та контролі.

Згідно зі звітом *Migraine Australia*, опублікованим у травні 2022 року, у всьому світі спостерігається висока поширеність і захворюваність на мігрень, при цьому був зафіксований один із найвищих показників - 28% у 2021 році [46].

Поширюється використання нестероїдних протизапальних засобів для знеболювання при порушеннях опорно-рухового апарату. Згідно з ключовими фактами ВОЗ, опублікованими в лютому 2021 року, у Великій Британії 470 тисяч людей страждають від захворювань опорно-рухового апарату. Таким

чином, висока захворюваність на скелетно-м'язові розлади, ймовірно, призведе до зростання попиту на знеболювальні препарати, такі як НПЗЗ, що сприятиме зростанню ринку протягом найближчих років. Однак очікується, що побічні ефекти, спричинені використанням нестероїдних протизапальних засобів, стримуватимуть стрімке зростання ринку.

Прогнозується, що зростання захворюваності на артрит призведе до прискорення розвитку ринку нестероїдних протизапальних препаратів, оскільки вони зазвичай використовуються у пацієнтів з хронічним запальним артритом. НПЗЗ ефективні у зменшенні запалення та болю завдяки здатності інгібувати біосинтез простагландинів на рівні ферменту циклооксигенази. Очікується, що сегмент артриту займатиме основну частку протягом 2024-2029 років через поширеність артриту серед населення світу і зростання попиту на ефективні знеболювальні препарати.

Згідно з даними Центрів з контролю та профілактики захворювань (CDC), оновлених у жовтні 2021 року, очікується, що до 2040 року кількість випадків артриту, діагностованих лікарями, у Сполучених Штатах Америки досягне 78,4 мільйона дорослих людей віком 18 років і більше. Поширеність артриту також зростає з віком. Тяжкий артрит може обмежувати фізичну активність, що безпосередньо пов'язане з ожирінням, серцево-судинними захворюваннями, діабетом та іншими функціональними обмеженнями. Очікується, що підвищена вразливість літнього населення до артриту через вікове зниження щільності кісток та слабкість суглобових зв'язок також сприятиме розширенню сегмента. На ринку є кілька препаратів класу НПЗЗ, і багато інших перебувають у стадії розробки для задоволення попиту, що зростає, на засоби для лікування болю при артриті, тим самим сприяючи розширенню досліджуваного сегмента. Наприклад, у січні 2021 року Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) схвалило генеричну версію препарату Целебрекс (целекоксиб) компанії Pfizer для перорального застосування, що використовується для лікування запалення та болю,

викликаних анкілозуючим спондилітом. Дженерік препарату також показаний для лікування остеоартриту, ревматоїдного артрити, ювенільного артрити, гострого болю та первинної дисменореї (болі, спричиненої менструацією). Таким чином, очікується, що згадані вище фактори сприятимуть зростанню досліджуваного сегмента протягом періоду 2024-2029 років [46].

Нестероїдні протизапальні препарати стали більш широко використовуватися в країнах, що розвиваються, оскільки інфраструктура охорони здоров'я покращується та поширюється обізнаність про їхню користь. У міру того як люди стають більш уважними до свого здоров'я та шукають ефективні рішення для лікування болю, попит на нестероїдні протизапальні препарати продовжує зростати в усьому світі [47].

Очікується, що Північна Америка домінуватиме на ринку нестероїдних протизапальних препаратів в найближчі роки, займаючи основну частку ринку. Зростання попиту на ефективні знеболювальні препарати та зростаюча поінформованість серед населення Північної Америки є ключовими факторами, що сприяють зростанню ринку в цьому регіоні. Хронічні розлади, що викликають біль, поширені серед населення Північної Америки, що, як очікується, сприятиме подальшому розвитку ринку. Наприклад, Американський фонд боротьби з мігренню повідомив у лютому 2022 року, що майже 39 мільйонів американців живуть з мігренню, а громади корінних американців США та корінних жителів Аляски страждають від найвищої поширеності головного болю, що призводить до інвалідності. Запальні захворювання також є значним тягарем, згідно статті NCBI, опублікованій у січні 2021 року, де поширеність артрити з поправкою на вік склала 15,9% серед усіх дорослих [46].

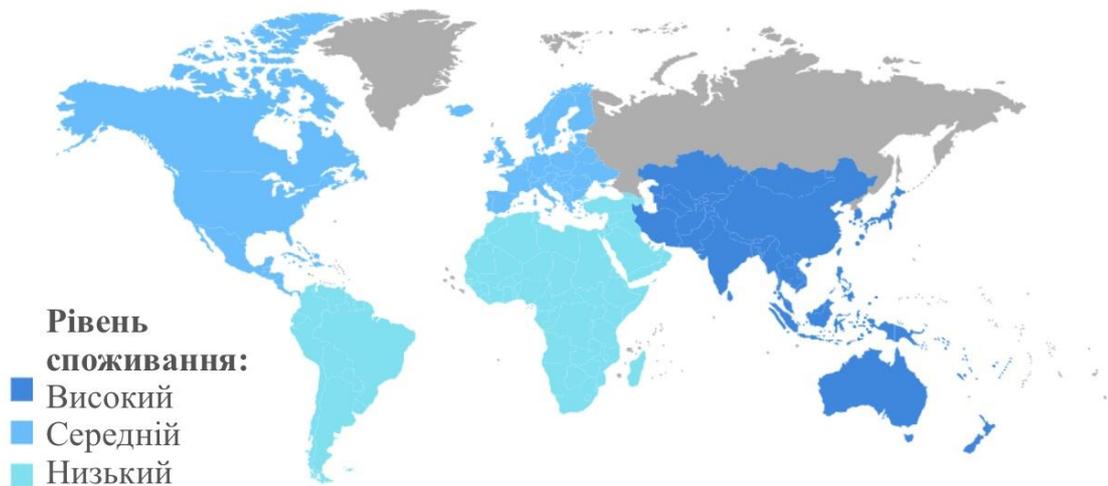


Рисунок 2.1 – Розподіл часток світового ринку нестероїдних протизапальних засобів

Гравці ринку в Північній Америці постійно зосереджені на розробці нових препаратів для лікування розладів з використанням НПЗЗ. Вони застосовують різні стратегії для розробки більш ефективних ліків з меншою кількістю побічних ефектів, що, ймовірно, стимулюватиме ринок у регіоні. Наприклад, у серпні 2021 року лабораторії доктора Редді повторно випустили на ринок США безрецептурні таблетки Напроксена натрію по 220 мг за Фармакопеею США. Напроксен Натрій є нестероїдним протизапальним препаратом, який використовується для полегшення болю та лихоманки.

Очікується, що висока поширеність артриту в Канаді сприятиме зростанню попиту на нестероїдні протизапальні засоби для кращого знеболювання, тим самим сприяючи зростанню ринку до 2029 року. Згідно з даними Статистичного управління Канади, опублікованими в серпні 2022 року, кількість випадків артриту в Канаді склала 6087600 серед людей віком 12 років і старше [46]. Очікується, що така висока частота населення, яке страждає на артрит, сприятиме зростанню ринку. З огляду вищезгадані фактори очікується, що ринок НПЗЗ у Північній Америці отримає імпульс.

Ринок НПЗЗ є помірно конкурентним, на ньому домінують лише кілька значних світових гравців (рис. 2.2). Очікується, що зі зростанням активності в

галузі досліджень та розробок багато регіональних гравців зроблять свій внесок у ринок НПЗЗ протягом 2024-2029 років.

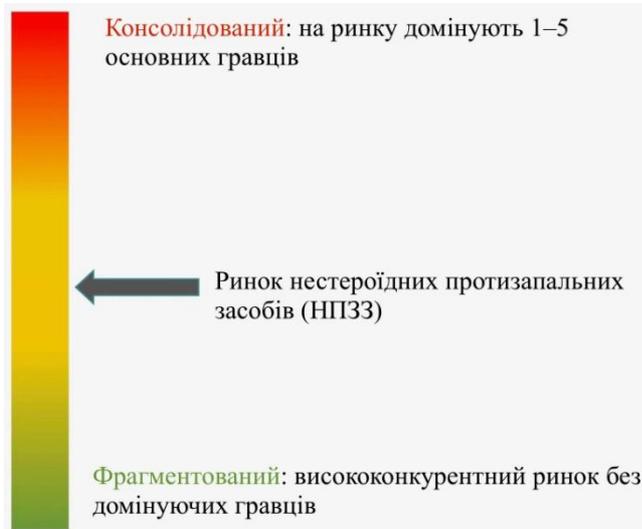


Рисунок 2.2 – Концентрація світового ринку НПЗЗ

Ринок нестероїдних протизапальних препаратів сегментують за: способом введення (пероральний та парентеральний), застосуванням (артрит, мігрень, офтальмологічні захворювання та інші застосування), каналами збуту (лікарняні аптеки, роздрібні аптеки та інші канали збуту), географією (Північна Америка - США, Канада, Мексика; Європа - Німеччина, Велика Британія, Франція, Італія, Іспанія, інші європейські країни; АзіАТХько-Тихоокеанський регіон - Китай, Японія, Індія, Австралія, Південна Корея, інші країни АзіАТХько-Тихоокеанського регіону; Близький Схід та Африка, Південна Америка - Бразилія, Аргентина, інші країни Південної Америки) [46].

Пероральний спосіб введення має переваги і у 2023 році отримав частку ринку у 56% завдяки своїй зручності [47].

У 2023 році роздрібні аптеки займають лідируючі позиції з часткою ринку в 46% [47].

Центри з контролю та профілактики захворювань повідомляють, що приблизно 1 з 5 дорослих у США, приблизно 53,2 мільйона людей, мають артрит. Хвороба частіше зустрічається у жінок (20,9%), ніж у чоловіків (16,3%). Для зняття рекомендуються нестероїдні протизапальні засоби. Очікується, що

кількість людей похилого віку в усьому світі збільшиться більш ніж удвічі з 761 мільйона в 2021 році до 1,6 мільярда в 2050 році. А кількість людей старше 80 років зростає ще швидше. Це означає, що з віком все більше людей матимуть проблеми з кістками, що призводить до підвищення попиту на нестероїдні протизапальні препарати.

Доступність нестероїдних протизапальних препаратів, як безрецептурних, так і за рецептом, зробила їх широко доступними та популярними у використанні. Крім того, для полегшення болю часто надають перевагу нестероїдним протизапальним препаратам перед опіоїдними препаратами через менший ризик звикання та меншу кількість побічних ефектів, що сприяє зростанню попиту на них. Люди все частіше звертаються до безрецептурних нестероїдних протизапальних препаратів для швидкого полегшення незначних болів.

Серед ключових гравців (рис. 2.3) на світовому ринку НПЗЗ слід зазначити: Pfizer Inc., GlaxoSmithKline Plc, Johnson & Johnson, Bayer AG, Sanofi SA, Horizon Therapeutics plc, Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Iroko Pharmaceuticals Inc., Merck & Co. Inc., Novartis AG, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Viatris Inc., AstraZeneca, Abbott Laboratories та інші.



Рисунок 2.3 – Лідери світового ринку НПЗЗ у 2024 році

Великі та малі компанії створюють і намагаються переконати лікарів і пацієнтів, що їхні продукти найефективніші та найбезпечніші. Вони

рекламують, пропонують знижки, розробляють нові та вдосконалені версії ЛЗ, щоб випередити конкурентів. Менші гравці, зокрема виробники генеричних препаратів, виготовляють дешевші версії нестероїдних протизапальних препаратів після закінчення терміну дії патентів великих компаній. Вони можуть мати іншу впізнаваність бренду і пропонують доступні варіанти для пацієнтів. Компанії завжди шукають способи виділитися в цьому конкурентному середовищі. Вони інвестують у дослідження та розробки, щоб покращити свої продукти або розробити нові формули, які працюють краще або мають менше побічних ефектів. Вони також стежать за тим, що роблять їхні конкуренти, і намагаються бути на крок попереду.

У травні 2023 року AbbVie Inc. отримала U.S.U.S. Схвалення Управління з харчових продуктів і медикаментів (F.D.A.) для R.I.N.V.O.Q. (упадацитиніб) для лікування дорослих із хворобою Крона середнього та тяжкого ступеня. Очікується, що це схвалення допоможе AbbVie пропонувати більше протизапальних препаратів і збільшити дохід [47].

У березні 2022 року Pfizer Inc. купила Arena Pharmaceuticals. Ця покупка дозволяє Pfizer покращити асортимент продуктів у таких сферах, як здоров'я шлунка та кишечника, захворювання шкіри та здоров'я серця. Цей крок допомагає Pfizer покращити напрями боротьби із запаленнями та проблемами імунної системи.

2.2. Аналіз нестероїдних протизапальних засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України

Аналіз ринку НПЗЗ в Україні базується на вивченні номенклатури зареєстрованих препаратів у Державному реєстрі лікарських засобів [10].

Структура асортименту сформована підгрупами M01A «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» і M02A А «Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування».

Згідно Державного реєстру ЛЗ загальна номенклатура зареєстрованих в Україні на серпень 2024 року НПЗЗ підгрупи M01A «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» складає 471 лікарський засіб з урахуванням форм випуску, підгрупи M02A А «Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування» - 63 препарати (табл. 2.1, 2.2) [11].

Таблиця 2.1 – Розподіл кількості ЛЗ у групі M01A «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби»

Класифікаційна категорія		Кількість ЛЗ	Частка у групі,%	Загальна частка групи,%
АТХ-код групи	АТХ-код підгрупи			
1	2	3	4	5
M01A B Похідні оцетової кислоти і споріднені сполуки	M01A B01 Індометацин	3	3,1	20,6
	M01A B05 Диклофенак	50	51,6	
	M01A B08 Етодолак	4	4,1	
	M01A B15 Кеторолак	22	22,7	
	M01A B16 Ацеклофенак	7	7,2	
	M01A B19** Амтолметин гуацил	1	1,0	
	M01A B55 Диклофенак, комбінації	10	10,3	
	<i>Разом у групі:</i>	97	100,0	
M01A C Оксиками	M01A C01 Піроксикам	5	6,1	17,4
	M01A C02 Теноксикам	5	6,1	
	M01A C05 Лорноксикам	11	13,4	
	M01A C06 Мелоксикам	61	73,4	
	<i>Разом у групі:</i>	82	100,0	
M01A E Похідні пропіонової кислоти	M01A E01 Ібупрофен	92	51,1	38,2
	M01A E02 Напроксен	6	3,3	
	M01A E03 Кетопрофен	10	5,6	
	M01A E09 Флурбіпрофен	1	0,6	
	M01A E14 Дексипрофен	5	2,8	
	M01A E17 Декскетопрофен	53	29,4	
	M01A E51 Ібупрофен, комбінації	13	7,2	
	<i>Разом у групі:</i>	180	100,0	
M01A G Фенамати	M01A G01 Кислота мефенамова	9	100,0	1,9
	<i>Разом у групі:</i>	9	100,0	

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5
M01A H Коксиби	M01A H01 Целекоксиб	12	23,1	11,0
	M01A H02 Рофекоксиб	2	3,8	
	M01A H04 Парекоксиб	2	3,8	
	M01A H05 Еторикоксиб	36	69,3	
	<i>Разом у групі:</i>	52	100,0	
M01A X Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби	M01A X01 Набуметон	2	3,9	10,9
	M01A X05 Глюкозамін	8	15,6	
	M01A X17 Німесулід	21	41,2	
	M01A X21 Діацереїн	3	5,9	
	M01A X25 Хондроїтин сульфат	13	25,5	
	M01A X26 Авокадо та соєва олія, необмилювпна	1	2,0	
	M01A X67** Німесулід, комбінації	3	5,9	
	<i>Разом у групі:</i>	51	100,0	
Разом		471		100,0

Таблиця 2.2 – Розподіл кількості ЛЗ у групі M02A A «Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування»

Класифікаційна категорія		Кількість ЛЗ	Частка у групі,%
АТХ-код групи	АТХ-код підгрупи		
1	2	3	4
M02A A Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування	M02A A01 Фенілбутазон	1	1,6
	M02A A07 Піроксикам	0	0,0
	M02A A10 Кетопрофен	13	20,6
	M02A A13 Ібупрофен	3	4,8
	M02A A15 Диклофенак	31	49,2
	M02A A23 Індометацин	1	1,6
	M02A A25 Ацеклофенак	1	1,6
	M02A A26 Німесулід	4	6,3
	M02A A27 Декскетопрофен	2	3,2
	M02A A65** Диклофенак, комбінації	2	3,2
	M02A A75** Рофекоксиб, комбінації	5	7,9
	<i>Разом у групі:</i>		63

Серед ЛЗ у групі M01A «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» найбільшу частку складає підгрупа M01A E «Похідні пропіонової кислоти» – 38,1% (180 од.). Підгрупа M01A B «Похідні оцетової кислоти і споріднені сполуки» налічує 97 ЛЗ, що становить 20,6%. Підгрупа M01A C «Оксиками» налічує 82 ЛЗ (17,4%); підгрупа M01A H «Коксиби» – 52 ЛЗ (11,0%); підгрупа M01A X «Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» – 51 ЛЗ (10,9%); підгрупа M01A G «Фенамати» – 9 ЛЗ (1,9%).

Серед представлених засобів на ринку велика кількість у ЛЗ диклофенаку (60 найменувань плюс 31 ЛЗ для місцевого застосування), що пов'язано з його виразною клінічною ефективністю (протизапальною та аналгетичною дією) та низькою ціною генеричних копій, тому що препарат відноситься до третього покоління НПЗЗ [30] і на ринку знаходиться протягом більше ніж 40 років.

Поряд з цим вигідною характеристикою диклофенаку є його менш виразна порівняно з індометацином та піроксикамом (високоєфективні неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2) гастротоксичність [58]. Великою кількістю торгових назв на ринку також представлені мелоксикам (61 ЛЗ) й ібупрофен (92 ЛЗ плюс 13 ЛЗ з комбінаціями ібупрофену та 3 – для місцевого застосування). Мелоксикам є препаратом 3-ї групи, має селективну дію на ЦОГ-2, що забезпечує значно нижчу гастротоксичність, ніж у неселективної другої групи НПЗЗ, але при цьому також виявляє і значно нижчу клінічну ефективність [58].

Ібупрофен також є неселективним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2, поступається за ефективністю і токсичністю індометацину, піроксикаму та диклофенаку, що і зумовило використання цього ЛЗ в педіатрії у вигляді дитячих лікарських форм.

Досить широко представлений на ринку німесулід (селективний інгібітор ЦОГ- 2) – 21 ЛЗ та 4 ЛЗ для місцевого застосування. Комбінований ЛЗ – глюкозамін з хондроїтину сульфатом на ринку 2024 року має від 8 ТН. Ця

комбінація НПЗЗ є досить вартісним ЛЗ, але її популярність пов'язана з хондропротекторними властивостями.

Група М02А А «Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування» представлена 63 ЛЗ, серед яких найбільші частки у М02А А15 Диклофенаку – 49,2% і М02А А10 Кетопрофену – 20,6%.

Аналіз НПЗЗ за країнами-виробниками свідчить, що дані препарати виробляються з 30 країнах світу (табл. 2.3), а на вітчизняне виробництво припадає тільки 36,33%, що свідчить про імпортозалежність даної групи препаратів. Проте порівняно з 2016 роком [17] кількість іноземних виробників скоротилася з 39 до 29, а відсоток засобів українського виробництва зріс з 34,00% до 36,33%.

Таблиця 2.3 – Розподіл нестероїдних протизапальних препаратів за країнами-виробниками

№	Країна-виробник НПЗЗ	Кількість НПЗЗ, од.			Загальна частка, %
		НПЗЗ М01А	НПЗЗ для місцевого застосування М02А А	Разом	
1	2	3	4	5	6
1	Україна	169	25	194	36,33
2	Індія	67	9	76	14,23
3	Німеччина	34	11	45	8,43
4	Туреччина	35	2	37	6,93
5	Греція	23	2	25	4,68
6	Італія	19	1	20	3,75
7	Іспанія	19	-	19	3,56
8	Польща	14	1	15	2,81

Продовження таблиці 2.3

1	2	3	4	5	6
9	Румунія	11	4	15	2,81
10	Словенія	12	-	12	2,25
11	Македонія	11	-	11	2,06
12	В. Британія	10	-	10	1,87
13	Болгарія	7	1	8	1,50
14	Франція	7	-	7	1,31
15	Кіпр	4	-	4	0,75
16	Бельгія	4	-	4	0,75
17	Швейцарія	2	2	4	0,75
18	Ірландія	3	-	3	0,56
19	Нідерланди	3	-	3	0,56
20	Сербія	2	1	3	0,56
21	Угорщина	1	2	3	0,56
22	Словаччина	2	-	2	0,37
23	Канада	2	-	2	0,37
24	США	2	-	2	0,37
25	Тайланд	2	-	2	0,37
26	В'єтнам	2	-	2	0,37
27	Хорватія	1	1	2	0,37
28	Латвія	1	1	2	0,37
29	Корея	1	-	1	0,19
30	Австрія	1	-	1	0,19
	Разом:	471	63	534	100,00

Найбільшим іноземним виробником НПЗЗ, представлених на українському ринку, є Індія з часткою 14,23%, також багато ЛЗ надходить з Німеччини (8,43%), Туреччини (6,93%), Греції (4,68%). Частка препаратів з Італії становить 3,75%, а Іспанії – 3,56%. Польща і Румунія постачають по

2,81% НПЗЗ на ринок України. Інші країни мають незначну долю на вітчизняному ринку (2,25% і менше), але за рахунок того, що такі виробники мають широку географію і налічують 21 держав, їхня сукупна частка дорівнює 16,47% (рис. 2.4).

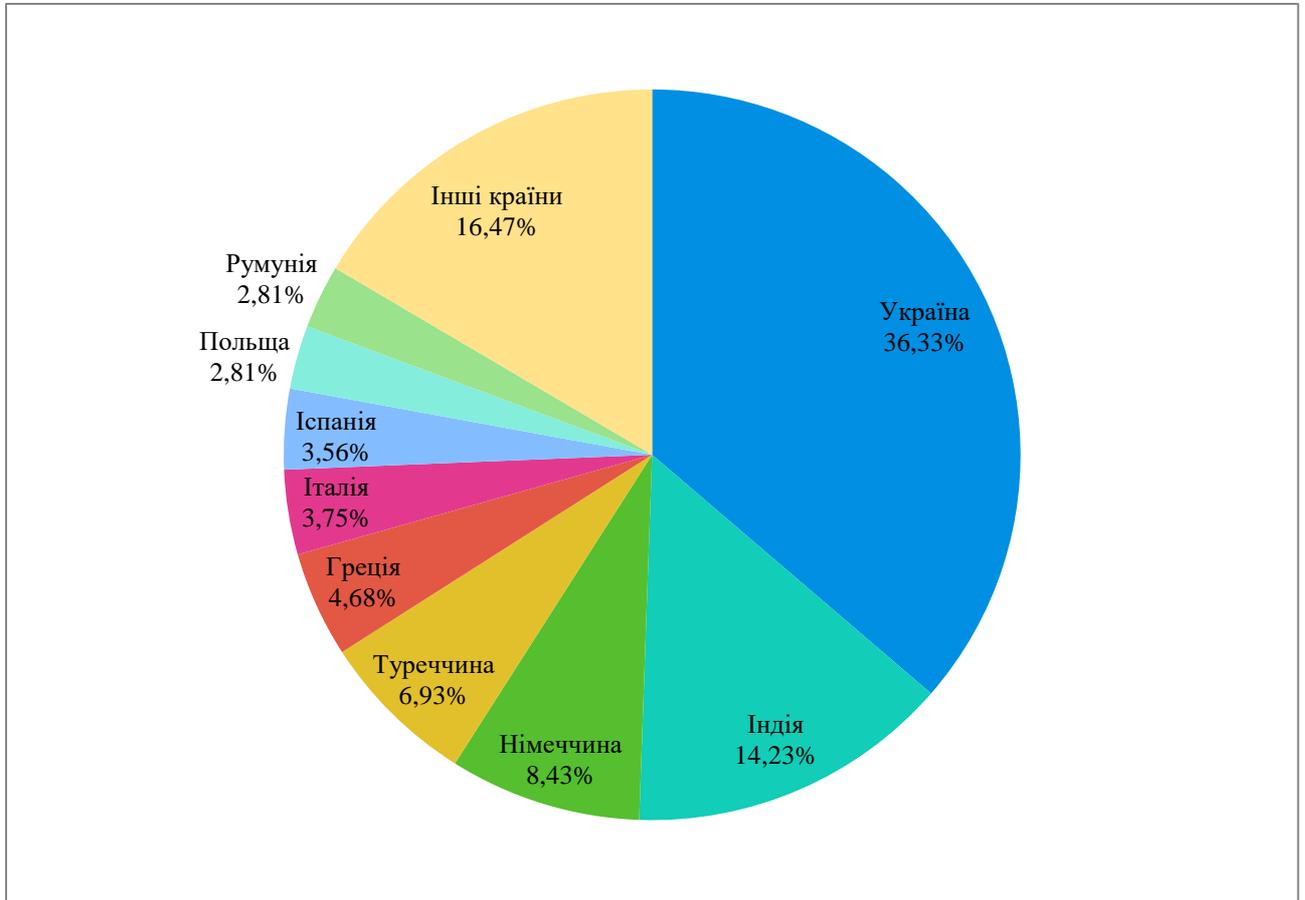


Рисунок 2.4 – Країни-виробники НПЗЗ, які представлені на українському фармацевтичному ринку

Препарати НПЗЗ в Україні представлені значною різноманітністю лікарських форм (табл. 2.4). Як свідчать результати дослідження, НПЗЗ представлені в 14 ЛФ, серед яких найбільшу частку складають тверді лікарські форми таблетки – 38,39%, розчини для ін'єкцій займають 20,60% номенклатури, капсули – 12,17%. Дещо менші частки припадає на гранули (4,87%), оральні суспензії (4,68%), супозиторії (3,18%), порошки (3,00%). Найменшою мірою на ринку представлені сиропи та спреї назальні – по 0,19 % від загальної кількості ЛЗ досліджуваної групи.

Таблиця 2.4 – Розподіл нестероїдних протизапальних препаратів за лікарськими формами

№	Лікарська форма НПЗЗ	Кількість НПЗЗ, од.	Частка, %
1	2	3	4
1	Таблетки	205	38,39
2	Розчини для ін'єкцій	110	20,60
3	Капсули	65	12,17
4	Гранули	26	4,87
5	Суспензія оральна	25	4,68
6	Супозиторії	17	3,18
7	Порошки	16	3,00
8	Спрей назальний	1	0,19
9	Сироп	1	0,19
10	Гель	55	10,30
11	Мазь	6	1,12
12	Пластир	3	0,56
13	Крем	2	0,37
14	Спрей	2	0,37
	Разом:	534	100,00

У формі гелів, мазей, кремів, спреїв і трансдермальних пластирів, призначених для зовнішнього застосування і лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату, на вітчизняному фармацевтичному ринку наявні 12,72% ЛЗ від усіх зареєстрованих НПЗЗ. Серед даних лікарських форм найбільша частка припадає на гелі (10,30%), менша — на мазі (1,12%). У незначній кількості представлені пластирі (0,56%). На креми і спреї припадає по 0,37% (рис. 2.5).

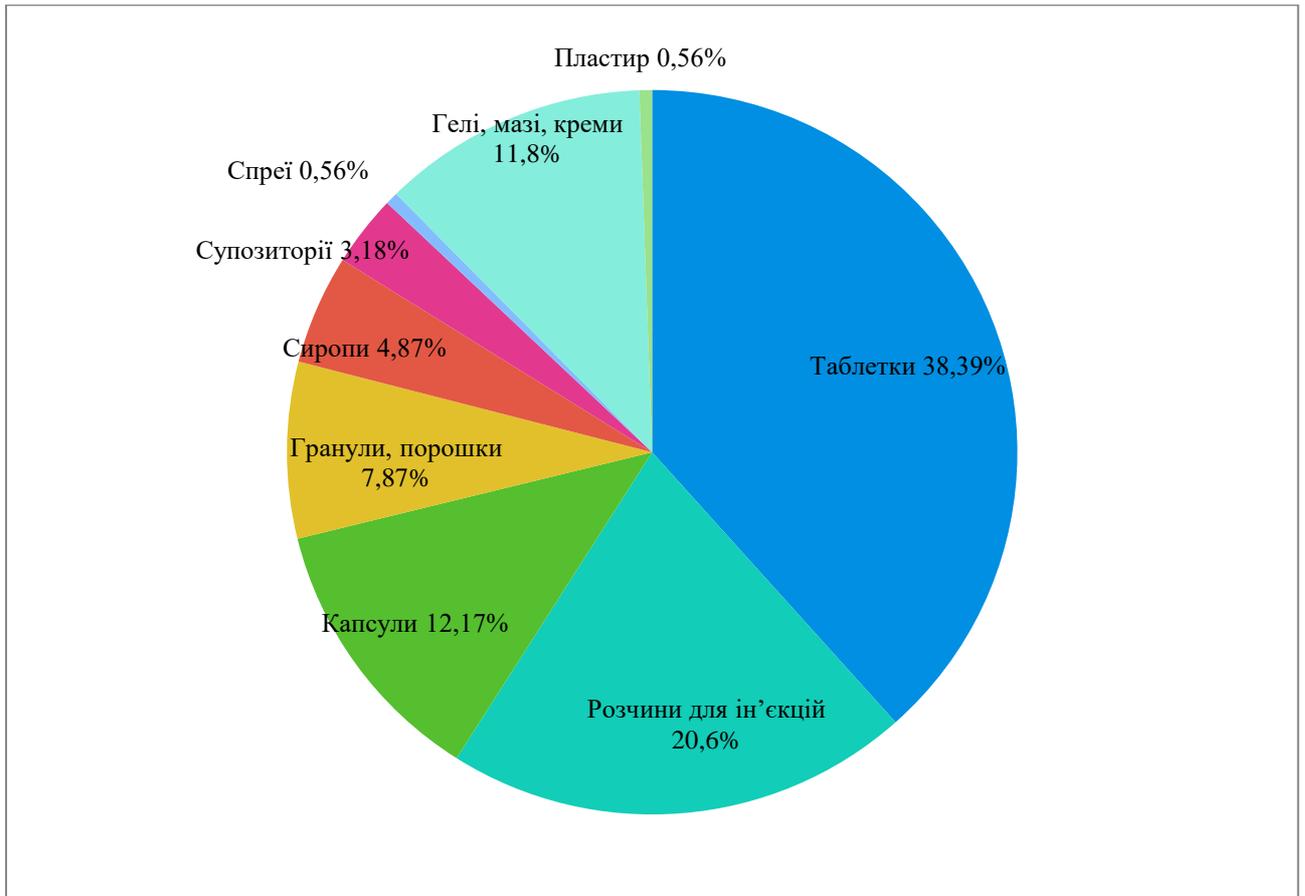


Рисунок 2.5 – Розподіл НПЗЗ за лікарською формою

Незважаючи на те, що у Франції обіг кеторолаку призупинено в 1994 році з огляду на високий ризик виникнення побічних ефектів, а у багатьох країнах Європейського Союзу, а також у Канаді та США його застосування рекомендовано обмежити [17], на вітчизняному фармацевтичному ринку даний препарат представлений у кількості 22 одиниць, які займають 20% від усіх розчинів для ін'єкцій НПЗЗ.

Аналіз зареєстрованих НПЗЗ показав, що більшість препаратів досліджуваного сегмента (58,2 %) підлягає відпуску за рецептом лікаря. До препаратів безрецептурного відпуску належить ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен, дексібупрофен, мекенамова кислота, метамізол натрію, напроксен, пропіфеназон в ЛФ для внутрішнього застосування, а також кеторолак, диклофенак, німесулід, індометацин, кетопрофен та фенілбутазон у ЛФ для зовнішнього застосування.

Незважаючи на наявність на ринку дорогих імпортних НПЗЗ, в асортименті цієї групи наявна велика кількість ЛЗ за доступною ціною, що дає можливість для їх широкого використання у медичній практиці.

2.3. Тенденції розвитку ринку НПЗЗ

НПЗЗ є групою ліків, що на сьогоднішній день є однією з найбільш затребуваних, і представлена надзвичайно широким класом лікарських препаратів, які використовуються сучасною медициною.

У багатьох випадках для зняття гострого та хронічного болю, усунення лихоманки та лікування цілого ряду запальних захворювання препаратами вибору є НПЗЗ. На особливу увагу заслуговують хронічні запальні захворювання суглобів, які поширені серед осіб усіх вікових груп і вражають людей у період від підліткового до літнього віку. Очікується, що збільшення середньої тривалості життя людини і частки людей похилого віку популяції, особливо в державах низьким соціально-економічним рівнем життя, призведе до підвищення ризику поширеності неінфекційних захворювань. При цьому зростатиме і негативний вплив захворювань опорно-рухового апарату, які нерідко супроводжують інші неінфекційні захворювання при поліморбідних станах. Все це викликатиме необхідність у розширенні асортименту НПЗЗ на фармацевтичному ринку.

Розмір ринку нестероїдних протизапальних препаратів, за оцінками, зросте з 21,01 мільярда доларів США у 2023 році до приблизно 33,55 мільярда доларів США до 2032 року [47] (рис. 2.6).

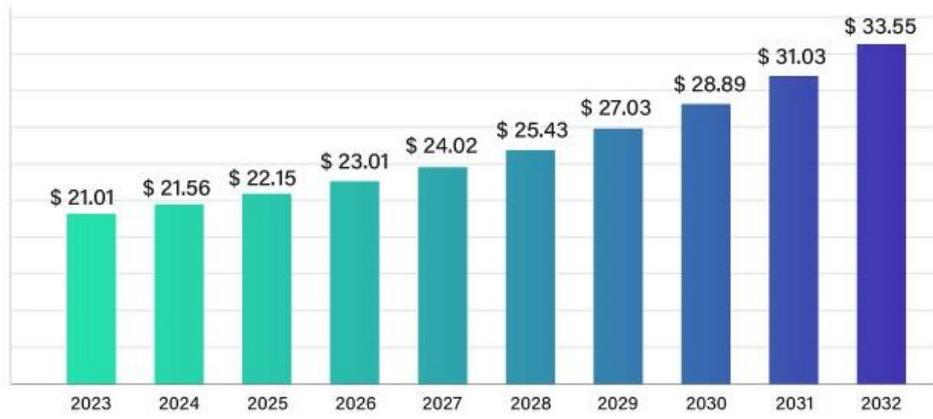


Рисунок 2.6 – Зростання ринку НПЗЗ, млрд дол. США

Прогнозується, що протягом 2024-2029 років середньорічний темп зростання (CAGR - Compound annual growth rate) на ринку НПЗЗ (рис. 2.7) складе 5,2% [46].

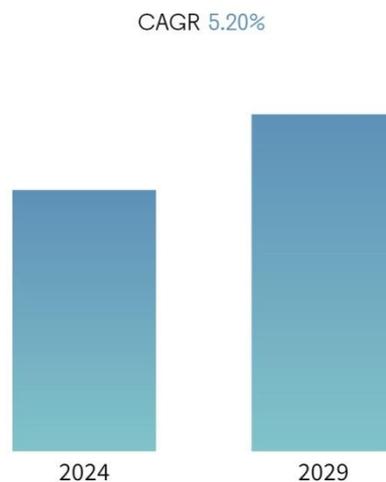


Рисунок 2.7 – Очікуваний середньорічний темп зростання (CAGR) ринку НПЗЗ у 2024-2029 роках

Проте в останні роки зростає зацікавленість альтернативними методами лікування, такими як фізіотерапія, акупунктура та ЛЗ на основі лікарської рослинної сировини. Ці методи лікування пропонують альтернативні підходи до полегшення болю, зосереджуючись на цілісному лікуванні та природних засобах. Фізична терапія включає вправи, розтяжки та методи покращення рухливості, сили та гнучкості, що може допомогти зменшити біль і покращити загальний стан організму. Акупунктура використовує тонкі голки, вставлені в певні точки тіла, щоб посилити потік енергії та полегшити біль. Вважається, що

рослинні добавки з природної сировини знімають біль і запалення завдяки своїм знеболювальним і протизапальним властивостям [47].

Зростаюча популярність цих альтернативних методів лікування створює виклик для нестероїдних протизапальних препаратів, оскільки вони конкурують за частку ринку в секторі лікування болю. Фармацевтичні компанії повинні продемонструвати перевагу своїх нестероїдних протизапальних препаратів, підкреслюючи їх ефективність, безпеку та надійність порівняно з альтернативними методами лікування.

Хоча альтернативні методи лікування можуть запропонувати такі переваги, як зменшення побічних ефектів і зосередженість на цілісному оздоровленні, нестероїдні протизапальні препарати забезпечують швидке та цілеспрямоване полегшення болю та запалення. Вони підтверджені обширними дослідженнями та клінічними доказами, що робить їх надійним варіантом для багатьох пацієнтів і постачальників медичних послуг.

Фармацевтичні компанії повинні інвестувати в дослідження та розробки, щоб створювати інновації та вдосконалювати форми нестероїдних протизапальних препаратів, забезпечуючи їхню конкурентоспроможність, незважаючи на зростаючий інтерес до альтернативних методів лікування. Демонструючи унікальні переваги нестероїдних протизапальних препаратів, такі як швидкий початок дії та передбачуване дозування, компанії можуть зберегти свої позиції на ринку та продовжувати задовольняти різноманітні потреби пацієнтів, які шукають ефективного знебоління. Крім того, співпраця між лікарями традиційної та альтернативної медицини може запропонувати пацієнтам комплексний підхід до лікування болю, поєднуючи переваги як НПЗЗ, так і альтернативної терапії для досягнення оптимальних результатів.

Значний прогрес у створенні нестероїдних протизапальних засобів та удосконалення технологій доставки ліків революціонізувало способи введення та використання нестероїдних протизапальних засобів.

Одним із важливих нововведень є розробка місцевих нестероїдних протизапальних препаратів у формі кремів, гелів або пластирів, які наносяться безпосередньо на шкіру над ураженою ділянкою. Ці лікарські форми дозволяють НПЗЗ всмоктуватися через шкіру та безпосередньо впливати на джерело болю чи запалення. Цей метод спрямованої доставки підвищує ефективність нестероїдних протизапальних препаратів і мінімізує системні побічні ефекти.

Ще одним значним досягненням є створення НПЗЗ із уповільненим вивільненням. На відміну від традиційних НПЗЗ негайного вивільнення, які забезпечують швидке, але короткочасне полегшення, препарати з уповільненим вивільненням постачають ліки поступово протягом тривалого періоду. Цей механізм пролонгованого вивільнення забезпечує постійний рівень нестероїдних протизапальних препаратів у крові, що призводить до більш тривалого полегшення болю та меншої кількості доз, необхідних протягом дня.

Так, у вересні 2020 року лабораторії Dr. Reddy's Laboratories представили безрецептурний препарат, диклофенак натрію, гель для місцевого застосування 1%, призначений для полегшення болю при артриті.

Ці інновації в технології доставки ліків мають кілька переваг. Місцеві форми нестероїдних протизапальних препаратів забезпечують локалізоване полегшення болю без необхідності системної абсорбції, знижуючи ризик шлунково-кишкових побічних ефектів, які зазвичай пов'язані з пероральними НПЗЗ. Крім того, вони пропонують зручність і легкість у використанні, дозволяючи пацієнтам наносити ліки безпосередньо на уражену ділянку за потреби.

Композиції нестероїдних протизапальних препаратів із уповільненим вивільненням пропонують такі переваги, як покращення дотримання пацієнтом режиму лікування, оскільки вони потребують менш частого дозування, ніж препарати з негайним вивільненням. Вони забезпечують постійне полегшення

болю протягом тривалого періоду, підвищуючи комфорт і якість життя пацієнта.

Запровадження передових технологій доставки ліків розширило доступні варіанти лікування болю, задовольняючи різноманітні потреби та вподобання пацієнтів. Що також стимулювало інновації у фармацевтичній промисловості, дослідження та розробки для створення ще більш ефективних і зручних нестероїдних протизапальних препаратів.

Удосконалення технологій доставки ліків буде змінювати ландшафт застосування нестероїдних протизапальних препаратів, пропонувати безпечніші, ефективніші та зручніші варіанти полегшення болю. Ці інновації сприятимуть зростанню ринку, задовольняючи значний попит на вдосконалені рішення для лікування болю в усьому світі [47].

Висновки до розділу 2

Велика кількість гострих і хронічних захворювань, що супроводжуються запальним процесом і болем, зумовлює актуальність оптимального забезпечення хворих ефективними НПЗЗ.

Фармацевтичний ринок НПЗЗ характеризується високими темпами зростання з середньорічним показником CARR 5,2. З кожним роком збільшується кількість ЛЗ, які реєструються, переважна частка яких – дженерики. Популярність НПЗЗ зумовлена зручністю використання, доведеною ефективністю, відносною безпечністю. Пандемія COVID-19 призвела до значного зростання попиту на нестероїдні протизапальні засоби. Також в останні роки поширюється використання нестероїдних протизапальних засобів для знеболювання при порушеннях опорно-рухового апарату, для лікування остеоартриту, ревматоїдного та ювенільного артрити, гострого болю та дисменореї. Очікується, що згадані вище фактори сприятимуть зростанню досліджуваного сегмента ЛЗ протягом найближчих років.

Структура асортименту українського фармацевтичного ринку сформована підгрупами M01A «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» у кількості 471 ЛЗ і M02A A «Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування» у кількості 63 ЛЗ.

У групі M01A «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» найбільшу частку складає підгрупа «Похідні пропіонової кислоти» – 38,1% (180 од.). Підгрупа «Похідні оцетової кислоти і споріднені сполуки» налічує 97 ЛЗ, що становить 20,6%. Підгрупа «Оксиками» налічує 82 ЛЗ (17,4%); «Коксиби» – 52 ЛЗ (11,0%); «Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» – 51 ЛЗ (10,9%); «Фенамати» – 9 ЛЗ (1,9%).

Серед представлених засобів на ринку велика кількість ЛЗ диклофенаку (60 найменувань плюс 31 ЛЗ для місцевого застосування), що пов'язано з його виразною клінічною ефективністю та низькою ціною генеричних копій. Також

присутня велика кількість мелоксикаму (61 ЛЗ), ібупрофену (108 ЛЗ), німесуліді (25 ЛЗ).

Серед НПЗЗ для місцевого застосування найбільші частки ринку у диклофенаку – 49,2% і кетопрофену – 20,6%.

Аналіз НПЗЗ за країнами-виробниками свідчить, що дані препарати виробляються з 30 країн світу, а на вітчизняне виробництво припадає тільки 36,33%, що свідчить про імпортозалежність даної групи препаратів. Найбільшим іноземним виробником НПЗЗ, представлених на українському ринку, є Індія з часткою 14,23%, наступні – Німеччина (8,43%), Туреччина (6,93%), Греція (4,68%).

Препарати НПЗЗ в Україні представлені значною різноманітністю лікарських форм (14 ЛФ), серед яких найбільшу частку складають тверді лікарські форми у вигляді таблеток – 38,39%; розчини для ін'єкцій займають 20,60% номенклатури, капсули – 12,17%. На гранули припадає 4,87%, оральні суспензії – 4,68%, супозиторії – 3,18%, порошки – 3,00%. Найменшою мірою на ринку представлені сиропи та спреї назальні – по 0,19 % від загальної кількості ЛЗ досліджуваної групи.

У формі гелів, мазей, кремів, спреїв і трансдермальних пластирів, призначених для зовнішнього застосування і лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату, на вітчизняному фармацевтичному ринку наявні 12,72% ЛЗ від усіх зареєстрованих НПЗЗ. Серед даних лікарських форм найбільша частка припадає на гелі (10,30%).

Таким чином, багаторічний позитивний досвід використання, наявність значного асортименту у різноманітних лікарських формах, широкий діапазон допустимих дозувань дозволяють застосовувати НПЗЗ для усунення різних видів болю та зниження активності запальних процесів у медичній практиці.

РОЗДІЛ 3 ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ МЕЛОКСИКАМУ

3.1. Обґрунтування діючих і допоміжних речовин

Найчастішими причинами болю є запалення суглобів і навколосуглобових тканин при таких захворюваннях, як остеоартроз, ревматоїдний артрит, інфекційні артрити, артрити при системних захворюваннях сполучної тканини, подагричний артрит, травматичні артрити. Головною метою терапії є не лише усунення болю, а й пригнічення аж до повної зупинки розвитку запального процесу і призупинення деструктивних процесів у суглобах [1].

Нестероїдні протизапальні препарати є провідним класом медикаментозних засобів, які використовуються у терапії суглобового синдрому [1]. Обираючи НПЗЗ на короткий термін (до 14 днів), лікарі різних спеціальностей та ревматологи надають перевагу диклофенаку (34%), німесуліді (26%) і мелоксикаму (21%) [18]. При призначенні засобу на тривалий період перевага надається селективним НПЗЗ, а ревматологи обирають мелоксикам і диклофенак. Важливим аспектом раціонального вибору є вразування підвищених серцева-судинних або гастроінтестинальних ризиків [18].

Усі НПЗЗ мають загальний механізм дії: вони діють як конкурентні та оборотні інгібітори простагландину G/H-синтази, також відомої як циклооксигеназа (ЦОГ), за рахунок чого перешкоджають утворенню різних простагландинів [15].

Стратегія комбінованої терапії передбачає включення до складу одного ЛП кількох молекул, які мають різні механізми дії, тому за рахунок впливу на кілька мішеней, вдається підвищити ефективність терапії [48].

З огляду на внесок запалення у розвиток клінічної картини остеоартриту (ОА) було вирішено розглянути можливість створення комбінованого препарату, що включає селективний НПЗЗ та аденозин.

Мелоксикам – це один із найбільш вивчених селективних інгібіторів ЦОГ-2, що належить до класу енолової кислоти. На підставі численних даних про високу терапевтичну ефективність у поєднанні з хорошою переносимістю препарати мелоксикама включені до стандартних схем лікування ревматичних захворювань.

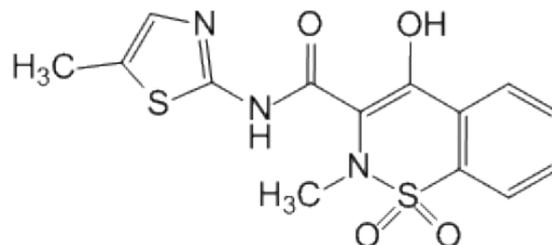
Порівняно з іншими нестероїдними протизапальними засобами, щодо мелоксикаму відзначають високу селективність, нижчу частоту виникнення побічних ефектів, а також надання хондропозитивного ефекту. Мелоксикам має такі переваги: високу протизапальну та знеболювальну активність, швидке зменшення болю (через 30-60 хв), тривалий ефект, високий рівень безпеки, добру переносимість [1].

Мелоксикам (*Meloxicam*)

Хімічна назва: 4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид.

Формула: $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

Структурна формула:



Код CAS: 71125-38-7.

Молекулярна маса: 351,41.

Фармакологічна дія: анальгезуюча, жарознижувальна, протизапальна.

Характеристика: НПЗЗ, похідна оксикаму. Світло-жовта речовина, практично нерозчинна у воді, дуже добре розчинна в сильних кислотах і лугах, дуже незначно розчинна у метанолі. Коефіцієнт розподілу ($\log P$)_{app} = 0,1 в n-октанол/буфер рН 7,4. Значення рКа мелоксикаму 1,1 та 4,2.

Фармакологія. Селективно інгібує ЦОГ-2, що регулює синтез ПГ у вогнищі запалення. У значно меншій мірі знижує активність ЦОГ-1, що бере

участь у синтезі ПГ, що захищає слизову оболонку шлунка та бере участь у регуляції кровотоку в нирках. При призначенні у високих дозах, тривалому застосуванні та індивідуальних особливостях організму селективність може знижуватись.

Мелоксикам має погану розчинність і змочуваність у водних розчинах при нейтральному рН і температурі 25°C. Високий ступінь ароматичності та велике число функціональних груп також перешкоджають розчинності. Розчинність цієї сполуки залежить від значення рН розчину та різко погіршується зі зниженням рН і досягає мінімуму 0,37 мг/л при рН 1,2, далі до рН 4 йде поступове збільшення розчинності і досягає значення 0,58 мг/л. При рН 5,5-6 розчинність становить 4,7 мг/л і 16 мг/л відповідно. При досягненні значення рН 7 та більше до 10 мелоксикам розчиняється значно краще, що обумовлено тим, що мелоксикам є слабкою кислотою, отже, ступінь іонізації і розчинність значно зростають зі збільшенням рН. У водному розчині при рН > 4,18 мелоксикам знаходиться в іонізованому стані, а домінуючою формою є аніонна. При цьому в розчині відбувається процес утворення солі між аніоном мелоксикаму та катіоном лужного агента середовища. Ці властивості мелоксикаму утруднюють отримання стабільного водного розчину мелоксикаму як індивідуальної сполуки. Мелоксикам також розчиняється у деяких неводних розчинниках (октанол, гексанол, циклогексан, гексан, етилацетат та ін.).

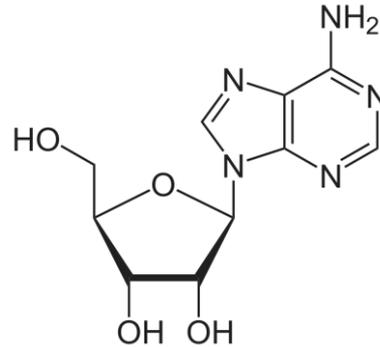
Аденозин – ендогенний модулятор, основною функцією якого є підтримка клітинного та тканинного гомеостазу при патологічних та стресових станах за рахунок взаємодії з трансмембранними аденозиновими рецепторами, пов'язаними з G-білком. Аденозин має протизапальний ефект за допомогою стимуляції аденозинових рецепторів типу A2A та A3, що інгібує шлях НК-kB за рахунок придушення утворення прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α [36].

Аденозин (*Adenosinum*)

Хімічна назва: 6-Аміно-9-бета-D-рибофуранозил-9Н-пурин

Формула: $C_{10}H_{13}N_5O_4$.

Структурна формула:



Код CAS: 58-61-7.

Молекулярна маса: 267,24.

Фармакологічна дія: антиаритмічна, діагностична.

Характеристика. Білий кристалічний порошок. Розчинний у воді і практично нерозчинний в етанолі. Розчинність підвищується при нагріванні та зниженні рН розчину.

Фармакологія. Аденозин – ендogenous нуклеозид, що є присутнім у всіх клітинах організму. Виникнення багатьох фармакологічних ефектів аденозину обумовлено активацією пуринових рецепторів - клітинно-поверхневих аденозинових рецепторів A1 (інгібують аденілатциклазу) та A2 (активують аденілатциклазу).

Аденозин є природною речовиною, яка відіграє важливу роль у багатьох біохімічних процесах в організмі людини, включаючи енергетичний обмін та функціонування серцево-судинної системи. У медичній практиці аденозин використовується як активна речовина у препаратах для лікування певних станів, особливо в кардіології. В офтальмології аденозин відіграє множинну роль, сприяє розширенню судин, збільшенню перфузії крові, живить кришталик ока та рогівку, разом з тим сприяє відтоку токсичних катаболітів, покращуючи обмін внутрішньоочної рідини. Це фізіологічно активна речовина та ендogenous молекула, яка призупиняє запалення, стимулюючи A2-рецептори на поверхні

клітинної мембрани. Крім того, аденозин зменшує вивільнення таких медіаторів запалення як кальцитонін-ген-зв'язаний пептид. Аденозин служить поживною речовиною та основним елементом у відновленні ДНК та енергетичного обміну речовин/метаболізму. Він відіграє опосередковану роль у відновних процесах глутатіону, оскільки він є структурним елементом фермента глутатіон-редуктази і НАДФ (нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфату) [21].

Аденозин, нуклеозид, що утворюється переважно в результаті позаклітинного гідролізу аденінових нуклеотидів, є потужним регулятором запалення. Аденозин опосередковує свій вплив на клітини запалення шляхом залучення одного або кількох рецепторів на поверхні клітини, тобто пригнічує запалення та імунну відповідь шляхом стимуляції рецепторів на запальних та імунних клітинах. Експресія та функція рецепторів аденозину на різних типах клітин змінюються під час перебігу ревматичних захворювань, таких як ревматоїдний артрит [36]. Базуючись на протизапальній активності аденозину, проводяться успішні клінічні випробування ліків для лікування ревматоїдного артриту [48].

Таким чином, молекули, що утворюють композицію активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), впливають на різні складові запальної реакції, забезпечуючи повноцінну протизапальну відповідь, тому АФІ надалі будуть використовуватися при розробці складу та технології м'якої лікарської форми (МЛФ).

Терапевтична активність, стабільність, зручність застосування препарату багато в чому визначаються технологією отримання, а також обраною лікарською формою. Підбір допоміжних речовин при розробці МЛФ здійснювався з урахуванням властивостей компонентів, що використовуються, а також їх фізико-хімічних характеристик.

Допоміжні речовини, що були використані, дозволені до медичного застосування та відповідають вимогам ДФУ чи світових фармакопей (Європейської, США).

Альгінат натрію, *Sodium alginate* (Protanal PH 1033, Ірландія) —натрієва сіль альгінової кислоти, харчова добавка E401, являє собою природний полісахарид із морських бурих водоростей. Альгінат є одночасно біополімером і поліелектролітом, які вважаються біосумісними, нетоксичними, неімунотенними та біорозкладними.

Формула: $(C_6H_7O_6Na)_n$.

Властивості: порошкоподібний або гранульований матеріал білого/молочного/кремового/світло-коричневого кольору, іноді з сіруватим відтінком. Смакові параметри відсутні. Не розчиняється в спирті, але має хорошу водорозчинність. При поєднанні з водою підвищеної твердості може приводити до появи нерозчинних солей.

Використання: як гелеутворювач при взаємодії з іонами Са; плівкоутворювач; має абсорбційні можливості - поглинає та утримує значні обсяги води, що робить його ефективним зволожувачем і наповнювачем.

Ксантанова камедь, *Xanthani gummi* (Foodchem®, Китай) — продукт аеробної ферментації культур *Xanthomonas campestris* на цукрових субстратах, E415; біополімер, побудований із β -D-глюкози, α -D-манози і α -D-глюкуронової кислоти у співвідношенні приблизно 3 : 3 : 2, частково етерифікований оцтовою й піровиноградною кислотами.

Формула: $(C_{35}H_{49}O_{29})_n$.

Виготовляють у вигляді солей натрію, калію або кальцію аеробною ферментацією карбогідрату чистою культурою *Xanthomonas campestris*. Після ферментації полісахариди очищують обробленням пропан-2-олом, сушать та подрібнюють. Отриманий продукт являє собою сипкий порошок білого або кремового кольору, без запаху.

Властивості: рН – 6,0–8,0 (1% водний розчин); $T_{\text{замерз.}} = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1% водний розчин); теплота згоряння – 14,6 Дж/г; $T_{\text{пл.}} = 270\text{ }^{\circ}\text{C}$; в'язкість (динамічна) – 1200-1600 мПа·с (1% водний розчин при 25°C); розмір частинок $\leq 180\text{ мкм}$ (залежить від марки камеді); вологість $\leq 15\%$; практично не розчиняється в етанолі та етері, розчиняється у холодній та гарячій воді.

Камедь ксантанова як аніонна речовина несумісна з катіонними ПАР, полімерами та консервантами внаслідок утворення осаду. Несумісна з окисниками, деякими плівкоутворювачами, натрію карбоксиметил-целюлозою, сухим гелем гідроксиду алюмінію та деякими діючими речовинами (амітриптилін, тамоксифен, верапаміл). Аніонні та амфотерні ПАР у кількості понад 15% також викликають осадження ксантанової камеді з розчинів. Унаслідок осадження та гелеутворення несумісна з іонами полівалентних металів та невеликими кількостями боратів. Стійка до дії розчинних у воді органічних розчинників (ацетон, метанол, етанол, 2-пропанол) у концентрації до 60%, збільшення концентрації призводить до виникнення осаду та гелеутворення. Стійка до дії ензимів, солей, кислот і лугів. У фармацевтичній промисловості застосовується як загусник, гелеутворювач, стабілізатор та емульгатор.

Гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ), *Hydroxyethylcellulosum* (Natrosol 250, Ashland, США) – частковий полі- (гідроксіетилловий) етер целюлози.

Одержують гідроксіетилцелюлозу з очищеної целюлози, попередньо обробленої натрію гідроксидом (для підвищення реакційної здатності), потім лужна целюлоза взаємодіє з етиленоксидом і утворює етер гідроксіетилцелюлози у вигляді світло-жовто-коричневого або кремового кольору гігроскопічного порошку без запаху й смаку.

Властивості: рН 5,5–8,5 (1% водний розчин), зола – 2,5-3,5%, щільність – 0,35–0,6 г/см³ (для Cellosize), $T_{\text{пл.}} = 135\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$ (розм'якшується), 205°C (розкладається), питома вага – 1,38–1,4 Н/м³ (2% водний розчин); розчинна в етері, холодній або теплій воді (утворює однорідний розчин); практично

нерозчинна в ацетоні, спирті, толуолі й у більшості інших органічних розчинників; у деяких полярних органічних розчинниках або набрякає, або розчиняється. Типова рівноважна вологість Natrosol 250 (при 25°C) – 6% при 50% відносній вологості повітря і 29% при 84% відносній вологості повітря. Водні розчини готують шляхом використання швидкодозованого матеріалу, розчиняють його у воді при 20–25 °С, повільно перемішуючи. Коли гідроксіетилцелюлоза буде повністю зволожена, температуру підвищують до 60–70 °С (для прискорення диспергування). Процес диспергування прискорюється також при додаванні невеликої кількості луку. При виготовленні розчину контролюють температуру, рН, частоту і швидкість перемішування розчину.

Гідроксіетилцелюлоза – стабільна сполука, її розчини можуть піддаватися замерзанню та відтаюванню. Підвищення температури знижує в'язкість водних розчинів гідроксіетилцелюлози. Найбільш стабільний водний розчин при рН 2,0–12,0. При більш високому значенні рН можливе окиснення.

Використовується як неіонний водорозчинний полімер, як загусник, як пом'якшувальна, зв'язувальна і плівкоутворювальна речовина.

Твін 80, Поліоксіетилен 20 сорбітанмоноолеат (Tween® 80, Merck, Німеччина) – полісорбат, гідрофільна неіонна ПАВ, яка широко використовується у виробництві ліків як сурфактант, емульгувальна, солубілізувальна, зволожувальна, диспергуюча/суспендууюча речовина.

Формула: $C_{64}H_{124}O_{26}$.

Мол. м. 1310.

Код CAS: 9005-65-6.

Твін 80 є маслянистою в'язкою прозорою рідиною від світло-жовтого до бурштинового кольору з характерним запахом. Кислотне число 2%, гідроксильне число 65-80%, розчинний в етанолі, воді.

Використання: як емульгувальний агент у концентрації 1–15%; як стабілізатор – у концентрації 1-10%.

Кремофор RH40, *Macroglyceroli hydroxystearas*, *Cremophor* (Kolliphor® RH 40, Merck, Німеччина) – похідні поліоксіетилену олії рицинової, містить головним чином тригідроксистеарил гліцерол, етоксильований 7–60 молекулами етилен оксиду (номінальне значення).

Властивості: напівтверда паста від білого до жовтуватого кольору (при температурі 20 °С), при температурі 30 °С стає твердою. Має дуже слабкий характерний запах і майже не має смаку у водному розчині. Розчинність у воді, оліях, жирних кислотах, спиртах, хлороформі. Кислотне число $\leq 1,0$; гідроксильне число 60-80; йодне число ≤ 1 ; число омилення 50-60; $T_{пл.} = 30^{\circ}C$; в'язкість при 25 °С 20-40 мПа•с; гідрофільно-ліпофільний баланс 14-16; рН 6-7.

Використання: ефективний солюбілізатор та емульгатор, має здатність посилювати фармакологічну дію лікарських засобів, що дозволяє знижувати їх дозування.

Пропіленгліколь, 1,2-пропандіол, *Propylenglycolum* (ТОВ «АТК-Україна», Україна) – двоатомний спирт алифатичного ряду.

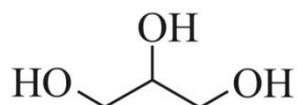
Властивості: безбарвна густа рідина з солодким смаком (густина – 1,035–1,037 г/см³), добре змішується з водою, етиловим, бензиловим спиртами, змішується з більшістю органічних розчинників (ацетоном, хлороформом та ін.), погано розчиняється в етері (1:6), петролейному етері, бензолі, не змішується з жирними оліями.

Використання: як розчинник багатьох нерозчинних у воді діючих речовин; запобігає висиханню водної фази в мазях, гелях, кремах о/в; пом'якшує консистенцію полімерних плівок, сприяє всмоктуванню багатьох діючих речовин. Пропіленгліколь виявляє стабілізуювальні та осмотичні властивості; має антиокиснювальну, консервуювальну дії. У концентрації понад 5% він виконує властивості «зволожувача», у дерматологічних МЛФ характеризується здатністю посилювати шкірну проникність, також є пластифікатором та дозволяє посилити антибактеріальний ефект.

Гліцерин, гліцерол, *Glycerolum* («БіоХімінвест», Україна) – сиропоподібна рідина, липка, смак – солодкий, не має запаху, кольору, сильно гігроскопічна, може поглинати вологу з повітря (до 40% власної маси).



Мол. м. 92,09



Властивості: $T_{\text{пл.}}=17,9\text{ }^\circ\text{C}$, $T_{\text{кип.}}=290\text{ }^\circ\text{C}$ (з незначним розкладанням); густина 1,261 г/см³. Змішується з водою, етанолом, метанолом у будь-яких співвідношеннях, малорозчинний в ацетоні, етилацетоні (1:11), практично нерозчинний в етері (1:500), хлороформі й жирних оліях. При змішуванні гліцерину з водою виділяється тепло.

Гліцерин знаходиться у природних жирах та маслах у вигляді змішаних тригліцеридів карбонових кислот. У промисловості гліцерин одержання відбувається шляхом омилення жирів, які розпадаються на гліцерин та жирні кислоти при каталізаторах. Гліцерин також отримують синтетичним (хлоргідринним) шляхом.

Зберігають у герметичній ємності, матеріал – нержавіюча сталь.

Широко застосовують у фармації у якості зволожувача та пом'якшувача, для збільшення адгезії, змінення реологічних параметрів в'язких систем та їх здатностей утримувати воду. Сприяє поліпшенню проникності кожних покривів. За високої концентрації має бактеріостатичний ефект [12].

Диметилсульфоксид (ДМСО), диметилсульфоксид, *Dimethylis sulfoxidum* (Гайлорд Кемікел Компані Л. Л. С., США) – безбарвна прозора рідина або безбарвні кристали без запаху або зі слабким специфічним запахом.

Формула : $\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$.

Код CAS: 67-68-5.

Властивості: $T_{\text{пл.}}=84\text{ }^\circ\text{C}$, $T_{\text{кип.}}=189\text{ }^\circ\text{C}$, густина – 1,11 г/см³, гігроскопічність (поглинає до 70% води); змішується у всіх співвідношеннях з водою, етиловим

спиртом, ацетоном, метанолом, гліцерином, хлороформом, касторовою олією, практично нерозчинний в етері.

Димексид використовується як активний фармацевтичний інгредієнт (код АТХ М02А Х03 – препарат, що застосовується місцево у формі аплікацій). Має особливість проникати крізь біологічні мембрани, виявляє протизапальну, анальгетичну, антисептичну та фібринолітичну дію. Використовується як допоміжна речовина: є хорошим розчинником багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів [12].

Вода очищена, *Aqua purificata* – прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху.

Формула: H_2O .

Мол. м. 18,02.

Хімічний склад води, а також вид та концентрація домішок залежить від джерела постачання. Воду питну отримують з води природної шляхом очищення коагуляцією, осадженням, фільтрацією нерозчинних домішок, видаленням патогенних мікробів завдяки аерації, використанню хлору або кип'ятінням.

Вода очищена має такі характеристики: $T_{\text{кип.}}=100\text{ }^\circ\text{C}$; критичний тиск – 22,1 мПа (218,3 атм); $T_{\text{крит.}}=374,2\text{ }^\circ\text{C}$; діелектрична константа D25 – 78,54; дипольний момент – 1,76 (у бензені при 25 °C) та 1,86 (у діоксані при 25 °C); константа іонізації – $1,008 \times 10^{-14}$ (25 °C); $T_{\text{пл.}}=0\text{ }^\circ\text{C}$; $n_D^{20}=1,3330$; питома вага – 0,9971 (25°C); поверхневий натяг – 71,97 мН/м (25 °C); динамічна в'язкість – 0,89 мПа·с. Має здатність зміщення з полярними розчинниками. У складі ЛЗ реагує з АФІ чи наповнювачами, схильними до гідролізу, а також з лужними металами і оксидами з утворенням гідратів.

У фармації застосовують воду очищену та воду для ін'єкцій, які виготовляють на підприємстві з води питної шляхом дистиляції, іонного обміну та зворотного осмосу. Вода очищена є нетоксичною та не подразливою речовиною.

Вода очищена зберігається протягом трьох діб у щільно закритих ємностях, в умовах, що унеможливають розвиток мікробів. Вода для ін'єкцій зберігається одну добу у щільно закритих ємностях в умовах, що не сприяють розвитку мікробів та забрудненню, або протягом зазначеного в нормативній документації терміну в контейнерах зі скла I або II класу, об'єм яких не перевищує 1000 мл [12].

3.2. Розробка складу гелю

Розробка складу та технології МЛФ починається з вивчення фізико-хімічних властивостей діючих речовин (рис. 3.1).

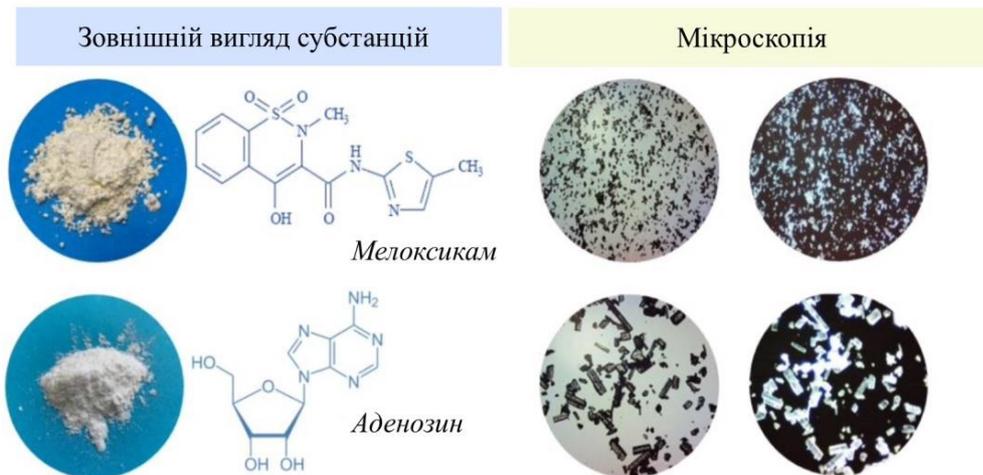


Рисунок 3.1 – Зовнішній вигляд АФІ та їх мікроскопічна будова

Для визначення оптимального способу введення активних речовин до основи відповідно до тесту ДФУ «Розчинність» проведено вивчення розчинності АФІ. Брали наважки кожної з субстанцій у кількості 1,0 г і додавали по 1 мл розчинника до розчинення при температурі $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$. Як потенційні розчинники, крім води очищеної, розглядали кілька речовин (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Розчинність АФІ

Розчинник	Мелоксикам	Аденозин
Вода очищена	ПНР	Р
Димексид (ДМСО)	ЛР	ЛР
Пропіленгліколь	МР	МР
Твін-80	ПНР	МР

Примітка: ЛР – легко розчинний, Р – розчинний, ПР – помірно розчинний, МР – мало розчинний, ПНР – практично нерозчинний.

Аденозин є водорозчинним компонентом, що дозволяє ввести його до складу гідрофільної основи у вигляді водного розчину або безпосередньо змішати з розчином гелеутворювача.

Мелоксикам практично нерозчинний у воді, за результатами проведених випробувань він також нерозчинний у твін-80, мало розчинний у пропіленгліколі. Для мелоксикаму, який розчинили у пропіленгліколі, методом лазерної дифракції було проведено додаткове дослідження розміру частинок, в ході якого встановлено, що основна маса часток відповідає розмірам близько 10 мкм, що є допустимим при розробці суспензійних МЛФ.

На основі отриманих даних, було прийнято рішення про розробку комбінованої лікарської форми: гелю на гідрофільній основі, що включає тонку суспензію мелоксикаму в пропіленгліколі та водний розчин, що містить аденозин.

У ході подальшої фармацевтичної розробки складу гелю спиралися на те, що речовини для основи повинні мати приємні органолептичні властивості (зовнішній вигляд, колір, запах) і оптимальні структурно-механічні характеристики (плинність, розподільність, в'язкість), рівномірно вивільняти діючі лікарські речовини, не мати токсичність, бути стабільними та мікробіологічно стійкими при зберіганні.

Вибір гелеутворювача. Зважаючи на те, що на фармацевтичному ринку вже є гелі мелоксикаму на основі карбомера, було прийнято рішення розглянути інші гідрофільні основи, зокрема, природного (альгінат натрію та ксантанова камедь) та напівсинтетичного походження – гідроксиетилцелюлоза.

Для кожного гелеутворювача розглядали концентрації в діапазоні від 0,5% до 2% і два технологічні режими. На основі порівняльної характеристики показників отриманих складів робили висновок про придатність або непридатність отриманих композиції для подальших досліджень.

Випробувані технологічні режими:

I режим - до навіски гелеутворювача додавали 40 мл холодної води і залишали набухати протягом 20 годин. Після набухання ретельно перемішували в ламінарному режимі (без утворення пухирців).

II режим – відмірювали 40 мл гарячої води у мірну склянку (60-70°C) та встановлювали на мішалку. Включали мішалку (300 об/хв), навіску гелеутворювача вносили порціями, таким чином, щоб не утворювалося грудок. Залишали набухати протягом 60 хв.

Для всіх гелеутворювачів було виявлено, що при концентрації 0,5% гелі не мали достатньої пружності і стікали з поверхні шкіри, у зв'язку з чим отримані склади були виключені з подальших випробувань.

Гелі ксантану з концентрацією 1%, незалежно від режиму отримання, являли собою каламутні композиції жовтуватого кольору, без запаху, що володіють достатньою пружністю і добре розподіляються на шкірі, що уможливило їх подальше дослідження.

Гелі ксантану з концентрацією 2%, незалежно від режиму отримання, були схожими з 1% складами, проте вони важко розподілилися на шкірі і при нанесенні відчувалися частки гелеутворювача, у зв'язку з чим ці зразки були визнані непридатними для розробки.

Композиції, що містять ГЕЦ, являли собою прозорі гелі з жовтуватим відтінком, без запаху. При 1% концентрації зразки розтікалися, при 2% вмісті -

мали задовільні властивості. Для ГЕЦ режим I виявився непридатним: гель погано перемішувався і важко гомогенізувався. У результаті було вирішено залишити лише гель з 2% вмістом гідроксиетицелюлози, отриманий із застосуванням режиму II.

Гелі з альгінатом натрію на вигляд були прозорими і безбарвними, мали слабкий характерний запах, достатню пружність і здатність рівномірно розподілятися на шкірі. Незалежно від концентрації альгінату натрію: від 0,5 до 3,0% залежності в'язкості від швидкості зсуву була однаковою та нагадувала реограму перебігу неньютонівської рідини. Для порівняльної характеристики складів були обрані значення динамічної в'язкості при швидкості 0,04 об/хв, при цьому значенні для всіх складів величина моменту обертання знаходилася в діапазоні від 10,0% до 100,0%. Розчин гелеутворювача з концентрацією альгінату рівною 3,0% виявився дуже щільним та незручним для нанесення. Найбільш приємну консистенцію мав склад із вмістом альгінату натрію 2%.

Визначення рН розчинів гелеутворювачів

Відповідно до ДФУ, водневий показник гелів, що наносяться на шкіру, повинен бути в діапазоні від 5,0 до 9,0.

З метою визначення оптимального гелеутворювача було проведено потенціометричне вимірювання рН розчинів гелеутворювачів шляхом занурення електрода безпосередньо у випробуваний зразок. У ході аналізу результатів дослідження було виявлено, що режим отримання не впливає на водневий показник, а зі збільшенням концентрації кожного гелеутворювача від 0,5 до 2,0% рН зростає на 0,2 одиниці (табл. 3.2).

Дослідження показали, що всі розчини гелеутворювачів мають прийнятне значення рН і не вимагають підлужування. Однак субстанції мелоксикам та аденозин активніші при більш високих значеннях рН. Таким чином, за результатами проведених експериментів у якості активного оптимального гелеутворювача для подальшої розробки МЛФ було вирішено залишити альгінат натрію у концентрації 2%.

Таблиця 3.2 – Значення рН розчинів гелеутворювачів

Концентрація гелеутворювача, %	Режим	Значення рН		
		Ксантанова камедь	ГЕЦ	Альгінат натрію
0,5	I	6,0 ± 0,1	6,1 ± 0,1	6,5 ± 0,1
	II	5,9 ± 0,2	6,2 ± 0,1	6,4 ± 0,1
1,0	I	6,2 ± 0,1	6,1 ± 0,2	6,7 ± 0,3
	II	6,3 ± 0,1	6,1 ± 0,3	6,7 ± 0,2
2,0	I	6,5 ± 0,1	6,0 ± 0,1	6,8 ± 0,2
	II	6,3 ± 0,2	6,3 ± 0,2	6,7 ± 0,2

Підбір допоміжних речовин

У МЛФ допоміжні речовини становлять понад 90% і регулюють усі основні властивості, у тому числі повноту, швидкість всмоктування та фармакологічну активність лікарських речовин.

Враховуючи властивості обраного гелеутворювача – альгінату натрію, крім пропіленгліколю, необхідного для суспензійного введення мелоксикаму, додатково було розглянуто можливість включення ПАР: твін 80 та кремофор RH40.

З метою підбору оптимальної основи гелю було вивчено 9 складів із різною концентрацією допоміжних речовин (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Склади гелевих основ з альгінатом натрію

Склад, %	Зразки								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Натрія альгінат	1,5	1,5	1,5	2,0	2,0	2,0	3,0	3,0	3,0
Пропіленгліколь	5,0	10,0	10,0	5,0	10,0	10,0	5,0	10,0	10,0
Твін-80	2,0	2,0	-	2,0	2,0	-	2,0	2,0	-
Кремофор RH40	-	2,0	-	-	2,0	-	-	2,0	-
Вода очищена	до 100,0								

Склади, що містять твін 80 (№ 1, 2, 4, 5, 7 і 8) мали слабкий жовтуватий відтінок, в той час як № 3, 6 і 9 були прозорими. Склади № 1, 2 та 3 легко розподілялися на шкірі, проте при цьому не тримали форми та розтікалися. Композиції № 7, 8 і 9, навпаки, виявилися дуже в'язкими та важко розподілялися на шкірі. Основи № 4, 5 і 6 легко розподілялися на шкірі, при цьому зберігали форму, завдяки чому концентрація альгінату натрію 2% була визначена як оптимальна.

Алгоритм отримання основи. У відповідності до складу відважували необхідну кількість компонентів основи. У ємність відмірювали близько 30 мл гарячої очищеної води (~50-60°C). Ємність встановлювали на мішалку з верхнім приводом. При перемішуванні на швидкості близько 550 об/хв у воронку, що утворюється, вносили навіску гелеутворювача, потім зменшували швидкість мішалки до 220-250 об/хв і залишали склад на 30-40 хвилин до повного розчинення гелеутворювача. Потім при перемішуванні відповідно до складу вносили інші компоненти основи (пропіленгліколь, твін 80, кремофор RH 40), перевіряли масу основи і при необхідності доводили її до 100,0% шляхом додавання очищеної води. За результатами аналізу склад № 5 виявився найприйнятнішим з погляду органолептичних та реологічних властивостей.

Зразок № 1, що містить альгінат натрію в концентрації 0,5% нагадує ньютонівську рідину, зразок № 2 демонструє більш високий ступінь структованості, проте недостатню для МЛФ.

Розроблені композиції № 3 і № 4, що містять альгінат натрію в концентрації 2% без додавання та з додаванням допоміжних речовин (склад № 5) характеризуються достатньою тиксотропністю, про що свідчить площа поверхні, яка знаходиться між висхідною та низхідною кривою реограм течії. При цьому варто зазначити, що включення до складу розчину гелеутворювача пропіленгліколю, твін 80 і кремофора RH40 сприяло формуванню більш стабільного складу.

На рис. 3.2 наведено результати оцінки структурно-механічних властивостей складів МЛФ, що відрізняються концентрацією альгінату натрію.

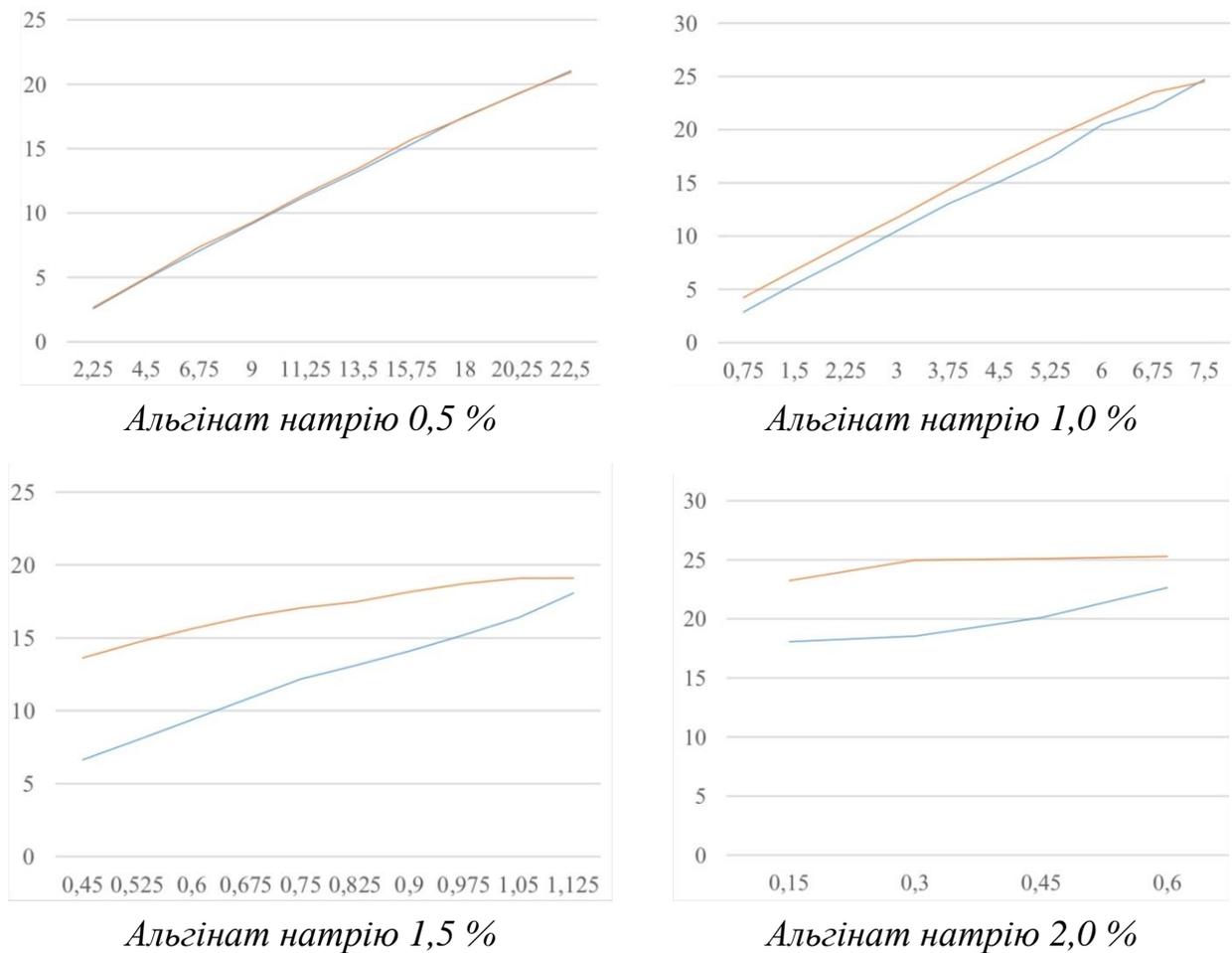


Рисунок 3.2 – Графік залежності напруги зсуву (Shear stress) по осі Y від швидкості зсуву (Shear rate) по осі X для складів з різною концентрацією гелеутворювача.

За результатами мікробіологічних досліджень було прийняте рішення долати до складу гелю консервант сорбат калію у концентрації 0,2%. Калію собрат використовують як консервант з антибактеріальними і протигрибковими властивостями у фармацевтичних препаратах (у концентрації 0,1–0,2% в оральних і місцевих ЛП, особливо в тих, які містять неіонні ПАВ, продуктах харчування й косметичі [20].

Співвідношення компонентів нестероїдного протизапального засобу у формі гелю підібрані таким чином, щоб забезпечити необхідну

фармакологічну дію, глибоке проникнення в структури шкіри, а також належні споживчі властивості (запах, зручність нанесення, безпечність при нашкірному застосуванні, стійкість при зберіганні).

На основі комплексних досліджень було розроблено склад гелю протизапального (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 - Склад гелю протизапального (20 г)

Найменування компонентів	Кількість	
	г	%
Мелоксикам	0,1	0,5
Аденозин	0,6	3,0
Альгінат натрію	0,4	2,0
Пропіленгліколь	2,0	10,0
Твін 80	0,4	2,0
Кремофор RH 40	0,4	2,0
Сорбат калію	0,04	0,2
Вода очищена	16,06	80,3
Разом:	20,0	100,0

3.3. Розробка стадій технологічного процесу

На основі результатів вивчення властивостей АФІ та гелеутворювача альгінату натрію розглядали кілька режимів отримання МЛФ.

Режим 1. Компоненти суміші відважували відповідно до складу. Субстанцію аденозин поміщали в ємність і розчиняли у очищеній воді (приблизно 2/3 від зазначеної кількості). Отриманий розчин встановлювали на мішалку. Задавали швидкість обертання мішалки – 300 об/хв. При перемішуванні вносили в ємність розрахункову кількість натрію альгінату. Перемішували до повного набухання та розчинення альгінату натрію.

До отриманого розчину АФІ та гелеутворювача додавали розраховану кількість кремофора RH40 і твін 80.

В окремій ємності готували суспензію мелоксикаму в пропіленгліколі. Отриману суспензію вносили у ємність із розчином гелеутворювача. Додавали кількість очищеної води, що залишилася. Перемішували до однорідності (Гель № 1).

Режим 2. Компоненти суміші відважували відповідно до складу. У термостійкій склянці нагрівали очищену воду (приблизно 2/3 від розрахованої кількості) до температури (50 – 60)°С. Ємність з нагрітою очищеною водою встановлювали на мішалку. Задавали швидкість обертання мішалки – 300 об/хв. При перемішуванні вносили в ємність розраховану кількість натрію альгінату. Перемішували до повного набухання та розчинення альгінату натрію.

До отриманого розчину гелеутворювача додавали розраховану кількість кремофора RH40 і твін 80.

В окремій ємності готували суспензію мелоксикаму в пропіленгліколі. Отриману суспензію вносили у ємність із розчином гелеутворювача.

В іншій ємності готували розчин аденозину в кількості очищеної води, що залишилася. Перемішували до розчинення компонентів. Отриманий розчин вносили в ємність із розчином гелеутворювача та мелоксикаму. Гель перемішували до однорідності (Гель № 2).

Режим 3. Компоненти суміші відважували відповідно до складу. У термостійкій склянці нагрівали очищену воду (приблизно 2/3 від розрахованої кількості) до температури (50–0)°С. Ємність з нагрітою очищеною водою встановлювали на мішалку. Задавали швидкість обертання мішалки – 300 об/хв. При перемішуванні вносили в ємність розраховану кількість натрію альгінату. Перемішували до повного набухання та розчинення альгінату натрію.

До отриманого розчину гелеутворювача додавали розраховану кількість кремофора RH40 і твін 80.

В окремій ємності готували суспензію мелоксикаму в пропіленгліколі. Отриману суспензію вносили в ємність із розчином гелеутворювача.

У суху чисту ступку поміщали розраховану кількість аденозину. АФІ додатково розтирали. Вносили розчин гелеутворювача та мелоксикаму у ступку невеликими порціями при постійному перемішуванні. Додавали залишок води очищеної і знову перемішували до однорідності (Гель № 3). Далі проводили порівняння одержаних гелів (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Порівняльна оцінка гелів

Показники	Зразки		
	1	2	3
Колір	Жовтий	Жовтий	Жовтий
Прозорість	Непрозорий	Непрозорий	Непрозорий
Однорідність	Однорідний	Однорідний	Однорідний
Запах	Слабкий, характерний	Слабкий, характерний	Слабкий, характерний
Плинність	Не розтікається, пружний	Не розтікається, пружний	Не розтікається, пружний
Розподілення на шкірі	Легко розподіляється	Легко розподіляється	Легко розподіляється
pH	6,4 ± 0,3	6,2 ± 0,2	6,5 ± 0,3

Істотних відмінностей між гелями, отриманими за допомогою різних технологій, виявлено не було. Як оптимальний було обрано технологічний режим №3, який включає меншу кількість операцій, що сприятиме його відтворюваності як в умовах лабораторії, так і на виробництві.

Технологічну схему отримання гелю наведено на рис. 3.3.

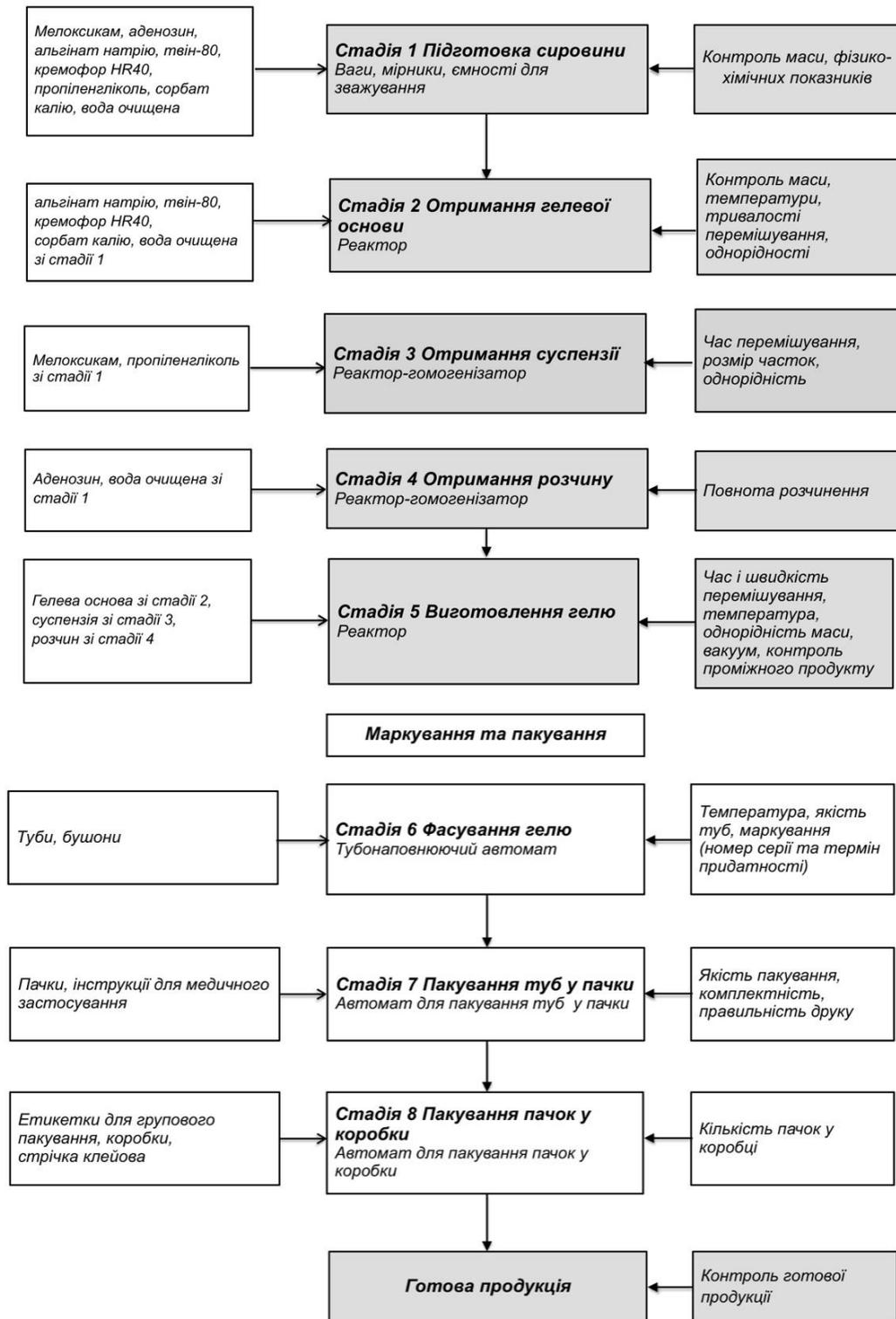


Рисунок 3.3 – Технологічна схема отримання гелю протизапального

Промисловий процес виробництва гелю включає наступні стадії.

Підготовка виробництва складається з підготовки приміщень, обладнання та апаратури, персоналу, сировини і матеріалів, перевірки необхідної документації. Сировина, яка використовується для приготування гелю,

проходить первинний контроль, після чого за допомогою транспортних візків завозиться до цеху і передається на стадію 1.

Стадія 1. Підготовка сировини

На вагах в ємності відважують компоненти лікарського засобу – мелоксикам, аденозин, альгінат натрію, пропіленгліколь, твін 80, кремофор RH40, сорбат калію – за рецептурною кількістю; воду очищену відмірюють мірним циліндром.

Ємності з відваженою сировиною маркують, закривають кришками і переміщують на ділянку виготовлення гелю.

Стадія 2. Отримання гелевої основи

Для отримання основи відмірюють необхідну кількість води очищеної (приблизно $2/3$ від розрахованої кількості), нагрівають до температури $(54 \pm 5)^\circ\text{C}$. В реакторі установлюють швидкість обертання мішалки – 300 об/хв. При перемішуванні вносять в ємність розраховану кількість натрію альгінату. Перемішують до повного набухання та розчинення альгінату натрію. До отриманого розчину гелеутворювача додають розраховану кількість кремофора RH40 і твін 80. Отриману суміш перемішують 20 хв до утворення однорідної безбарвної прозорої гелевої основи, додають сорбат калію, знову перемішують протягом 10 хв, контролюють однорідність і визначають рівень рН, потім охолоджують реактор до кімнатної температури.

Стадія 3. Отримання суспензії

В окремій ємності готують суспензію мелоксикаму в пропіленгліколі. Отриману суспензію вносять в реактор з основою і перемішують протягом 15 хв.

Стадія 4. Отримання розчину

У реактор поміщають розраховану кількість аденозину, при постійному перемішуванні додають воду очищену і знову перемішують до однорідності протягом 10 хв.

Стадія 5. Виготовлення гелю

У реактор з основою за допомогою вакууму завантажують суміші розчинених речовин, попередньо приготовлених на 3 і 4 стадіях, вмикають змішувач і ретельно перемішують до отримання однорідного гелю, потім додають залишок води.

Вмикають змішувач і проводять гомогенізацію отриманої суміші протягом 20 хв до утворення однорідного гелю з одночасним вакуумуванням, щоб уникнути процесу аерації в отриманому препараті. Отриманий гель закачують насосом у збірник, відбирають проби з різних його ділянок, контролюють масу отриманого гелю на вагах, проводять аналіз проміжного продукту та передають на стадію фасування гелю в туби.

Етап 6. Фасування гелю

Гель подають до бункеру автоматичної машини для наповнення туб за допомогою вакууму та наповнюють туби з бушонами по 20,0 г кожна. Контролюють правильність дозування шляхом зважування, продуктивність машини, правильність друку та маркування на тубі (номер партії, термін придатності).

Етап 7. Пакування туб і пачки

Туби разом з інструкцією для застосування упаковують в пачки за допомогою автоматичної пакувальної лінії. Контролюють комплектність упаковки (туба - 1, інструкція для застосування-1).

Етап 8. Пакування пачок у коробки

Виконують пакування пачок в коробки на автоматичній фасувальній лінії. Формують партію готової продукції на основі одного завантаження реактора-гомогенізатора.

3.4. Основне технологічне обладнання

Широкий асортимент діючих і допоміжних речовин, що використовуються при виробництві м'яких форм, вимагає застосування різних технологічних прийомів (розплавлення, диспергування, гомогенізації), які необхідно враховувати під час організації виробництва з метою отримання якісного продукту. Найбільш важливими чинниками для м'яких фармацевтичних препаратів є ступінь дисперсності діючих речовин, спосіб введення їх в основу, час, швидкість, температурний режим і порядок змішування компонентів. Усе це впливає на реологічні властивості, однорідність, стабільність при зберіганні і фармакотерапевтичну ефективність ліків.

Додавання твердих лікарських речовин або їх розчинів до основи відбувається при постійному перемішуванні в змішувачах або реакторах з паровою сорочкою або електричним обігрівом. При цьому використовуються потужні мішалки (якорні, планетарні, пропелерні або рамні), здатні перемішувати в сильнов'язких середовищах у всьому об'ємі за різних температур (рис. 3.3).

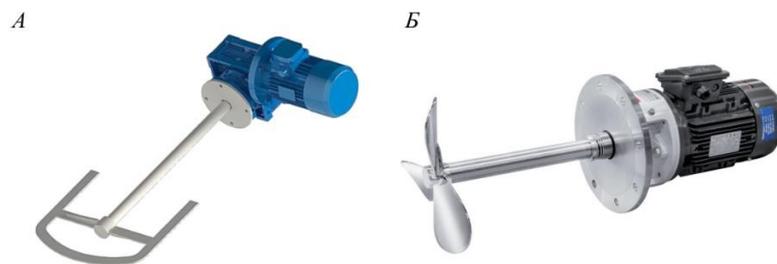


Рисунок 3.3 – Приклади мішалок: А – якорна, Б – пропелерна

Реактори конструкційно можуть відрізнятися між собою, проте містять обов'язкові складові елементи (рис. 3.4).

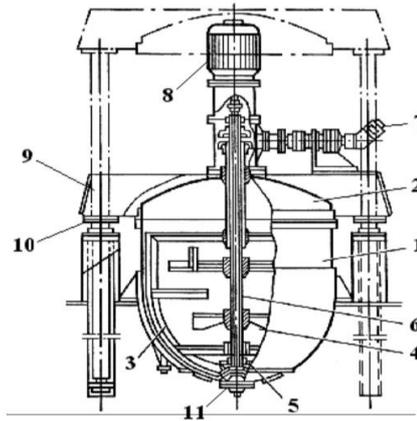


Рисунок 3.4 – Реактор для виробництва гелю

Реактор має корпус (1), кришку (2) з вмонтованою завантажувальною лійкою, оглядове вікно, клапани, штуцери і патрубки для введення компонентів. Корпус реактора має «сорочку» для підведення гарячої або холодної води. Кришка корпусу за допомогою траверси (9) і гідравлічних опор (10) може підніматися і опускатися. Усередині корпусу розташована якірна мішалка (3) з внутрішніми лопаттями (4), форма яких відповідає профілю корпусу. Мішалка (3) і лопаті (4) обертаються в протилежні боки за допомогою співвісних валів (6) і гідродвигунів (7). Окрім цього, у корпус реактора вмонтована турбінна мішалка (5), що обертається за допомогою електродвигуна (8). Наявність трьох мішалок забезпечує якісне перемішування компонентів мазі. Завантаження реактора здійснюється через клапан (11). У такому реакторі можна змішувати густі компоненти з в'язкістю до 200 Па.

Для змішування основ і діючих речовин можна використовувати змішувач типу «ЮНІТРОН» (рис. 3.5).

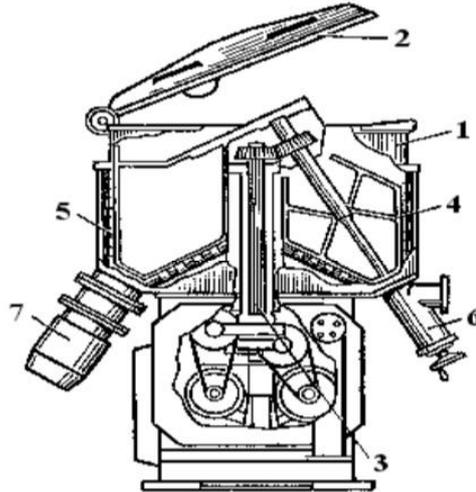


Рисунок 3.5 – Змішувач «ЮНІТРОН»

Він складається з нерухомого резервуару (1), що закривається кришкою (2) з гідравлічним управлінням. У кришці є впускні канали і система для миття резервуару без його демонтажу. У центрі котла вмонтований вал (3), що спричиняє рух змінних насадок (4) змішувачів, та скребок, що обертається (5). У резервуарі є нижній випускний отвір (6) і отвір (7) для підключення гомогенізатора або іншого устаткування. Змішування компонентів у резервуарі проводять при різних температурах, у середовищі інертного газу, з постійним вимірюванням температури суміші, вмісту в ній вологи, визначення маси і інших параметрів.

Упаковка геля у туби проводиться за допомогою тубонаповнювальних машин. З гомогенізатора продукт періодично вивантажується в буферну ємність, з мішалкою і підігрівом. Звідси беруться проби готового продукту для проведення аналізу у лабораторному відділі контролю якості, де перевіряють гель на однорідність та вміст лікарських речовин. Якщо якість гелю відповідає встановленим нормам, із буферної ємності продукт перекачується у бункер тубонаповнювальної машини, звідки здійснюється відбір продукту для дозировки у туби.

На рис. 3.6 представлена машина для наповнення туб Unipac 20100 німецької компанії Ромасо продуктивністю до 100 туб на хвилину. Машина

призначена для фасування гелей, мазей та кремів у пластикові, алюмінієві та ламінатні туби.

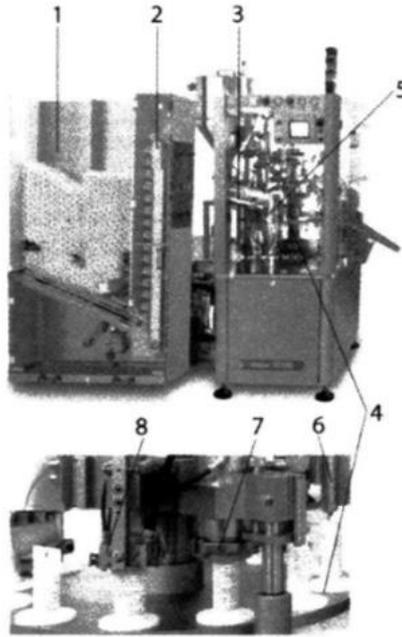


Рис. 3.6 – Тубонаповнювальна машина Unipac 20100 компанії Romaco:
1 – завантажувальний бункер; 2 – елеватор; 3 – лоток; 4 – тримач; 5 - вакуумний перекидаючий механізм; 6 – форсунка; 7 – запайка феном; 8 - тиснення

Оператор поміщає порожні туби у завантажувальний бункер (1). Елеватор (2) піднімає туби до подавального похилого лотка (3) для подальшого переміщення. Точне приміщення туб у тримач каруселі (4) машини забезпечується спеціальним вакуумним перекидальним механізмом (5). Потім порожні туби очищаються, орієнтуються (можливий штрих-код контроль) і наповнюються за допомогою форсунки.

Для пластикових туб існує дві технології: «гаряче запаювання губками» або «гаряче запаювання повітрям» з нанесенням номера серії гелю, місяця і року виготовлення. У випадку з алюмінієвими тубами машина обладнана пристроєм для одинарного чи подвійного складання, а також може містити опцію «saddle fold» - спеціальний вид складання для двостороннього нанесення дати. Таким чином, на всіх тубах можливе подвійне або одинарне зазначення дати за допомогою тиснення (8).

Наприкінці циклу туби виходять із машини задньою частиною чи ковпачком вперед. Можливе встановлення пристрою відбракування, яке застосовується для відведення бракованих туб, що мають погану якість зварювання або неправильний штрих-код. Наповнені туби укладаються у картонні пачки.

У фармацевтичній промисловості для пакування продукції широко використовуються картонажні машини. Вони бувають двох типів - вертикальні та горизонтальні. Серед горизонтальних картонажних машин особливої уваги заслуговують машини балконного типу, що відповідають стандарту GMP. Наприклад, горизонтальна картонажна машина балконного типу HANA-120 (рис. 3.7) виробництва південнокорейської компанії Hoong-A Corporation.

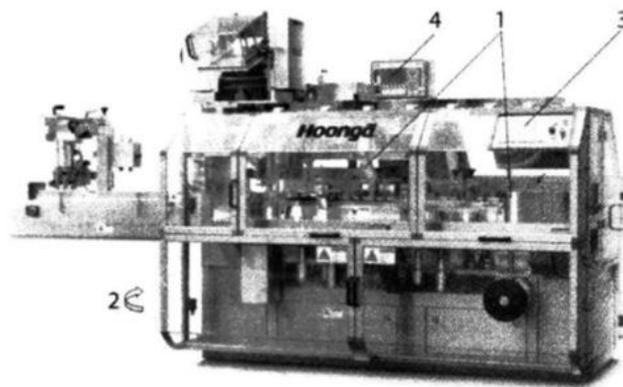


Рисунок 3.7 – Горизонтальна картонажна машина HANA-120:

1 - робоча зона машини із системою управління; 2 - приводна секція з електричною шафою; 3 - центральна панель управління із сенсорним екраном Touch Screen; 4 - панель управління системи зчитування штрих-коду

Машина HANA-120 призначена для пакування продукції в картонні пачки. Характерними рисами машини є легкість і простота в технічному обслуговуванні, можливість швидкого переналагодження, гнучкість у оснащенні додатковим обладнанням. Всі зовнішні деталі машини виготовлені з нержавіючої сталі, анодованого алюмінію або мають антикорозійне покриття, що забезпечує вимоги фармацевтичного виробництва щодо чистоти обладнання.

Машина HANA-120 сконструйована відповідно до вимог GMP та стандартів безпеки СЄ (Conformite Europeenne). Горизонтальна циклічна картонажна машина використовує попередньо підготовлені картонні пачки типу «aeroplane» або «reverse», що мають такі розміри (мм): довжина 60-150; ширина 20-100; висота 15-85.

Конструкція машини балконного типу, рекомендована стандартом GMP, має дві розділені зони: робочу зону з системою управління (1) (лицьова частина машини) і приводну секцію з електричною шафою (2) (задня частина машини). Це дозволяє розташувати основний привід та допоміжні вузли машини осторонь механізму транспортування картонної упаковки. Таким чином, виключається забруднення продукту при контакті з вузлами машини (редукторами, ланцюгами тощо), досягається доступність вузлів і агрегатів для чистки, технічного обслуговування, огляду та проведення заміни оснастки для переходу на інший формат. Конструкція типу «балкон» також запобігає попаданню пилу та обрізків від картонного пакування в основний привід.

Для зручності управління машина оснащена системою управління з програмованим логічним контролером (PLC) і центральною панеллю управління з сенсорним екраном Touch Screen (3). Сенсорний екран має зручний графічний інтерфейс, що дозволяє керувати машиною, відображає дані про продуктивність машини та кількість продукту, а також виводить повідомлення про помилки та їх виправлення тощо.

HANA-120 обладнана системою зчитування штрих-коду, що має панель управління (4). Система призначена для зчитування штрих-кодів, нанесених на пачку та інструкцію (ліфлет) з двох сторін. У разі виникнення помилки (наприклад, у штабель пачок потрапила пачка від іншого продукту або в стопку ліфлетів потрапив інший ліфлет) машина визначить розбіжність штрих-кодів і станеться її зупинка. Швидка зміна формату здійснюється за допомогою легкої заміни деяких механічних частин та регулювання деяких модулів, які оснащені цифровими індексними шкалами. У машині передбачені місця для таких опцій,

як контроль продукту, що подається, автоматичне згортання і вкладення ліфлету, система зчитування і порівняння штрих-кодів на продукті, ліфлеті і коробці, відбраковування, термосклеювання. Машина HANA-120 також оснащена системою захисту.

Продуктивність картонажної машини HANA-120 в залежності від продукту та пакувального матеріалу становить до 120 упаковок за хвилину.

З відділення фасування пачки з упакованими гелями прямують спочатку на цеховий склад, а після отримання дозволу відділу контролю якості — на заводський склад готової продукції.

3.5. Контролю якості в процесі виробництва ЛЗ

Відповідно до вимог ДФУ 2.0 м'які засоби контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, однорідність дозованих одиниць, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. За необхідності додатково контролюють розмір часток, рН, в'язкість, кислотне число, характерні властивості основи, вміст супровідних домішок, герметичність контейнера [10].

Опис. Гель являє собою однорідну жовтувату масу м'якої консистенції з легким характерним запахом. Лікарський засіб має відповідати вимогам статті «М'які лікарські засоби для наскірного застосування», додатково підрозділу «Гелі» та наведеним нижче вимогам. Контролюють зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості.

Зовнішній вигляд. Визначення проводили згідно вимог ДФУ 2.0, с. 1098-1100 «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Отриманий гель не мав ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування). Гель був однорідною масою (допускається наявність пухирців повітря). Запах та колір повинен відповідати виробу певної назви.

Визначення однорідності. Гель має бути однорідний. Визначення однорідності зразку проводили за методикою, наведеною в ДФУ 2.0. Брали

чотири проби зразка по (20-30) мг кожна, розміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним склом і міцно притискували до утворення плям діаметром близько 2 см. Отримані проби розглядали неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей). Зразок вважали однорідним, якщо у всіх чотирьох пробах не виявлялися видимі частки, сторонні включення і ознаки фізичної нестабільності: агрегація і коалесценція часток, коагуляція.

Розмір часток. У м'яких лікарських засобах, що містять компоненти у вигляді твердої або рідкої дисперсної фази, контролюють розмір часток, якщо від нього залежать біодоступність, терапевтична ефективність і нешкідливість, а обраний показник регламентується призначенням препарату.

Під час вимірювання розміру часток була використана методика із застосуванням лазерного аналізатора часток. Для її реалізації був підібраний розчинник (очищена вода), який розчиняв гелеву основу і при цьому не впливав на розмір частинок мелоксикаму.

Наважку гелю близько 3,0 г поміщали у хімічну склянку об'ємом 100 мл і додавали воду об'ємом близько 50 мл. Суміш перемішували скляною паличкою до повного розчинення гелевої основи, після чого отриману завись частинами вносили в комірку аналізатора до досягнення необхідного рівня затемнення.

У гелі не спостерігалось укрупнення частинок мелоксикаму, що підтверджує раціональність його введення разом із пропіленгліколем. Згідно з отриманими результатами, основна частка частинок мелоксикаму, як у гелі, так і в пропіленгліколі, знаходилася в діапазоні розмірів до 50 мкм, тоді як за вимогами ДФУ розмір частинок суспензійної фази МЛФ не повинен перевищувати 100 мкм.

Визначення рН. Величина показника рН гелю впливає на стабільність і реологічні характеристики дисперсійного середовища. У зв'язку зі специфічною дією розробленого гелю значення величини рН має знаходитися в межах 4,0-6,0. Визначення рН проводили за наступною методикою: 5,0 г гелю

поміщали у конічну колбу місткістю 100 мл, додавали 50 мл води очищеної, нагрівали при постійному переміщуванні протягом 2 хв, охолоджували до кімнатної температури, центрифугували (при 8000 об/хв) протягом 20 хв, вимірювали значення величини рН надосадової рідини або фільтрату.

Кількісне визначення. Проводять кількісне визначення усіх діючих речовин. Допустиме відхилення вмісту діючих речовин при їх дозуванні менше 10 % мають складати ($\pm 10\%$), при дозуванні 10 % і більше – $\pm 5\%$ від вмісту, зазначеного у складі засобу. Кількісний вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах, або одиницях дії (ОД) в 1 г засобу. Для консервантів регламентують і контролюють верхню і нижню межі вмісту. Для інших допоміжних речовин, здатних негативно впливати на фізіологічні функції, контролюють і регламентують верхню межу вмісту. Якщо допоміжна речовина впливає на біодоступність діючої речовини, регламентують верхню і нижню межі вмісту і проводять їх кількісне визначення.

Якісний та кількісний аналіз гелю протизапального проводили згідно з ДФУ «Хроматографія». Випробуваний розчин: близько 0,5 гелю (точна наважка) переносили в мірну колбу об'ємом 50 мл, додавали 20 мл очищеної води (95°C), перемішували вміст до розчинення наважки гелю, доводили обсяг до мітки спиртом етиловим 95%.

Розчини стандартних зразків (СЗ): близько 0,2 СЗ мелоксикаму (точна наважка), 0,5 СЗ аденозину (точна наважка), поміщали в мірну колбу 50 мл, додавали 20 мл води очищеної, перемішували вміст, доводили обсяг до мітки етиловим спиртом 95%.

Вміст мелоксикаму та аденозину (%) розраховували за формулою:

$$X = \frac{S_x \cdot a_x \cdot 100}{S_{cm} \cdot a_{cz}}, \quad (3.1)$$

де C_{cm} – вміст компонента у розчині стандартного зразка, мг/мл;

S_x – площа піку компонента, що визначається, mAU хв;

S_{cm} – площа піку відповідного СЗ, mAU хв;

a_x - маса наважки гелю, г;

$a_{сз}$ - маса наважки відповідного стандартного зразка, г.

Визначення термостабільності. Для дослідження термостабільності для зразка використовували 5 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали (8-10) мл досліджуваним зразком і поміщали їх у термостат марки ТС-80 МГ із температурою $(42,5 \pm 2,5)$ °С на 7 діб. Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник із температурою (6 ± 2) °С і потім протягом 3 діб витримували їх при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

Визначення колоїдної стабільності. Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу Т 62 з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню. Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9 г) досліджуваними зразками так, щоб маси пробірок з гелем не відрізнялись більш, ніж на 0,02 г, і зважували з точністю до 0,01 г. Потім пробірки поміщали у водяну баню при температурі $(42,5 \pm 2,5)$ °С на 20 хвилин, після чого насухо витирали із зовнішнього боку і розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хвилин зі швидкістю 6000 об/хв. Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Герметичність контейнера. (згідно з вимогами ДФУ 2.0, додаток 1). Необхідність включення тесту на герметичність контейнера до методів контролю якості (МКЯ) на розроблений засіб ґрунтується на важливості запобігання потрапляння кисню в упаковку, що може сприяти мікробній контамінації і небажаним хімічним перетворенням деяких його компонентів. Зважаючи на це, було запропоновано включити до проекту МКЯ тест на

герметичність туби з препаратом. Випробування необхідно провести на 10 тубах з вмістом препарату, які поміщені на аркуші фільтрувального паперу в горизонтальному положенні у термостат і витримуються при температурі $60 \pm 3^\circ\text{C}$ протягом 8 год. В результаті проведених випробувань на фільтрувальному папері не повинні утворюватися патьоки із жодної туби [10].

Маса вмісту контейнера (ДФУ 2.0, п. 2.9.27, с. 456). У якості упаковки нами було запропоновано туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям типу Расіас 11015-000, захисною мембраною і латексним кільцем, що забезпечує обмеження контакту вмісту з навколишнім середовищем. Враховуючи особливості застосування гелю, маса вмісту туби має бути не менш ніж 20,0 г. При такому номінальному наповненні, маса вмісту гелю повинна знаходитися в межах від 19,2 г до 20,8 г ($\pm 4\%$, \pm граничні межі). Середня маса вмісту десяти туб повинна бути від 19,74 г до 20,26 г ($\pm 1,3\%$). Випробування проводяться з 10 упаковками, які із вмістом препарату зважуються, кожену окремо, з точністю до 0,01 г, звільнюються від вмісту шляхом розрізу, промиваються гарячою водою, ретельно видаляються залишки фільтрувальним папером і знову зважуються. За різницею одержаних значень визначається відповідність маси вмісту упаковки.

Візуальний контроль було здійснено на початку випробувань та в точці контролю через три місяці (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Результати контролю гелю протизапального

Найменування показника	Вимоги	Свіжоприготовлений ЛЗ	Зберігання 3 місяці
1	2	3	4
Опис	Однорідний, непрозорий гель світло-жовтого кольору із зеленуватим відтінком та слабким характерним запахом	Відповідає	Відповідає

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
Справжність	Час утримання піків гелю протизапального повинен відповідати часу утримання стандартних зразків мелоксикаму, аденозину	Відповідає	Відповідає
Маса вмісту упаковки, г	Від 19,2 до 20,8	$19,4 \pm 0,1$	$19,4 \pm 0,1$
Розмір часток суспензійної фази, мкм	Не більше 100	Не більше 50	Не більше 50
pH	Від 5,5 до 7,0	$6,80 \pm 0,01$	$6,81 \pm 0,01$
Мікробіологічна чистота, в 1 г	Бактерій не більше 10^2 грибів не більше 10^2 Відсутність бактерій родин <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i>	< 10 < 10 відсутні	< 35 < 25 відсутні
Кількісне визначення	Вміст мелоксикаму (%) має бути від 0,497 до 0,503 у 100,0г	$0,501 \pm 0,001$	$0,501 \pm 0,001$
	Вміст аденозину (%) має бути від 2,997 до 3,003 у 100,0 г	$3,001 \pm 0,001$	$3,001 \pm 0,001$
Пакування:	По 20, 30 і 50 г гелю в алюмінієві туби. Кожну тубу разом з інструкцією із застосування поміщають у пачку з картону.		
Маркування:	Згідно з нормативною документацією		
Термін придатності:	1 рік		

Протизапальний гель має м'яку консистенцію і буде зручний для застосування: склад легко розподіляється на шкірі, не викликає труднощів при вилученні з первинної упаковки.

Висновки до розділу 3

Таким чином, стратегія комбінованої терапії передбачає включення до складу одного засобу кількох активних фармацевтичних інгредієнтів, які мають різні механізми дії, з метою підвищення ефективності терапії за рахунок впливу на кілька мішеней.

З огляду на внесок запалення у розвиток клінічної картини остеоартриту було вирішено розглянути можливість створення комбінованого препарату, що включає селективний протизапальний засіб мелоксикам та аденозин.

У результаті комплексних досліджень, заснованих на застосуванні фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних підходів, було обґрунтовано якісний та кількісний склад МЛФ для місцевого застосування, що включає, %: 0,5 мелоксикаму; 3,0 аденозину; 2,0 альгінату натрію; 2,0 твіну-80; 2,0 кремофору RH40; 10,0 пропіленгліколю; 0,2 сорбату калію та воду очищену до 100,0.

Гель призначений для місцевого застосування в комплексному лікуванні остеоартриту.

За результатами досліджень обґрунтовано технологічні параметри виготовлення гелю протизапального (умови приготування, послідовність змішування, температурний режим тощо); на їх основі розроблено технологічну схему виготовлення ЛЗ у виробничих умовах.

ВИСНОВКИ

Нестероїдні протизапальні засоби – група лікарських засобів, що характеризуються знеболюючим, жарознижувальним і протизапальним ефектами.

Нестероїдні протизапальні засоби належать до числа найбільш уживаних. Широке коло гострих і хронічних захворювань, що супроводжується запальний процесом і болем, при лікуванні котрих використовують НПЗЗ, зумовлює актуальність своєчасного і оптимального забезпечення хворих ефективними ЛЗ із хорошим профілем безпеки.

За сучасними уявленнями ідеальний НПЗЗ повинен відповідати наступним критеріям: зворотно інгібувати циклооксигеназу; викликати швидке настання ефекту; мати короткий період напіввиведення; не викликати ускладнень.

З'ясовано, що основний механізм лікувальної дії НПЗЗ обумовлений перериванням циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, у результаті чого пригнічується синтез простагландинів, які є важливими факторами розвитку запального процесу. Відкриті і вивчені дві форми циклооксигенази (ЦОГ): структурна (ЦОГ-1) і індукована (ЦОГ-2). ЦОГ-1 відповідає за захисні властивості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, а ЦОГ-2 бере участь в утворенні простагландинів у ділянці запалення. Причому НПЗЗ пригнічують продукцію простагландинів не лише у ділянці запалення, але і на системному рівні, тому розвиток гастропатій є запрограмованим фармакологічним ефектом цих препаратів.

Група нестероїдних протизапальних лікарських засобів має надзвичайно варіативну класифікацію.

НПЗЗ повинні застосовуватись у мінімально ефективних дозах мінімально можливими за тривалістю курсами, крім того, ризик і користь від їх застосування повинні оцінюватися окремо для кожного конкретного пацієнта з урахуванням його індивідуальних особливостей.

В роботі проведено комплексний маркетинговий аналіз українського фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних засобів і встановлено, що структура асортименту ринку сформована підгрупами M01A «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» у кількості 471 ЛЗ і M02A А «Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування» у кількості 63 ЛЗ.

У групі M01A «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» найбільшу частку складає підгрупа «Похідні пропіонової кислоти» – 38,1% (180 од.). Підгрупа «Похідні оцетової кислоти і споріднені сполуки» налічує 97 ЛЗ, що становить 20,6%. Підгрупа «Оксиками» налічує 82 ЛЗ (17,4%); «Коксиби» – 52 ЛЗ (11,0%); «Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» – 51 ЛЗ (10,9%); «Фенамати» – 9 ЛЗ (1,9%).

Серед представлених засобів на ринку велика кількість ЛЗ диклофенаку (60 найменувань плюс 31 ЛЗ для місцевого застосування), що пов'язано з його виразною клінічною ефективністю та низькою ціною генеричних копій. Також присутня велика кількість мелоксикаму (61 ЛЗ), ібупрофену (108 ЛЗ), німесуліді (25 ЛЗ).

Серед НПЗЗ для місцевого застосування найбільші частки ринку у диклофенаку – 49,2% і кетопрофену – 20,6%.

Аналіз НПЗЗ за країнами-виробниками свідчить, що дані препарати виробляються з 30 країн світу, а на вітчизняне виробництво припадає тільки 36,33%, що свідчить про імпортозалежність даної групи препаратів. Найбільшим іноземним виробником НПЗЗ, представлених на українському ринку, є Індія з часткою 14,23%, наступні – Німеччина (8,43%), Туреччина (6,93%), Греція (4,68%).

Препарати НПЗЗ в Україні представлені значною різноманітністю лікарських форм (14 ЛФ), серед яких найбільшу частку складають тверді лікарські форми у вигляді таблеток – 38,39%; розчини для ін'єкцій займають 20,60% номенклатури, капсули – 12,17%. На гранули припадає 4,87%, оральні

суспензії – 4,68%, супозиторії – 3,18%, порошки – 3,00%. Найменшою мірою на ринку представлені сиропи та спреї назальні – по 0,19 % від загальної кількості ЛЗ досліджуваної групи.

У формі гелів, мазей, кремів, спреїв і трансдермальних пластирів, призначених для зовнішнього застосування і лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату, на вітчизняному фармацевтичному ринку наявні 12,72% ЛЗ від усіх зареєстрованих НПЗЗ. Серед даних лікарських форм найбільша частка припадає на гелі (10,30%).

Таким чином, багаторічний позитивний досвід використання, наявність значного асортименту у різноманітних лікарських формах, широкий діапазон допустимих дозувань дозволяють застосовувати НПЗЗ для усунення різних видів болю та зниження активності запальних процесів у медичній практиці.

Було вирішено розглянути можливість створення комбінованого препарату у формі гелю місцевого застосування для лікуванні остеоартриту, що включає мелоксикам та аденозин.

У результаті комплексних досліджень, заснованих на застосуванні фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних підходів, було обґрунтовано якісний та кількісний склад МЛФ для місцевого застосування, що включає, %: 0,5 мелоксикаму; 3,0 аденозину; 2,0 альгінату натрію; 2,0 твіну-80; 2,0 кремофору RH40; 10,0 пропіленгліколю; 0,2 сорбату калію та воду очищену до 100,0.

За результатами досліджень обґрунтовано технологічні параметри виготовлення гелю протизапального і на їх основі розроблено стадії та технологічну схему виготовлення ЛЗ у виробничих умовах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алмакаєва Л. Г., Науменок Л. Г., Бегунова Н. В., Доля В. Г., Алмакаєв М. С. Розробка складу лікарського засобу на основі мелоксикаму. *Вісник фармації*. 2013. № 3(75). С. 31-36.
2. Бобрук В. П., Благун О. Д. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів Вінниччини. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С. 80-84.
3. Волох Д. С., Довжук В. В., Василенко А. І. Аналіз цінової доступності нестероїдних протизапальних лікарських засобів. *Маркетинг, менеджмент і фармакоеконіміка на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів: тези VII національного з'їзду фармацевтів України, 15-17 вересня 2010 р., м. Харків*. С. 288.
4. Герасимова О. О., Яковлева Л. В., Таран В. О. Аналіз споживання протизапальних засобів, що застосовуються при захворюваннях кишечника, в різних країнах світу. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т. 5. № 2. С. 17-25.
5. Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації: монографія. Вінниця: ТВОРИ, 2022. 216 с.
6. Громовик Б. П., Гасюк Г. Д., Левицька О. Р. Менеджмент і маркетинг у фармації. Київ: Медицина, 2018. 752 с.
7. Громовик Б. П., Гасюк Г. Д., Левицька О. Р. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади: навч. посіб. Вінниця: Нова книга, 2014. 464 с.
8. Голубов М. І., Суворова З. С. Лікарські форми нестероїдних протизапальних препаратів: проблеми та перспективи (огляд літератури). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. № 2. С. 125-133.
9. Демченко В. О., Лакрарі Е. М. Дослідження фармацевтичного ринку України нестероїдних протизапальних лікарських засобів. *Світ наукових*

- досліджень*: матер. наук. інтернет-конфер., 20-21 квітня 2023, Тернопіль. Вип. 18. С. 249-252.
10. Державна Фармакопея України в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
 11. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>(дата звернення: 10.06.2024).
 12. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навчал. посіб. / за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
 13. Єгудіна Є. Д. Нестероїдні протизапальні препарати: докази ефективності, факти, міфи. *Неврологія*. 2021. № 3. С. 20-21.
 14. Златкіна В. В., Ринденко Т. С. Патогенетичне обґрунтування несприятливих ефектів нестероїдних протизапальних засобів та особливості застосування у пацієнтів різних вікових груп. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3. № 5 (14). С. 221-230.
 15. Зупанець І. А., Безугла Н. П. Нестероїдні протизапальні препарати. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1232/nesteroidni-protizapalni-preparati> (дата звернення: 11.08.2024).
 16. Катеринчук І. П. Побічні ефекти нестероїдних протизапальних препаратів і вибір оптимального засобу у практиці сімейного лікаря. *Здоров'я України*. 2010. С. 52-54.
 17. Котвіцька А. А., Костюк В. Г. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 2. С. 48-53.
 18. Лук'янчук Є. Який НПЗЗ найпопулярніший серед лікарів? Результати опитувань. *Аптека*. 2021. № 25 (1296). URL: <https://www.apteka.ua/article/599892> (дата звернення: 10.10.2024).

19. Макогончук А.В., Безсмертний Ю.О., Атаманчук Л.Є. Місцеве застосування нестероїдних протизапальних засобів: переваги та недоліки. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2021. Т. 17, № 6. С. 37-42.
20. Маслій Ю. С. Калію сорбат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7137/kaliyu-sorbat> (дата звернення: 10.10.2024).
21. Офтахром: інструкція для використання. *ЛікиКонтроль*. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[45475\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[45475]) (дата звернення: 10.10.2024).
22. Попова О. С. Фармакологічне дослідження комбінованого нестероїдного протизапального препарату «Диклокор»: дис. ... канд. мед. наук.: 14.03.05 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2017. 139 с.
23. Ріттер Д. Фармакологія за Рангом і Дейлом. Том 1. Переклад 9-го англійського видання. Київ: Медицина, 2021. 409 с.
24. Рішко М. В., Кедик А. В., Прилипко Л. Б., Куцин О. О. Нестероїдні протизапальні препарати в лікуванні ревматичних захворювань: метод. реком. Ужгород: ДВНЗ «Ужгородський національний університет». 31 с.
25. Свінцицький А. С. Механізми терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів. *Практикуючий лікар*. 2012. № 4. С. 5–12. URL: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/540> (дата звернення: 03.03.2024).
26. Фоменко І. С. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на показники систем NO та H₂S в слизовій оболонці товстої кишки. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка*. 2015. № 18(1). С. 45–47.
27. Чаленко Н. М. Молекулярне моделювання потенційних нестероїдних протизапальних засобів різних хімічних груп: дис. ... канд. фарм. наук.: 15.00.02 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2020. 210 с.

28. Чиж М. О., Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: оцінка ризиків токсичності у світлі пандемії COVID-19. *Грааль науки*. 2023. № 31. С. 496-498.
29. Шматенко О. П., Притула Р. Л., Белозьорова О. В., Страшний В. В. Щодо сучасної класифікації нестероїдних протизапальних засобів для забезпечення потреб військовослужбовців збройних сил України (літогляд). *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2015. Вип. 43. С. 279-289.
30. Яковлєва Л. В., Тітова А. А. Дослідження асоритименту групи лікарських засобів НПЗЗ на фармацевтичному ринку в Україні за період 2014-2018 років. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 4. С. 41-51.
31. Яременко О. Б., Микитенко Г.М. Нові можливості підвищення безпеки лікування нестероїдними протизапальними препаратами: у фокусі захист шлунково-кишкового тракту, нирок та суглобів. *Здоров'я України*. 2016. № 2. С. 56–64.
32. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. R. Altman, B. Bosch, K. Brune et al. *Drugs*. 2015. V. 75. P. 859–877.
33. Allen L. V., Popovich N. G., Ansel H. C. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 9th. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2014. 639 p.
34. Auriemma G., Cerciello A., Aquino R. P. NSAIDS: design and development of innovative oral delivery systems. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *InTech*. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intecho-pen.68240>.
35. Brune C., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Pain Res.* 2015. P. 105. URL: <https://doi.org/10.2147/JPR.S75160> (дата звернення: 03.03.2024).
36. Cronstein B. N., Sitkovsky M. Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017. V.13. № 1. P. 41-51.

37. Donati M., Conforti A., Lenti M. C., Capuano A. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury casecontrol study in Italy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016. № 82(1). P. 238–48. DOI: <https://doi.org/doi:10.1111/bcp.12938>.
38. Irvine J., Afrose A., Islam N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2018. V. 44 (2). P. 173–183. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1391838>.
39. Ito S., Okuda-Ashit E., Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res*. 2011. № 15. P. 299–332. doi: 10.1016/S0168-0102(01)00289-9.
40. Hu L., Yang J., Liu W., Li L. Preparation and evaluation of ibuprofen-loaded microemulsion for improvement of oral bioavailability. *Drug Delivery*. 2011. № 18(1). P. 90–95.
41. Khanh H. P. , Haimhoffer A., Nemes D., Józsa L. Effect of Molecular Weight on the Dissolution Profiles of PEG Solid Dispersions Containing Ketoprofen. *Polymers*. 2023. № 15. 1758. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym15071758>.
42. Kunori S., Matsumura S., Okuda-Ashtaka E. A novel role of prostaglandin E2 in neuropathic pain: blockade of microglial migration in the spinal cord. *Glia*. 2011. № 15. P. 208-218. doi: 10.1002/glia.21090.
43. Lam M., Ghafourian T., Nokhodchi A. Optimising the release rate of naproxen liqui-pellet: a new technology for emerging novel oral dosage form. *Drug Deliv Transl Res*. 2020. V. 10 (1). P. 43–58. <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00659-6>.
44. Magierowski M, Magierowska K, Kwiecien S, Brzozowski T. Gaseous mediator's nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. *Molecules*. 2015. № 20. P. 9099–9123. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules20059099>.
45. Miranda G. M. , Santos V. O., Bessa J. R. , Teles Y., Yahouédéhou S. C. Inclusion Complexes of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with

- Cyclodextrins: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2021. № 11. 361. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11030361>.
46. Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Market. *Mordorintelligence*. 2023. URL: <https://www.mordorintelligence.com/ru/industry-reports/non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-market> (дата звернення: 11.08.2024).
47. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Market Size Overview. *TowardsHealthcare*. 2024. URL: <https://www.towardshealthcare.com/insights/non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-market-sizing> (дата звернення: 11.08.2024).
48. Nugrahani I., Parwati R. D. Challenges and Progress in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Co-Crystal Development. *Molecules*. 2021. № 26. 4185. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules26144185> (дата звернення: 12.10.2024).
49. Park Y. J., Kwon R., Quan Q. Zh., Oh D. H., Kim J. O., Hwang M. R. Development of Novel Ibuprofen-loaded Solid Dispersion with Improved Bioavailability using Aqueous Solution. *Arch. Pharm. Res.* 2009. Vol 32. № 5. P. 767-772. DOI: 10.1007/s12272-009-1516-3.
50. Pathak D., Dahiya S., Pathak K. Solid dispersion of meloxicam: factorially designed dosage form for geriatric population. *Acta Pharm.* 2008. V. 58 (1). P. 99–110.
51. Rodriguez L. A. , Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *G07*. № 132(2). P. 498–506. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.12.007>.
52. Santos A. M., Carvalho J. A., César S. V. Cyclodextrins Inclusion Complexes Improving Antibacterial Drug Profiles: An Update Systematic Review. Preprints. 2023. DOI:10.20944/preprints202304.0953.v1.
53. Scheiman J. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A focused update for clinicians. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016. № 50(1). P. 5–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000432>.

54. Segale L., Mannina P., Giovannelli L., Pattarino F. Calcium alginate multi-unit oral dosage form for delayed release of celecoxib. *Journal of drug delivery science and technology*. 2015. V. 26. P. 35–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.02.001>.
55. Shaikh S. C., Sanap D., Bhusari D. V. Formulation and evaluation of ibuprofen gastro-retentive floating tablets. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. 2018. V. 3. (4). P. 20–25. DOI: <https://doi.org/10.22270/ujpr.v3i4.178>.
56. Sharon L., Kolasinski S. L., Neogi T. Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis care & Research*. 2020. Vol. 72 (2). P. 149-162. doi: 10.1002/acr.24131.
57. Silverman M. H. Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. *The Journal of rheumatology*. 2008. № 35. P. 41–48.
58. Simon L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Research & Therapy*. 2013. V. 15. Suppl. 3. P. S1. URL: <https://doi.org/10.1186/ar4173> (дата звернення: 03.03.2024).
59. Sorption of three common nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to microplastics / Elizalde-Velázquez A., Subbiah S., Anderson T. A. et al. *Science of the Total Environment*. 2020. № 715.
60. Szkaradek N., Marona H., Nowak G., Młyniec K., Received: Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. *Inflammopharmacol*. 2017. № 25(6). P. 653–663. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10787-017-0361-0>.
61. Urbi Z. A., Azmi N. S., Ming L. C. Concise Review of Extraction and Characterization of Chondroitin Sulphate from Fish and Fish Wastes for Pharmacological Application. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2022. № 44. P. 3905-3922.
62. Wallace J. L., Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015. № 14. P. 329–345. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd4433>

63. Yaksh T. L. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, antiinflammatory drugs and release of spinal prostglandin E2 is mediated by inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J. Neurosci.* 2011. № 15. P. 5847-5853.
64. Yi H. G., Chi M. H., Kim Y., Woo J. S., Park E. S. Formulation of a Extended Release Tablet Containing Dexibuprofen. *Arch. Pharm. Res.* 2008. Vol 31. № 12. P. 1637-1643.
65. Zanellato I., Bonarrigo I., Ravera M., Gabano E. The hexacarbonyldicobalt derivative of aspirin acts as a CO-releasing NSAID on malignant mesothelioma cells. *Metallomics.* 2013. № 5. P. 1604–1613. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3mt00117b>.
66. Zeng C., Wei J., Persson M.S.M. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br. J. Sports Med.* 2018 May. 52(10). 642-50. DOI: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
67. Zhou Y., Boudreau D., Freedman A. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U. S. population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2013. V. 23. № 1. P. 43–50. URL: <https://doi.org/10.1002/pds.3463> (дата звернення: 03.03.2024).
68. Zupanets I. A. , Shebeko S. K., Popov O. S., Shalamay A. S. Diclocor is superior to diclofenac sodium and quercetin in normalizing biochemical parameters in rats with collagen-induced osteoarthritis. *Inflammopharmacology.* 2016. № 24(1).P . 53–57. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0258-8>.
69. Gordon D., Dahi J. I., Miaskowski C. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society Quality of Care. *Arch. Intern. Med.* 2005. № 14 (165). P. 1574-1580.