

УДК 615.4

КЕТОПРОФЕН: ПРИМЕНЕНИЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

А.В. Беляцкая^{1*}, И.И. Краснюк (мл.)¹, И.И. Краснюк¹, Т.Е. Мачикина¹,
Ю.А. Коростелева¹, О.И. Степанова¹, И.М. Кашликова¹, Ю.В. Сквепень²,
А.Н. Воробьев³

Резюме. Кетопрофен – действующее вещество, не утратившее актуальности в современной медицине и фармации. В статье приведены аспекты его применения. Рассмотрены перспективы создания новых лекарственных форм, содержащих кетопрофен. Описана возможность создания быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии кетопрофена.

Ключевые слова: кетопрофен, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), твердые дисперсии, растворимость.

KETOPROFEN: APPLICATION AND DOSAGE FORMS

A.V. Belyatskaya^{1*}, I.I. Krasnyuk (jr.)¹, I.I. Krasnyuk¹, T.E. Machikina¹, Yu.A. Korosteleva¹, O.I. Stepanova¹, I.M. Kashlikova¹,
Y.V. Skovpen², A.N. Vorob'yov³

Abstract. Ketoprofen is a medicinal substance that has not lost its relevance in modern medicine and pharmacy. The article describes the aspects of its application. The prospects of creating new dosage forms containing ketoprofen are considered. The possibility of creating effervescent dosage forms containing solid dispersions of ketoprofen is described.

Keywords: ketoprofen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), solid dispersion, the solubility.

1 – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

2 – Rancho BioSciences, USA, 16955 Via Del Campo Suite 220, San Diego CA 92127

3 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

2 – Rancho BioSciences, 6955 Via Del Campo Suite 220, San Diego CA 92127, USA

3 – Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: av.beliatskaya@mail.ru
Тел.: 8 (495) 691 00 73

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) на протяжении многих лет остаются наиболее популярными в клинических рекомендациях и протоколах ведения пациентов с болью во всех странах, а сама группа препаратов – самой назначаемой в клинической практике [1].

Кетопрофен – широко применяемый в современной медицинской терапии представитель группы НПВС, обладающий высокой анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей активностью [2, 3].

Впервые кетопрофен был синтезирован в 1967 году в лаборатории французской фармацевтической компании Rhône-Poulenc, в 1999 году объединенной с Hoechst AG для создания компании Aventis, а с 2015 года являющейся частью Sanofi. В 1971 году его признали «молекулой года», а начиная с 1973 года стали активно внедрять в клиническую практику во Франции и Вели-

кобритании. В настоящее время кетопрофен широко применяется более чем в 80 странах мира, в том числе и в России [4, 5].

По химической структуре кетопрофен (2RS)-2-(3-бензоилфенил)пропановая кислота является производным арилпропионовой кислоты, обладающей сильными кислотными свойствами (pK=3-5), а также высокой липофильностью, обуславливающей легкость проникновения лекарственного средства через гематоэнцефалический барьер [3]. В молекуле кетопрофена карбоксильная и бензольная группы по отношению к бензольному кольцу находятся в анти-положении [7].

Кетопрофен представляет собой рацемическую смесь энантиомеров, в которой фармакологическая активность связана с S-энантиомером; у R-изомера способность ингибировать циклооксигеназу намного ниже [2]. По физическим свойствам кетопрофен – белый или почти белый порошок, без запаха, негигроскопичен; легко растворим в спирте, хлороформе, ацетоне, эфи-

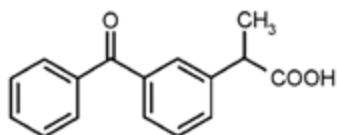


Рисунок 1. Кетопрофен (Ketoprofenum) $C_{16}H_{14}O_3$, М. м. 254,28 г/моль [6]

ре, бензоле и сильных щелочах, но практически нерастворим в воде, что в некоторой степени ограничивает возможности его применения в фармацевтической технологии. Температура плавления субстанции находится в интервале от 94 °С до 97 °С. Хранят кетопрофен в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Для определения подлинности используется ИК-спектроскопия и УФ-спектрофотометрия (максимум поглощения при 258 нм) [8, 9].

В медицине также используется лизиновая соль кетопрофена (ЛСК), представляющая собой (2R,S)-2-(3-бензоилфенил)пропановую кислоту в виде соли с L-лизином, с молекулярной массой 400,47. Солификация кетопрофена лизиновой аминокислотой позволяет улучшить фармакологические характеристики молекулы. ЛСК обладает большей растворимостью, чем кетопрофен, что способствует ускоренной и более полной абсорбции активного вещества [1, 2].

Механизм действия кетопрофена и ЛСК связан с неселективным ингибированием активности двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что нарушает образование простагландинов E_2 и I_2 из арахидоновой кислоты, путем синтеза нестабильных циклических эндопероксидов [2, 10, 11].

Простагландины являются медиаторами воспаления, повышают чувствительность болевых рецепторов к гистамину и брадикинину, а также стимулируют процессы терморегуляции в гипоталамусе, тем самым повышая температуру тела [10].

Выраженное анальгезирующее действие кетопрофена и ЛСК осуществляется двумя механизмами: периферическим (опосредованно, через подавление синтеза простагландинов) и центральным (обусловленным ингибированием синтеза простагландинов в центральной и периферической нервной системе, а также действием на биологическую активность других нейротропных субстанций, играющих ключевую роль в высвобождении медиаторов боли в спинном мозге [6, 12].

Кроме того, соединения кетопрофена обладают антибрадикининовой активностью, стабилизируют лизосомальные мембраны и задерживают высвобождение из них ферментов, способствующих разрушению тканей при хроническом воспалении. Подавляют агрегацию тромбоцитов, снижают выде-

ление цитокинов и тормозят активность нейтрофилов [7, 11].

До 99% кетопрофена связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Кетопрофен легко проникает через гистогематические барьеры и распределяется в тканях и органах, а также в синовиальной жидкости и соединительной ткани. Хотя концентрация кетопрофена в синовиальной жидкости несколько ниже, чем в плазме, она более стабильна (сохраняется до 30 часов). Кетопрофен в основном метаболизируется в печени, где он подвергается глюкуронизации с образованием сложных эфиров с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения составляет 6,5 часов. Метаболиты выводятся в основном с мочой (до 76% в течение 24 часов). С калом выводится менее 1%. Препарат практически не накапливается в организме [1].

Кетопрофен нашел широкое системное применение при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (артроз, остеохондроз, ревматоидный артрит) [13], купировании болевого синдрома в посттравматический и послеоперационный период, при ишиалгии, радикулите и почечных коликах, а также часто используется в гинекологической, стоматологической и онкологической практике [11, 14]. Как наружное средство кетопрофен используется при болезненных воспалительных поражениях кожи и суставов, при спортивных травмах сухожилий, связок и мышц [3, 15]. В виде растворов кетопрофен используется в стоматологии при симптоматическом лечении воспалительных процессов полости рта, глотки и гортани [14].

В то же время кетопрофен не рекомендован людям, страдающим обостренной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенным колитом, пептической язвой, печеночной и почечной недостаточностью, гемофилией и болезнью Крона. Дерматологическое применение не рекомендовано при экземах, нарушениях целостности кожи или при наличии на болезненном участке инфицированной ссадины [9].

Исследование, посвященное сравнению эффективности перорального введения кетопрофена с действием ибупрофена и диклофенака, проведенное в ревматологическом отделении университетской больницы им. L. Sacco (Милан, Италия), показало, что эффективность перорального введения кетопрофена для облегчения умеренно сильной боли и улучшения функционального состояния и общего состояния была значительно выше, чем эффективность ибупрофена и диклофенака [16].

В ходе сравнительного исследования эффективности ненаркотических анальгетиков (метамизол натрия) и НПВС (ЛСК, диклофенак натрия, кеторолак и

лорноксикам) в лечении болевого синдрома в условиях скоромощного этапа оказания медицинской помощи оценивалась обезболивающая эффективность и безопасность при скелетно-мышечной посттравматической боли и почечной колике. Высокую эффективность вне зависимости от генеза болевого синдрома продемонстрировали ЛСК, лорноксикам и кеторолак. Однако, по мнению автора, наибольшим анальгетическим потенциалом по сравнению с метамизолом натрия обладает именно ЛСК [1].

На данный момент в Российской Федерации зарегистрированы 8 наименований фармацевтической субстанции кетопрофен. Из них 4 производятся в Китае на предприятиях «Хуанши Шиксинь Фармасьютикал Ко., Лтд.», «Жеджианг Джиужоу Фармасьютикал Ко., Лтд.», «Хубей Сюнда Фармасьютикал Ко., Лтд.», «Сучжоу Чжицзюнь Ваньцин Фармасьютикал Ко., Лтд.». Две субстанции кетопрофена производятся в Германии («Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ», «Вируд ГмбХ»), а также по одной субстанции – в Италии и в России («Симс Сочета Италия Медичинали Скандиччи С.Р.Л.» и ОАО «Синтез» соответственно) [17].

На данный момент на российском фармацевтическом рынке широко представлен ассортимент различных лекарственных форм (ЛФ) кетопрофена: раствор для внутривенного и внутримышечного введения, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения – для парентерального введения; суппозитории ректальные, гели, кремы и аэрозоли – для наружного применения; капсулы и таблетки – для внутреннего применения [6, 9, 12, 17]. В РФ зарегистрированы более 15 торговых наименований препаратов кетопрофена: «Аркетал Ромфарм», «Артрум», «Быструмгель», «Быструмкапс», «Валусал», «Кетонал», «Кетонал Дуо», «Кетопрофен», «Кетопрофен Врамед», «Кетопрофен МВ», «Кетопрофен органика», «Кетопрофен-Эском», «Фастум», «Феброфид», «Фламакс», «Фламакс Форте», «Флексен» – и 2 торговых наименования препаратов ЛСК – «Артрозилен» и «ОКИ». Лизиновая соль кетопрофена является действующим веществом (ДВ) лекарственных препаратов (ЛП), выпускаемых в виде следующих ЛФ: гранулы для приготовления раствора для внутреннего применения, раствор для местного применения, аэрозоль, гель, суппозитории ректальные, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Большая часть ЛП кетопрофена выпускаются предприятиями, расположенными на территории РФ: ООО «Озон», ОАО «Биохимик», ООО «Атолл», ЗАО «Вертекс», ООО «Эллара», ЗАО «ФП «Оболенское», «Лабораториос Лесви С.Л.», ОАО «Органика», ЗАО «ФармФирма «Сотекс», ЗАО «Фармпроект», ОАО «Биосинтез», ЗАО «Вертекс», ОАО «Татхимфармпрепараты», ОАО «Синтез», ОАО «НПК «Эском», ОАО «Акрихин ХФК», ЗАО «Биоком».

Импортные препараты кетопрофена производятся в Казахстане (АО «Химфарм»), Республике Беларусь (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»), Латвии (АО «Гриндекс»), Болгарии («Ветпром АД», АО «Софарма»), Румынии («К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.»), Словении («Лек д.д.», «Салютас Фарма ГмбХ»), Польше («Медана фарма ТЕРПОЛЬ Груп»), Македонии («Реплек фарм»), Италии («А. Менарини Мэнюфекчеринг Лоджистикс энд Сервисиз С.р.Л.», «Италфармако С.п.А.»), Германии («А. Менарини Мэнюфекчеринг Лоджистикс энд Сервисиз С.р.Л.» и др. [9, 17]. Препараты ЛСК импортируются в РФ из Италии («Домре фармасьютик», «Институт де Ангели С.р.Л.», «Абиоген фарма» и др).

На современном Российском фармацевтическом рынке присутствуют различные ЛФ кетопрофена для внутреннего и наружного применения. Парентеральные ЛФ представлены раствором для внутривенного и внутримышечного введения с дозировкой 50 мг/1 мл в ампулах по 2 мл (N. 5, 10, 25 или 50) и лиофилизатом для приготовления раствора для внутримышечного введения с дозировкой 100 мг в ампуле (N. 6 в комплекте с растворителем). Выпускаются ЛФ кетопрофена для внутреннего применения, такие как: таблетки, 100 мг (N. 20); таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг (N. 20, 30, 50); таблетки пролонгированного действия, 150 мг (N. 10, 20, 30); таблетки с модифицированным высвобождением, 150 мг (N. 20); капсулы, 50 мг (N. 20, 25, 30 и 50); капсулы с модифицированным высвобождением, 150 мг (N. 20, 30); капсулы пролонгированного действия, 200 мг (N. 20). Широко представлены ЛФ кетопрофена для наружного применения: суппозитории ректальные, 100 мг (N. 5, 10 и 12); гель для наружного применения 2,5% [тубы по 30, 40, 50 и 100 г; контейнер полипропиленовый, 100 г, с дозирующим устройством (диспенсером)]; 5% гель и крем в тубах по 30 и 50 г [6, 9, 12].

ЛСК выпускается в следующих ЛФ: раствор для внутривенного и внутримышечного введения с дозировкой 80 мг/1 мл в ампулах по 2 мл (N. 6); капсулы, 320 мг (N. 10); гранулы для приготовления раствора для приема внутрь с дозировкой 80 мг/2 г (пакетики N. 12 или 20); раствор для местного применения, 16 мг/ 1 мл (флакон объемом 150 мл с мерным стаканчиком); аэрозоль для наружного применения 15% (баллон 25 г с насадкой-распылителем и защитным колпачком); суппозитории ректальные для взрослых с дозировкой 160 мг (N. 10) и с дозировкой 60 мг (N. 10) – для детей; гель для наружного применения 5% в тубах по 30 и 50 г [9, 12].

Сроки годности ЛП, содержащих в качестве ДВ кетопрофен, различаются в зависимости от фирмы-производителя и вида ЛФ: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения – 3 года; раствор для внутривенного и внутримышечного ве-

дения – от 3 до 5 лет; таблетки и капсулы – от 2 до 5 лет; суппозитории – от 3 до 5 лет; гели – от 2 до 5 лет; крем 5% – 5 лет. Препараты ЛСК имеют следующие сроки годности: раствор для внутривенного и внутримышечного введения – 2 года; капсулы – 3 года; гранулы для приготовления раствора для приема внутрь и раствор для местного применения и аэрозоль – 2 года; суппозитории – от 3 до 5 лет; гель – 3 года [6, 9, 12].

В РФ производят: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки пролонгированного действия; таблетки с модифицированным высвобождением; капсулы; суппозитории; гели 2,5% и 5%. Также вышеприведенные ЛФ импортируются в Россию из других стран. Например: раствор для внутривенного и внутримышечного введения (Казахстан, Болгария, Румыния, Словения); таблетки, покрытые оболочкой (Словения, Македония); таблетки пролонгированного действия (Словения); капсулы (Италия, Македония, Словения); суппозитории (Словения, Италия); гели (Республика Беларусь, Латвия, Болгария, Польша, Словения, Италия). Только зарубежными производителями представлены такие ЛФ кетопрофена, как лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения (Италия); капсулы с модифицированным высвобождением (Словения); капсулы пролонгированного действия (Словения, Польша); крем (Германия). Спрей кетопрофена в настоящее время не представлен на отечественном рынке, так как истек срок его государственной регистрации. Препараты ЛСК импортируются в РФ из Италии [9, 12].

Все ЛФ кетопрофена и его лизиновой соли для парентерального и перорального применения отпускаются из аптеки по рецепту врача, а ЛФ для наружного применения – без рецепта [6, 9].

Препараты кетопрофена применяют инъекционно, перорально, ректально и местно. Парентерально кетопрофен назначают (взрослым) внутримышечно по 100 мг 1–2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Препарат не следует вводить более 2–3 дней, в случае необходимости продолжения лечения рекомендуется далее применять другие ЛФ кетопрофена. В условиях стационара кетопрофен может быть введен внутривенно в виде инфузии (в качестве растворителя может быть использован физиологический раствор, раствор Рингера, раствор глюкозы). Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Таблетки кетопрофена, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, капсулы назначают по 1 таблетке/капсуле 2 раза в день. Таблетки и капсулы пролонгированного действия, таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением назначают по 1 таблетке 1 раз в день. Максимальная доза кетопрофена для

взрослых составляет 200 мг/сут. ЛФ для перорального приема должны проглатываться целиком во время или после еды, их необходимо запивать водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл).

Пероральные препараты кетопрофена можно сочетать с применением ректальных суппозиториях. Обычно назначают по 1 суппозиторию (100 мг) ректально 1–2 раза в день.

Мягкие ЛФ кетопрофена используются при симптоматической терапии болезненных и воспалительных процессов различного происхождения. Так, гели с концентрацией ДВ 2,5% и 5% наносят в небольшом количестве (3–5 см) тонким слоем на кожу воспаленного или болезненного участка тела 1–2 раза в сутки и осторожно втирают. Для 2,5% геля дозировка должна быть подобрана в соответствии с площадью пораженного участка: 5 см геля соответствуют 100 мг кетопрофена, 10 см – 200 мг кетопрофена. 5% гель взрослым и детям с 12 лет наносят в небольшом количестве (3–5 см) 2–3 раза в сутки тонким слоем, с последующим длительным и осторожным втиранием в воспаленные или болезненные участки тела. Детям с 6 до 12 лет наносят не более 1–2 см геля не чаще 2 раз в сутки. Продолжительность курса лечения не должна превышать 14 дней без консультации врача. 5% крем наносят в небольшом количестве (примерно 3–5 см) легкими втирающими движениями тонким слоем на кожу воспаленного или болезненного участка тела 2–3 раза в день. Продолжительность курса лечения без консультации врача не должна превышать 14 дней [9, 12, 18]. При накожных аппликациях происходит медленное постепенное трансдермальное всасывание кетопрофена, что обеспечивает поддержание его концентрации в воспаленных тканях в пределах терапевтического уровня в течение длительного времени. Кетопрофен хорошо проникает в синовиальную жидкость и соединительную ткань [19].

Несмотря на большую популярность среди врачей и населения, препараты кетопрофена имеют ряд побочных эффектов. Как и все НПВС, кетопрофен вызывает запор, диарею, тошноту, дисфункции печени, изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Это связано с угнетением синтеза простагландинов E_2 и I_2 , которые обладают гастропротекторным действием. Также из-за изменения фильтрации в почечных клубочках нарушаются функции почек. При наружном применении могут наблюдаться аллергические реакции в виде зуда, а также экземы и крапивницы [14, 20, 21]. ЛСК по сравнению с кетопрофеном реже вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ (благодаря тому, что обладает нейтральной величиной pH и, соответственно, оказывает меньшее раздражающее действие на слизистую желудка) [9, 12].

Необходимо отметить, что, несмотря на то что с момента синтеза кетопрофена прошло уже почти 50 лет, интерес к нему разработчиков новых ЛП по-прежнему велик [23]. Так, по данным Gita Chawla с соавторами, в период с 2004 по 2016 год было опубликовано более пятидесяти отчетов, касающихся химической модификации кетопрофена с целью уменьшения его ulcerогенных свойств, а также улучшения его растворимости и фармакодинамического профиля [24].

Возможность введения кетопрофена в новые ЛФ, повышение его растворимости, маскировка органолептических свойств являются предметом многочисленных исследований.

Отечественными учеными разработана и запатентована композиция, содержащая в качестве ДВ кетопрофен, а в качестве вспомогательных веществ – пропиленгликоль, воду, цетиловый спирт, полиэтиленоксид-1500 и глицерин. Композиция выполнена в виде мази и обеспечивает увеличение биодоступности кетопрофена и усиление его фармакологического действия [25]. Описано использование комплекса β -циклодекстрина с кетопрофеном с целью расширения терапевтического потенциала назначаемого лечения [26].

Ещё одно изобретение касается твердой ЛФ, состоящей из кетопрофена, смеси лактозы с поливинилпирролидоном двух типов – растворимым и нерастворимым, коллоидного диоксида кремния, стеариновой кислоты и/или ее соли, крахмала картофельного. Данный состав обеспечивает хорошую распадаемость и прочность таблеток, а также их быстрое растворение [27].

Группа ученых фирмы BASF предложила получение твердых, вспененных ЛП, содержащих различные НПВС (в частности кетопрофен) и термопластичный полимер, представляющий собой гомополимер или сополимер N-винилпирролидона. Полученные вспененные препараты быстро растворяются за счет равномерно диспергированного в полимерной матрице ЛВ и обеспечивают, таким образом, его быстрое выделение [28].

Описано получение быстрорастворимых фармацевтических композиций в виде пероральных лиофилизатов (пероральных распадающихся таблеток), состоящих из матрицы (содержащей леван), несущей фармацевтически активный ингредиент (кетопрофен), которая быстро разрушается при контакте с водным раствором или со слюной [29].

Ещё одно изобретение описывает твердую ЛФ в виде распадающейся пероральной пленки, содержащей пищевой щелочной агент (выбранный из группы, включающей гидроксид натрия, гидроксид калия, гид-

роксид магния, гидроксид калия и их смеси); фармацевтически эффективное количество активного кетопрофена и по меньшей мере один водорастворимый пленкообразующий полимер. Заявленная композиция обеспечивает доставку эффективной дозы фармацевтически активного кетопрофена в ротовую полость без ощущения горького вкуса и без раздражения ротовой полости и слизистой оболочки гортани [30].

Однако низкая растворимость кетопрофена в воде ограничивает возможность введения его в такие быстрорастворимые ЛФ, как шипучие таблетки и гранулы.

Одним из эффективных приемов повышения растворимости и биодоступности лекарственных веществ считается метод получения твердых дисперсий (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ЛВ и носителя, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [31, 32].

Использование данного технологического приема позволяет получать ЛП с оптимальной терапевтической активностью путем оптимизации высвобождения ЛВ за счет повышения растворимости и скорости растворения (и, как следствие, снижение доз ЛВ и их побочных эффектов на организм) [33]. Метод является несложным в исполнении, экономичным и универсальным [34]. Описаны результаты применения данного метода ранее при получении твердых ЛФ других ДВ, таких как анестезин, стрептоцид, сульфадиметоксин, ампициллина тригидрат, рифампицин, синтомицин, эритромицин, фурацилин, фуросемид, индометацин, нимесулид, ибупрофен, парацетамол, эторикоксиб и т.д. [31, 34, 35].

В литературе отсутствует информация о получении и исследовании быстрорастворимых (шипучих) ЛФ на основе ТД с кетопрофеном.

На базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) проводятся исследования возможности повышения растворимости кетопрофена в воде методом ТД с использованием различных полимеров с последующим включением их в состав быстрорастворимых твердых ЛФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метода твердых дисперсий с целью повышения растворимости и разработка состава и технологии ЛФ с повышенной биодоступностью кетопрофена на основе его ТД, характеризующихся сниженными нежелательными эффектами на организм, является актуальной проблемой современной фармацевтической науки.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В. Наумов. Методологическое обоснование применения инъекционной формы лизиновой соли кетопрофена в терапии боли при оказании скорой медицинской помощи // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 32. С. 74–82.
2. П. Сарци-Путтини, Ф. Атцени, Л. Ланата и др. Боль и кетопрофен: какова его роль в клинической практике? // РМЖ. 2012. № 5. С. 259–264.
3. Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова. Место кетопрофена в клинической практике // Consilium Medicum. 2015. № 9. С. 133–138.
4. С.С. Вершинин, И.И. Хабибуллина, П.С. Коньшин и др. Синтез кетопрофена // Башкирский химический журнал. 2006. № 1. С. 74–77.
5. S. Rençber, S.Y. Karavana, M. Özyatici. Bioavailability File: KETOPROFEN // Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009. № 34. P. 203–216.
6. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2016. 1216 с.
7. В.Н. Леонова. Обоснование состава и стандартизация лекарственного препарата, содержащего кетопрофен и глюкозамина сульфат: дисс. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. – Пятигорск. 2009. 140 с.
8. European Pharmacopoeia. 8 th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2014. V. 2. P. 2569.
9. Регистр лекарственных средств России: РЛС. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения 13.04.2017).
10. Р. Н. Аляутдин. Фармакология. Ultra light: учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. 592 с.
11. Р.М. Балабанова, Н.В. Чичасова, Е.И. Шмидт. Имеет ли преимущества кетопрофена лизиновая соль в купировании боли при ревматических заболеваниях // Поликлиника. 2011. № 3. С. 128–131.
12. Vidal. Справочник лекарственных средств. URL: <https://www.vidal.ru> (дата обращения 13.04.2017).
13. И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, Ю.И. Кулинич и др. Кинетика растворения и биофармацевтические свойства лекарственных средств кетопрофена // Фармация. 2010. № 8. С. 22–25.
14. А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, Н.Н. Яхно. Клинические рекомендации. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 4–23.
15. В.Г. Барскова, А.Е. Ильина. Место локальной терапии в ревматологии. В фокусе – гель кетопрофен // Современная ревматология. 2008. № 3. С. 74–77.
16. P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, L. Lanata et al. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis // Clin Exp Rheumatol. 2013. № 31(5). P. 731–738.
17. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 13.04.2017).
18. S. Coaccioli. Ketoprofen 2.5% gel: a clinical overview // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2011. № 15. P. 943–949.
19. Патент РФ № 2238722. Фармацевтическая композиция с обезболивающим и противовоспалительным действием / Патентообладатель ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин». – № 2003118713/15; заявл. 25.06.03; опубл. 27.10.04.
20. О.В. Котова. Преимущества локальной терапии в противовоспалительной и обезболивающей терапии // Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 74–77.
21. V. Sardana, J. Burzynski, P. Zalzal. Safety and efficacy of topical ketoprofen in transfersome gel in knee osteoarthritis: A systematic review // Musculoskeletal Care. 2016. Oct 24.
22. I.E. Shohin, J.I. Kulinich, G.V. Ramenskaya et al. Evaluation of in vitro equivalence for drugs containing BCS class II compound ketorofen // Dissolution Technologies. 2011. Т. 18. № 1. С. 26–29.
23. I.E. Shohin, J.I. Kulinich, G.V. Ramenskaya et al. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: ketoprofen // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012. Т. 101. № 10. С. 3593–3603.
24. G. Chawla, C. Ranjan, A. Siddiqui et al. Chemical Modifications of Ketoprofen (NSAID) In Search Of Better Lead Compounds: A Review of Literature From 2004-2016 // Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry. 2017. V. 16.
25. Патент РФ № 2404760. Композиция – лекарственная форма нестероидного противовоспалительного средства кетопрофена для наружного применения / Е.Н. Вергейчик, О.Д. Губанов, Л.Б. Губанова. – Заявл. 07.04.09; опубл. 27.11.10. Бюл. № 33.
26. Патент РФ № 2464042. Клатратный комплекс β-циклодекстрина с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил(или циклогептил)-3-алкоксикарбониллиндола, способ его получения (варианты), фармацевти-ческая композиция и лекарственное средство / И.В. Воробьев, В.В. Хомиченко, В.К. Подгородниченко и др. – Заявл. 31.03.11; опубл. 20.10.12. Бюл. № 29.
27. Патент РФ № 2353352. Твердая лекарственная форма, обладающая противовоспалительной, анальгезирующей, жаропонижающей активностью, и способ её получения / Патентообладатель ЗАО «БИОКОМ». – № 2007143334/15; заявл. 23.11.20; опубл. 27.04.09. Бюл. № 12.
28. Патент РФ № 2200004. Твердые частично или полностью вспененные препараты активного начала / Й. Брайтенбах, Х. Баумгартль; патентообладатель «БАСФ Акциенгезелльшафт». – № 99107556/14; заявл. 21.08.97; опубл. 10.03.03. Бюл. № 7.
29. Патент РФ № 2566269. Быстрорастворимая фармацевтическая композиция / Ш. Упта, В. Ахуджа, Т. Ганджикар и др. – Оpubл. 20.10.15. Бюл. № 29.
30. Патент РФ № 2437657. Твердая лекарственная форма, содержащая активный агент с маскированным вкусом / А.М. Шобель, Ш. Вангала; патентообладатель «Новартис АГ». – Заявл. 15.03.07; опубл. 27.12.11. Бюл. № 36.
31. И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк и др. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации // Фармация. 2016. № 6. С. 7–11.
32. Л.В. Овсянникова, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая и др. Роль твердых дисперсий с полимерами в изменении оптических свойств растворов и кристаллического строения диклофенака // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. № 12. С. 59–60.
33. И.И. Краснюк. Влияние твердых дисперсий на растворимость антибиотиков // Хим.-фарм. журнал. 2009. Т. 43. № 4. С. 48–50.
34. M. Reza Siah-Shadbad, S. Ghanbarzadeh, M. Barzegar-Jalali et al. Development and Characterization of Solid Dispersion for Dissolution Improvement of Furosemide // Adv. Farm. Bjuil. 2014. № 4. P. 391–399.
35. И.И. Краснюк, Л.В. Овсянникова, О.И. Степанова и др. Применение твердых дисперсий с нестероидными противовоспалительными средствами в фармации // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 2(15). С. 40–44.