



УДК: 615.015.11+615.276

MODERN RESEARCH OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY AGENTS**СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ****Rushchak N.I. / Рушчак Н.І.***s.farm .s., as.prof. / к.фарм.н., доц.*

ORCID: 0000-0003-1050-2613.

Sikoryn U.B. / Сікорин У.Б.*s.farm .s., as.prof. / к.фарм.н., доц.*

ORCID: 0000-0001-5492-2025.

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Halyska, 2, 56000,**Івано-Франківський національний медичний університет,**м. Івано-Франківськ, Галицька, 2, 56000.*

Анотація. Стаття розкриває сучасні аспекти вивчення нестероїдних протизапальних засобів враховуючи неспецифічність дії та різноманітну хімічну структуру. У зв'язку з цим пошук ефективних ліків з низькою токсичністю та протизапальною активністю залишається актуальним питанням фармації. В статті проведено дослідження лікарських засобів з групи НПЗП, встановлення їх залежності хімічної структури - фармакологічної дії. Для хімічного аналізу обрано лікарські форми промислового виробництва, що містили НПЗП: індометацин, кислоту ацетилсалицилову, анальгін. Якісний та кількісний аналіз діючих речовин з групи нестероїдних протизапальних проводили сучасними хімічними та фізико-хімічними методами.

Ключові слова: лікарські засоби, нестероїдні протизапальні препарати, хімічна структура, індометацин, кислота ацетилсалицилова, анальгін, спектрофотометрія.

Вступ.

Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, біля 20% населення приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Вони з успіхом використовуються при широкому колі патологічних станів і здатні впливати на запалення, виникнення й проведення больового сигналу та інші процеси. Однак найбільше значення НПЗП мають для лікування запальних і дегенеративних захворювань суглобів та ін. Найчастіше їх призначають при таких захворюваннях, як системні склеродермія, панікуліт, рецидивуючий поліхондрит, остеоартроз, подагра, вузлувата еритема, артрити, тощо.

На фармацевтичному ринку України представлений широкий асортимент нестероїдних протизапальних засобів, який забезпечує потреби українських споживачів. Лідерами за об'ємом реалізації є НПЗП на основі німесуліді, ібупрофену, індометацину, диклофенаку, кетолораку, диклофенаку і кетопрофену. Актуальним є вивчення особливостей дослідження лікарських засобів з групи НПЗП, встановлення їх залежності хімічної структури - фармакологічної дії.

Основний текст.

Лікарські засоби з групи нестероїдних протизапальних - це група різних за хімічною структурою сполук, які володіють протизапальною, анальгезивною, жарознижувальною й антиагрегантною дією.

Для усіх нестероїдних протизапальних засобів характерна неспецифічність



дії, тобто препарати різних груп відрізняються посилом протизапальної дії. Сьогодні немає єдиної класифікації НПЗП, їх розподіляють: за хімічною структурою та тривалістю дії. У зв'язку з цим пошук ефективних ліків з низькою токсичністю та протизапальною активністю залишається актуальним питанням фармації [1].

Таблиця 1 – Класифікація нестероїдних протизапальних засобів

№ з/п	Хімічна класифікація	Представники
НПЗП із вираженою протизапальною активністю		
1	Похідні кислот	<p><i>Арилалканові кислоти:</i> Похідні арилоцтової кислоти (диклофенак натрію); Похідні гетерооцтової кислоти (кеторолак); Похідні індол-/інденоцтової кислоти (індометацин, суліндак, етодолак); Похідні арилпропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен, кетопрофен).</p> <p><i>Арилкарбонові кислоти:</i> Похідні саліцилової кислоти або саліцилати (кислота ацетилсаліцилова, дифлунісал); Похідні антранілової кислоти або фенамати (кислота мефенамова, кислота ніфлумова);</p> <p><i>Енолікові кислоти:</i> Похідні піразоліну (фенілбутазон, метамізол); Оксиками (піроксикам, мелоксикам).</p>
НПЗП зі слабкою протизапальною активністю		
2	Похідні різних груп та інші комбіновані препарати	Артротек (диклофенак + мізопростол); Амбене (фенілбутазон + дексаметазон); Аспіфат (кислота ацетилсаліцилова + сукральфат); Доларен (диклофенак + парацетамол); Німесулід, колхіцин, целекоксиб, набуметон.

Сучасний фармацевтичний ринок сьогодні потребує не тільки швидкодіючі лікарські форми, але й ліки з пролонгованим і відтермінованим вивільненням. Так, як останнім часом використовують різні технології для створення нових лікарських форм, тому пошук ефективних ліків з низькою токсичністю та протизапальною активністю залишається актуальним питанням фармації [1]. Нашу увагу привернули окремі групи НПЗП, які зустрічаються на фармацевтичному ринку:

- *похідні антранілової кислоти.* Мефенамова кислота володіє анальгетичною та жарознижуючою дією, протизапальний ефект не дуже високий. Велика перевага цього препарату є добра переносимість. Рекомендовано, використовувати при незначних запальних процесах. У малих дозах, мефенамова кислота здатна підвищувати процеси регенерації слизової оболонки порожнини рота [2];



- *похідні індолоцтової кислоти*. Представник цієї групи має виражену протизапальну активність. Індометацин характерний жарознижуючою та знеболуючою дією. Добову дозу, цього препарату призначають індивідуально, а також він має значні побічні дії. Тому широко не застосовується [3];

- *похідні піразолону*. Наприклад, протизапальні властивості у бутадіону більші ніж в ацетилсаліцилової кислоти. Високу ефективність бутадіон має при запальних захворювань венозної системи, але у зв'язку з вираженою побічною дією, застосовується рідко [4];

- *похідні пропіонової кислоти*. Ібупрофен є представником цієї групи. Характерно анальгезуюча та жарознижуюча дія. Доцільно призначати препарат при хронічному в'ялому перебігу запальних процесів з вираженим больовим синдромом. Наприклад, неревматичне запалення суглобів;

- *похідні фенілоцтової кислоти*. Диклофенак натрію є представником цієї групи. Він маючи чітко виражену протизапальну дію, не дає багато побічних ефектів, чим і відрізняється від інших груп НПЗП. Препарат входить до складу лікувальних мазей, його використовують у лікуванні пародонтиту [5];

- *похідні саліцилової кислоти*. Препарати виконують протизапальну, жарознижуюча та анальгезуючу дію. Найбільш сильнішу дію має ацетил саліцилова кислота, добова доза складає 2 - 4 г. Після того, як появилось безліч нових НПЗП, ацетилсаліцилова кислота використовується рідше. Також препаратам цієї групи, характерні такі дії як: антиагрегантна та жовчогінна дія [6].

Об'єктами для досліджень було обрано лікарські форми промислового виробництва, що містили НПЗП: індометацин, кислоту ацетилсаліцилову, анальгін.

Індометацин (Indometacinum, INDOMETACIN), [1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]оцтової кислоти: таблетки «Індометацин - Здоров'я» 1 таблетка містить 25 мг індометацину, допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид, лактоза, моногідрат, тальк. Виробник - Товариство з обмеженою відповідальністю Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Ацетилсаліцилова кислота (Acidum acetylsalicylicum) 2-(ацетокси) бензойна кислота: таблетки «Ацетилсаліцилова кислота-Дарниця» 1 таблетка містить ацетилсаліцилової кислоти 500 мг, допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, крохмаль картопляний. Виробник - ПрАТ "Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна.

Анальгін (метамізолу натрієва сіль) (Metamizolum natricum, METAMIZOLE SODIUM), [(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2, 3-дигідро-1Н-піразол-4-іл)-N-метиламіно] метансульфонату: таблетки «Анальгін-Дарниця» 1 таблетка містить метамізолу натрію (анальгіну) 500 мг, допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, крохмаль картопляний. Виробник - ПрАТ Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна.

Було опрацьовано методики хімічного аналізу лікарських форм, які вміщують НПЗП. Якісний аналіз діючих речовин з групи нестероїдних протизапальних проводили сучасними хімічними та фізико-хімічними



методами. Серед фізико-хімічних методів аналізу використовували методики (УФ- спектри поглинання).

Ідентифікація індометацину: реакція з 2М розчином натрію гідроксиду- виникало яскраво жовте забарвлення; вимірювали УФ-спектр розчину речовини при довжині хвилі 318 нм.

Ідентифікація кислоти ацетилсаліцилової: ультрафіолетові спектри поглинання випробуваного і стандартного розчинів в області довжин хвиль від 260 до 300 нм повинні мати максимум при одній і тій же довжині хвилі; наважку порошку розтертих таблеток, кип'ятили з 5 мл 10% розчину натрію гідроксиду протягом 3 хв, охолоджували і підкисляли 5 мл кислотою сірчаною розведеною 16% - утворився білий кристалічний осад, потім до осаду додавали 0,1 мл 3% розчину заліза (III) хлориду - з'явилося фіолетове забарвлення; наважку порошку розтертих таблеток, кислоти ацетилсаліцилової, поміщали в фарфорову чашку, додавали 0,5 мл кислоти сірчаної концентрованої, перемішували і прибавляли 0,1 мл води; аналізували за запахом оцтової кислоти. Потім додавали 0,1 мл формаліну - утворювалося рожеве забарвлення.

Ідентифікацію метамізолу натрієвої солі проводили: до 0,2 г порошку розтертих таблеток додавали 2 мл води, перемішували, додавали 1,5 мл розведеної кислоти сірчаної і 0,5 мл кальцію гіпохлориту – з'явилося голубе забарвлення, яке переходило у зелено – жовте; до 0,1 г порошку розтертих таблеток додавали 3 мл води, 2 мл розведеної кислоти хлористоводневої і нагрівали протягом 2 хв на водяній бані – відчувався запах сірчистого ангідриду. Після охолодження додавали розчин заліза хлориду окисного – через 2 хв з'являлося темно-червоне забарвлення.

Для кількісного визначення НПЗП використовували фізико-хімічний метод аналізу спектрофотометрію. ДФУ рекомендує використовувати метод стандарту, в основі якого порівнюють оптичну густину розчину аналізованого зразка з оптичною густиною розчину РСЗ лікарської речовини, в однакових умовах. Даний підхід дозволяє враховувати похибку розведення, вибір довжини хвилі, вплив температури та ін. Це виключає систематичну похибку, яка може бути спричинена умовами експерименту, а також призводить до отримання майже точних результатів аналізу.

Таблиця 2 - Значення концентрацій стандартних розчинів

Лікарська речовина (розчинник)	Концентрація		Довжина хвилі, нм
	початкового розчину, %	розчин, який спектрофотомет- рують, г/100 мл	
Індометацин	0,045	0,045±0,02	318
Кислота ацетилсаліцилова	0,020	0,002±0,02	365
Анальгін	0,040	0,004±0,01	250

Приготування робочих стандартних розчинів: наважку РСЗ відповідної речовини, вміщали у мірну колбу ємністю 100,00 мл, розчиняли у розчиннику та доводили даним розчинником до позначки, перемішуючи.



Методика кількісного визначення кислоти ацетилсаліцилової в таблетках. Точну наважку ретельно розтертої таблеткової маси 0,1 г поміщали у мірну колбу на 100,00 мл, доливали 20,00 мл спирту етилового 96%, перемішували, а потім доводили спиртом до позначки, фільтрували через відповідний фільтр. Отриманий розчин (2,00 мл) переносили у мірну колбу місткістю 100,00 мл, додавали 1 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, доводили етиловим спиртом до відповідної позначки, перемішували та вимірювали оптичну густину на фоні компенсаційного розчину, який не містив досліджуваної лікарської речовини. Паралельно проводили дослід з 2,00 мл розчину порівняння стандартного розчину. Оптичну густину розчину порівняння та досліджуваного розчину вимірювали при довжині хвилі 265 нм. Розрахунок кількісного вмісту діючої речовини проводили за формулою:

$$\omega = \frac{A \cdot p_{\text{заг}}}{A_0 \cdot p \cdot l \cdot 100} \cdot k, \quad (1)$$

де: A – оптична густина досліджуваного розчину;

$p_{\text{заг}}$ – середня маса лікарської форми;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

p – наважка лікарської форми, г або мл;

l – товщина шару, см;

k – розрахунковий коефіцієнт з урахуванням розведень та концентрації розчину порівняння.

Таблиця 3 - Результати кількісного визначення досліджуваних речовин

Лікарська форма (вміст діючої речовини/середня маса таблетки)	Наважка, г	Знайдено, г
Таблетки «Індометацин - Здоров'я» (25 мг / 0,025 г)	0,1	0,023
Таблетки «Ацетилсаліцилова кислота-Дарниця» (500 мг / 0,5 г)	0,1	0,498
Таблетки «Анальгін - Дарниця» (500 мг / 0,5 г)	0,1	0,496

Методика кількісного визначення індометацину в таблетках. Точну наважку розтертої таблетки 0,1 г поміщали у мірну колбу на 100,00 мл, додавали 50,00 мл спирту етилового 96%, перемішували, а потім доводили спиртом до позначки, перемішуючи, впродовж 2 хв та фільтрували через паперовий фільтр. 2,00 мл отриманого розчину поміщали у мірну колбу ємністю 100,00 мл, додавали 1 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, доводили відповідним розчинником до мітки, перемішували та вимірювали оптичну густину розчину. Відповідно паралельно досліджували 2,00 мл розчину порівняння. Оптичну густину розчину порівняння та досліджуваного розчину вимірювали при довжині хвилі 318 нм.

Методика кількісного визначення анальгін у таблетках. Наважку розтертої таблеткової маси 0,1 г переносять у мірну колбу на 100,00 мл, доводили етанолом до відповідної позначки, перемішуючи. Після цього розчин фільтрували через фільтр, через 5 хв вимірювали розчин, який не містив досліджуваної лікарської



речовини. Паралельно за таких умов проводили визначення досліду розчину порівняння анальгін.

Аналізуючи дані, можна зробити висновок, що отримані результати кількісного визначення досліджуваних лікарських речовин у складі лікарських форм є достатньо точними та статистично достовірними.

Висновки.

Виходячи із результатів досліджень можна зробити висновок щодо ефективності використання нестероїдних лікарських засобів. Проведений якісний аналіз лікарських форм, зокрема таблеток індометацину, кислоти ацетилсаліцилатної та анальгін, використовуючи сучасні фізико-хімічні методи аналізу (УФ-спектрометрію). Досліджено: таблетки кислоти ацетилсаліцилової, анальгін, індометацину 0,023 %, 0,498 %, 0,496 % відповідно. Розроблені методики є простими та швидкими у виконанні.

Література:

1. Стаття «Нестероїдні протизапальні препарати» ел. ресурсу «Фармацевтична енциклопедія».
Реж. доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1232/nesteroidni-protizapalni-preparati>
2. Нестероїдні протизапальні препарати в діагностиці і лікуванні суглобового синдрому // Мистецтво лікування. - 2011. - №3. - С. 11-16.
3. Дзяк Г. В. Нестероїдні протизапальні препарати / Г. В. Дзяк, А. П. Вікторов, Е. І. Гришина. - К., 1999. - 111 с.
4. Свінціцький А. С. Механізми терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів / А. С. Свінціцький // Практикуючий лікар. - 2012. - № 4. - С. 5-12.
5. Нестероїдні протизапальні препарати в діагностиці і лікуванні суглобового синдрому // Мистецтво лікування. - 2011. - №3. - С. 11-16.
6. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 3. — С. 549, 589.

Abstract. The article reveals modern aspects of the study of non-steroidal anti-inflammatory drugs, taking into account their non-specificity of action and different chemical structure. In this regard, the search for effective drugs with low toxicity and anti-inflammatory activity remains an urgent issue in pharmacy. In the article, a study of medicinal products from the NZ group was carried out, establishing their dependence on chemical structure and pharmacological action. For chemical analysis, industrially produced dosage forms containing refined petroleum products were selected: indomethacin, acetylsalicylic acid, analgin. Qualitative analysis of active substances from the group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs was carried out using modern chemical and physicochemical methods.

Key words: drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, chemical structure, indomethacin, acetylsalicylic acid, analgin, spectrophotometry.