

М. І. Голубов, З. С. Суворова

Лікарські форми нестероїдних протизапальних препаратів: проблеми та перспективи (огляд літератури)

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: лікарські засоби, нестероїдні протизапальні препарати, лікарські форми

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – 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 та ін.). Сьогодні НПЗП є одними з найчастіше використовуваних препаратів у світі [1, 2]. Однак їхнє тривале застосування пов'язане з широким спектром побічних ефектів, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, останнє стосується деяких селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) (рофекоксибу і вальдекоксибу) [3]. Поряд з оптимізацією фармакотерапії, з урахуванням особливостей фармакодинаміки та фармакокінетики, і токсичності, одним з методів підвищення співвідношення «користь/ризик» для пацієнта є створення нових лікарських форм препаратів [4]. Враховуючи, що пероральний шлях застосування є найрозповсюдженішим і найзручнішим для пацієнта, створення оральної форми пре-

парату є важливим, оскільки правильний дизайн і формулювання лікарської форми вимагає врахування фізичних, хімічних і біологічних характеристик усіх лікарських речовин і фармацевтичних інгредієнтів (допоміжних речовин), які будуть використані при виготовленні продукту. Лікарський засіб має бути стабільним, ефективним, приемним на смак, простим у застосуванні та добре переносимим, а фармацевтичні інгредієнти – сумісними. Фактори попереднього формулювання включають фізичні властивості, такі як розмір частинок, кристалічна структура, температура плавлення, розчинність, коефіцієнт розподілу, проникність мембрани, константи дисоціації та стабільність лікарського засобу [4]. Одночасно лікарська форма повинна врахувати фармакокінетичні особливості НПЗП та його небажані ефекти (зокрема ульцерогенну дію) [5]. Тому особливу увагу приділяють саме оральним лікарським формам даних препаратів.

Сучасний фармацевтичний ринок сьогодні 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. Зокрема, попередньо запрограмоване вивільнення пероральних препаратів, які доставляють препарат в очікуваний час, може бути корисним у хронотерапії ранніх патологій. Звичайний підхід до лікування таких захворювань полягає у введенні НПЗП 2–3 рази на день, що в деяких ситуаціях призводить до неефективної терапії та поганого дотримання режиму прийому препаратів пацієнтами. НПЗП можуть бути дуже ефективними, якщо їх застосовувати принаймні за 4–6 год до того, як біль досягне свого піку рано вранці. Рішення може полягати в тому, щоб розробити системи відтермінованої доставки ліків, які б дозволяли одне введення перед сном, а діяли рано вранці [6]. Таким чином, препарати з пролонгованим вивільненням діють довше, ніж препарати з негайним вивільненням, і тому корисні, коли потрібен тривалий терапевтичний ефект. Наприклад, диклофенак з пролонгованим вивільненням виявився таким самим ефективним, як і трамадол (опіоїд) при лікуванні болю за остеоартрозу колінного суглоба [7]. Препарати з пролонгованим вивільненням є кориснішими для лікування хронічних патологічних станів, коли необхідна тривала терапевтична дія [4].

Проте слід зазначити, що значна кількість НПЗП є погано розчинними, що суттєво обмежує підбір оптимальної лікарської форми для полегшення того чи іншого патологічного стану. Передові технології конструювання з відомих лікарських засобів нових форм препаратів поступово вирішують ці питання та збагачують арсенал ліків для терапії патологічних станів.

Прикладом застосування нових технологій щодо НПЗП 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 його оптимізації розробили нестандартну нову лікарську форму *Liqui-pellet*, що впливає з технології гранулювання та концепції технології *liquisolid*. Незважаючи на те, що рідкі гранули долають основну перешкоду в технології рідинних твердих речовин завдяки досягненню відмінних властивостей текучості з високим коефіцієнтом завантаження рідини, рецептура потребує оптимізації, щоб покращити швидкість вивільнення ліків. Рідкі гранули *напроксену*, що містять *Tween 80*, *Primojel*, *Avicel* та *Aerosil*, були екструдовані та сферонізовані. Тест на текучість підтвердив, що всі склади рідкого гранулювання мають відмінну та хорошу текучість (індекс Карра між 3,9–11,17 %), включаючи рідкі гранули з високим коефіцієнтом завантаження рідини 1,52, де 38 % загальної маси є співрозчинником. Це показує, що відносно високий коефіцієнт завантаження рідини може

бути досягнутий у рідких гранулах без шкоди для плинності, що є однією з ключових новинок.

Збільшення швидкості вивільнення лікарського засобу було пов'язано з помітно покращаним розпадом гранули на основі мікрочисталів; оптимізована рідина-пеллета ніби розривається на осколки в середовищі розчинення. 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 [9].

Ібупрофен також погано розчиняється у водних середовищах, тому швидкість розчинення з наявних на даний момент твердих лікарських форм є обмеженою. Це призводить до поганої біодоступності при високих дозах після перорального прийому, що збільшує ризик небажаних побічних ефектів. Погана розчинність є проблемою для розробки ін'єкційних лікарських форм. Через його погану проникність крізь шкіру важко отримати ефективну терапевтичну концентрацію препаратів місцевої дії [10]. Для ібупрофену розроблені дві форми пігулок, які швидко розпадаються у воді, утворюючи стабілізовану суспензію, або миттєво розсмоктуються в роті, щоб можна було їх проковтнути без води. Для приготування цих двох типів пігулок, що містять ібупрофен, покритий оболонкою, як модель високо-дозованого препарату використовувався метод прямого стиснення [11, 12].

Також нашу увагу привернув німесулід, один з НПЗП, про фармацевтичні аспекти якого відомо вкрай мало. Його погана розчинність у воді створює проблеми з біодоступністю

in vivo. Цю проблему можна подолати шляхом утворення комплексів з β -циклодекстрином, як повідомляють різні джерела літератури. Однак відсутність будь-яких даних *in vivo* щодо відносного всмоктування німесуліду з комплексу з β -циклодекстрином порівняно з такою зі звичайних препаратів робить застосування таких комплексів досить сумнівним і потребує додаткового вдосконалення методик. У літературі описано лише обмежену кількість методів аналізу (ВЕРХ, спектрофотометричні, спектрофлюориметричні) для визначення німесуліду та його метаболіту в зразках плазми/сечі або в лікарських формах [6].

Важливі й фізичні характеристики препаратів (твердість, крихкість, товщина тощо). За умов впливу на параметр ущільнення валками (швидкості шнека) змінюються властивості пластівців, гранул і пігулок. Дослідження [14, 15] були проведені на 6 рецептурах ібупрофену, який готували шляхом зміни частоти обертання шнека (6–7, 10–11, 14–15, 18–19, 23–24, 27–28 об./хв) роликового ущільнювача, у результаті чого були отримані пластівці препарату різної твердості; також визначали текучість (об'ємну щільність, щільність при натисканні) гранул і, нарешті, такі властивості пігулки, як твердість, товщина, крихкість, що дозволило покращити терапевтичну ефективність препарату.

Інколи на розчинність і біодоступність НПЗП 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. Для оцінки твердотільної

фізичної структури отриманих твердих дисперсій використовували диференційну скануючу калориметрію, рентгенівську дифрактометрію, інфрачервону спектроскопію з перетворенням Фур'є та скануючу електронну мікроскопію. Зафіксовано вищі показники розчинення твердих дисперсій *in vitro* порівняно з їхніми відповідними фізичними сумішами та чистим препаратом. 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 [16].

Приготування пігулок завжди супроводжується великою кількістю допоміжних речовин для надання форми на відміну від капсул. Порівнювали порошкоподібну самоемальговану (SEDDS) форму мелоксикаму та його біодоступність за перорального прийому з комерційними таблетками Mobic®. Рецептuru SEDDS була реалізована шляхом утворення солі мелоксикаму *in situ* у суміші ліпідних наповнювачів та водного розчину трис (гідроксиметил) амінометану. Розчинення мелоксикаму з порошкоподібного SEDDS було > 90 % проти < 12 % для порошкоподібного мелоксикаму та < 80 % для комерційних пігулок. Стабільність порошкоподібних композицій після зберігання в желатинових і НРМС капсулах також оцінювали для вивчення ефекту міграції води з наповнювача в оболонки капсул. Капсули пом'якшилися різною мірою залежно від матеріалу наповнювача, а капсули НРМС демонстрували більшу стійкість до міграції води. Біодоступність композицій при пероральному прийомі оцінювали в собак породи Бігль. Порошкова

форма мелоксикаму SEDDS показала збільшення AUC у 1,3 разу порівняно з комерційними пігулками Mobic® [17].

Ще одним з прикладів капсул є поверхневі тверді дисперсії целекоксибу, які готували за різними методами з використанням різних співвідношень лікарського засобу та носіїв. Інфрачервона спектроскопія та диференціальна скануюча калориметрія не показали суттєвих змін у твердому стані целекоксибу в поверхневих твердих дисперсіях і фізичних сумішах целекоксибу та носіїв. Поверхневі тверді дисперсії продемонстрували кращі профілі розчинення та більшу протизапальну активність у моделі набряку лапи щура. Збільшення швидкості розчинення та подальше посилення протизапального ефекту целекоксибу в щурів пояснювали зменшенням розміру часток целекоксибу, що осідають на поверхні носія, та підвищеною змочуваністю частинок препарату, викликаною носієм. Покращані характеристики розчинення зберігалися в разі пресування в таблетки [18].

Також були розроблені й охарактеризовані гранули альгінату кальцію, що містять целекоксиб, розчинений у фазі самоемальгування, з метою забезпечення контролю місця вивільнення препарату. Оцінено вплив різних змінних (концентрації зшиваючого агента, часу затвердіння та кількості завантаженого препарату) на фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості. Препарат був здатен зменшити вивільнення ліків при низькому рН і гарантували повне вивільнення ліків при рН у кишечнику. Зокрема, у разі рН 7,4 був очевидний вплив концентрації зшиваючого агента: швидкість і ступінь вивільнення целекоксибу значно зменшувалися зі збільшенням концентрації

зшиваючого агента. Отже, у разі 15 хв часу затвердіння в розчині 100 ммоль/л CaCl_2 і високого завантаження лікарським засобом можна отримати багатокомпонентні системи, що характеризуються хорошою механічною стійкістю, мізерним набуханням і вивільненням у кислому середовищі та хорошим показником доступності ліків у кишківнику [19].

Диклофенак з моменту свого впровадження в 1973 році має великий арсенал різних лікарських засобів і 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 були пов'язані з швидким всмоктуванням і швидким початком анагетичної дії. До таких форм належать таблетки з негайним 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. Натепер фармацевтична технологія була використана для модифікації фармакокінетичних властивостей диклофенаку, що призвело до

створення нових лікарських засобів з покращеною клінічною користю [11].

У сучасному арсеналі форм лікарських препаратів важливу роль відіграють ін'єкційні форми завдяки лише їм притаманним специфічним властивостям. Вони 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 НПЗП 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 [20]. Наприклад, у дельтоподібний м'яз можна вводити лише невеликі об'єми лікарського препарату (від 2 мл до 1 мл і менше) [21, 22].

Серед відомих НПЗП особливу увагу привертає ін'єкційна форма диклофенаку як приклад 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 внутрішньом'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 [20, 24, 25]. Багато ін'єкційних препаратів диклофенаку містять відносно велику кількість (18–40 %) пропіленгліколю, що, як відомо, є подразником. У Extra Pharmacopoeia 28 видання щодо допоміжних речовин повідомляється, що водний розчин 2 % пропіленгліколю в ізоосмотичній сироватці викликає 100 % гемоліз еритроцитів через 45 хв. Тому виробники препаратів роблять спробу усунути пропіленгліколь з рецептури, щоб звести до мінімуму біль у місці ін'єкцій. Наводиться спосіб отримання ін'єкційної фармацевтичної або ветеринарної композиції, що містить диклофенак і стабілізатор 2-гідроксипропілбетациклодекстрин, а пропіленгліколь, що використовується як стабілізатор, виключений зі складу лікарської форми [20, 26]. Також наводиться опис ін'єкційних препаратів, що містять розчинні у воді солі заміщених фенільних похідних оцтової кислоти (диклофенак є однією з таких сполук) у концентрації від 0,5 до 5 %.

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 [27]. Цю проблему для диклофенаку вдалося вирішити за рахунок таких сорозчинників/солюбілізаторів, як 4–85 % об/об (об'ємних) одноатомного спирту, або 27–90 об/об багатоатомного спирту, чи 18–90 об/об тетрагідрофурфурилполіетиленгліколю (глікофуrol), що в поєднанні з водою дозволяє отримати ін'єкційні препарати, які містять від 75 до 100 мг солей в 1 мл ін'єкційного розчину зі зниженням концентрацій окремих компонентів розчинників. Для парентерального препарату, що містить 7,5 % диклофенаку натрію, 25 % глікофуrolу, 3 % бензилового спирту, процес одержання відбувається в середовищі інертного газу шляхом суспендування диклофенаку натрію в суміші необхідних кількостей глікофуrolу та бензилового спирту. Стерильну воду додають при постійному перемішуванні з подальшим додаванням фосфатного буфера та антиоксиданту бісульфіту натрію, доводять рН до 8–9, використовуючи гідроксид натрію. Розчин розбавляють стерильною водою до досягнення концентрації 75 мг в 1 мл. Такий ін'єкційний розчин диклофенаку може вводиться внутрішньом'язово, повільно внутрішньовенно та забезпечує менший біль у місці ін'єкції [28].

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 вводиться 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 мольне 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 [29].

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 [30].

Мелоксикам, інгібітор ЦОГ-2, як і всі НПЗП важко розчиняється у водному середовищі, що є проблемою для створення лікарської форми роз-

чину 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 глікофуrol, про який шла мова вище. 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 [31].

Висновок

Таким чином, загальні дані, що наведені в огляді щодо отримання лікарських форм найрозповсюдженіших НПЗП, зводяться до необхідності раціонального застосування допоміжних речовин: одного або більше співрозчинників/солюбілізаторів, антиоксидантів, консервантів, буферних речовин, лужних сполук, стабілізаторів та доведення рН розчинів до певного значення. Також наводиться рекомендація щодо невикористання поверхнево-активних речовин та мінімізації кількості співрозчинників з метою виключення будь-яких побічних ефектів.

1. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001. V. 120. P. 594–606.
2. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. Am. J. Ther.* 2000. V. 7. P. 115–121.
3. Conaghan P. G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol. Int.* 2012. V. 32. P. 1491–1502.
4. Allen L. V. Dosage form design and development. *Clinical Therapeutics*. 2008. V. 30 (11). P. 2102–2111.
5. 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.
6. Auriemma G., Cerciello A., Aquino R. P. NSAIDs: design and development of innovative oral delivery systems. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. InTech. 2017. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68240>.
7. Артроз колінного суглоба. Електронний ресурс. URL: <https://wua.bono.odessa.ua/articles/artroz-kolinnogo-sugloba-statti-intramed.html>.
8. Gamst O. N. Oral naproxen formulations. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1989. V. 24 (163). P. 44–47. <https://doi.org/10.3109/00365528909091174>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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.
12. Schiermeier S., Schmidt P. C. Fast dispersible ibuprofen tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2002. V. 15 (3). P. 295–305. [https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(02\)00011-8](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(02)00011-8).
13. Singla A. K., Chawla M., Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000. V. 52 (5). P. 467–86. <https://doi.org/10.1211/0022357001774255>.
14. Formulation and evaluation of ibuprofen gastro-retentive floating tablets. S. C. Shaikh, D. Sanap, D. V. Bhusari et al. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. 2018. V. 3. (4). P. 20–25. <https://doi.org/10.22270/ujpr.v3i4.178>.
15. Formulation and evaluation the oral tablets ibuprofen. R. Margret Chandira, Debjit Bhowmik, Rahul Yadav et al. *Pharma Innovation*. 2012. V. 1 (9). P. 32–43.
16. 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.
17. Powdered self-emulsified lipid formulations of meloxicam as solid dosage forms for oral administration. V. Agarwal, A. Alayoubi, A. Siddiqui, S. Nazzal. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2013. V. 39 (11). P. 1681–1689.
18. Dixit R. P., Nagarsenkerl M. S. *In vitro* and *in vivo* advantage of celecoxib surface solid dispersion and dosage form development. *Indian J. Pharm. Sci.* 2007. V. 69 (3). P. 370–377. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.34545>.
19. Calcium alginate multi-unit oral dosage form for delayed release of celecoxib. L. Segale, P. Mannina, L. Giovannelli, F. Pattarino. *Journal of drug delivery science and technology*. 2015. V. 26. P. 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.02.001>.
20. Pat. CN101244278 A, China, A61K 47/48, A61K 31/196, A61K 47/40, A61P 29/00, A61P 19/00. Preparation for injection of diclofenac sodium capable of being used for intravenous injection and preparation thereof / 路洪书; Beijing Fukangren Bio Pharm Tech Co Ltd. 200810101867.0; 2006.01; 2008.08, № 3. 13 p.
21. Covington Tina P., Trattler Maria R. Learn how to zero in on the safest site for intramuscular injection. *Nursing*. 1997. V. 27 (1). P. 62–63.
22. Benner P. Excellence and power in clinical nursing practice. *Applied nursing research*. 2002. V. 16 (2). P. 149–162.
23. Диклофенак. Інструкція МОЗ для медичного застосування лікарського засобу. Електронний ресурс. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=34754>.
24. Svendsen O., Blom L. Intramuscular injections and muscle damage: effects of concentration, volume, injection speed and vehicle. *Arch. Toxicol. Suppl.* 1984. V. 7. P. 472–475. https://doi.org/10.1007/978-3-642-69132-4_96.
25. Bloom V. Martindale: The Extra Pharmacopoeia: 28th edn. *J. R. Soc. Med.* 1983. V. 76 (7). P. 625.

-
-
26. European patent application. 0658347 A3, (ZA, MY, AT), A61K 47/48, A61K 31/195. Pharmaceutical composition, containing diclofenac and 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. M. D. Bodley, L. J. Penkler, L. Ann Glintenkamp, Oudtshoorn M. Coenraa Van; Farmarc Nederland BV. 94308690.0; 02.12.93; 21.06.95. 3 p.
 27. Pat. US3558690A, (US), C07C255/00. Substituted derivatives of 2-anilinophenyl acetic acids and a process of preparation. Alfred Sallmann Bottmingen, Rudolf Pfister Basel, Switzerland. Patent dated Jan. 26, 1971. Disclaimer filed Oct. 22, 1984, by the assignee, Gelgy Chemical Corp.
 28. Pat. EA013616B1, (2006: KR, WO, PT, ES, CA, AU, MX, AP, JP, PL, US, CN, EP, DK, NZ, UA, EA, BR, 2007: ZA, IL, 2009: AU), A61K9/08. Injectable preparations of dichlofenic and its pharmaceutically acceptable salts. K. P. Пател, М. Р. Пател; Application filed by Тройка Фармасьютикалз Лтд. 2006.01.30; 2010.06.30. 7 p.
 29. Pat. CN 101889997 B, (CN), A61K 31/192, A61K 47/18, A61K9/08, A61P 29/00. Ibuprofen-containing medicinal composition for injection /郭艳丽, 樊根遥, 田建宣, 郭永斌, 赵婧, 孙立亚, 孙煦文, 高晶, 康丽霞, 闫锦凤: BEIJING TIANXINYUAN PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO LTD, Jilin Jin Sheng Pharmaceutical Co Ltd. 201010235300/X; 2010.07; 2012.10. 6 p.
 30. Бупірол. Інструкція МОЗ для медичного застосування лікарського засобу. Електронний ресурс. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=51528>.
 31. Мелоксикам. Інструкція МОЗ для медичного застосування лікарського засобу. Електронний ресурс. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=41660>.

М. І. Голубов, З. С. Суворова

Лікарські форми нестероїдних протизапальних препаратів: проблеми та перспективи (огляд літератури)

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одними з найчастіше використовуваних ліків у світі. Одним з методів підвищення співвідношення «користь/ризик» для пацієнта є створення лікарських форм препаратів, що враховують особливості їхньої фармакодинаміки, фармакокінетики та токсичності.

В огляді літератури розглянуто відомості про НПЗП і різні підходи до створення пероральних лікарських форм з модифікованим вивільненням НПЗП. Наведено підходи до розробки ін'єкційних лікарських форм, враховуючи помірну/погану розчинність препаратів даної фармакологічної групи. Розглянуто біологічно сумісні полімери синтетичного та природного походження, що застосовуються як допоміжні речовини для створення лікарських форм НПЗП.

Обговорено різні методи, що використовуються для одержання гранульованих, таблетованих, капсульних та інших лікарських форм НПЗП.

Ключові слова: лікарські засоби, нестероїдні протизапальні препарати, лікарські форми

М. І. Golubov, Z. S. Suvorova

Drug dosage forms of non-steroid anti-inflammatory agents: problems and prospects (literature review)

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are most commonly used in clinical practice. One of the methods of increasing the «benefit/risk» ratio for the patients is creation special drugs dosage forms that take into account its pharmacodynamics, pharmacokinetics and toxicity.

The literature review presents information about nonsteroidal anti-inflammatory drugs and various approaches to creating oral dosage forms with modified release of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Approaches to development injection forms are also presented, taking into account the moderate/poor solubility of active pharmaceutical ingredients of this pharmacological group. Biologically compatible polymers of synthetic and natural origin used as drug excipients are considered. Various methods used to obtain granular, tablet, capsule and other dosage forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs are discussed. The characteristics of ready-made microparticles with non-steroidal anti-inflammatory agents encapsulated in them are given.

Key words: drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, drug dosage forms

Надійшла: 14 березня 2023 р.

Прийнята до друку: 26 квітня 2023 р.

Контактна особа: Суворова Зінаїда Сергіївна, молодший науковий співробітник, відділ медичної хімії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057.
Тел.: + 38 0 44 456 94 18.