

УДК 615.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

Научная статья



# Разработка состава, технологии и определение показателей качества пленок лекарственных с эторикоксибом

Е.А. Климкина, Ю.Ю. Жидкова, А.А. Ковалева, И.В. Гармашова, О.А. Ватанская

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Стратегии развития фармацевтической промышленности до 2030 г., разработка новых отечественных лекарственных препаратов является одной из актуальных задач по обеспечению устойчивого социально-экономического развития Российской Федерации. В связи с этим нами были разработаны состав и технология лекарственного препарата в форме пленок, диспергируемых в полости рта, с нестероидным противовоспалительным средством селективного действия — эторикоксибом. Выбор именно такой формы препарата обусловлен ее несомненными преимуществами перед другими, а именно высокая биодоступность, отсутствие необходимости запивать пленки водой и глотать, предупреждение развития нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Целью исследования явилась проверка соответствия изготовленных модельных образцов пленок с эторикоксибом требованиям Государственной фармакопеи действующего издания. В статье представлены данные по разработке оптимального состава пленок и способу подбора концентрации консерванта, технология получения пленок, а также описаны процессы и результаты испытаний, проводимых для оценки качества пленок по некоторым регламентируемым показателям в соответствии с ОФС.1.4.1.0035 «Пленки», таким как описание, размеры пленки, кислотность раствора, однородность массы, микробиологическая чистота.

Результаты проведенной научной работы показали, что разработанный лекарственный препарат с эторикоксибом удовлетворяет требованиям ОФС «Пленки» по исследуемым показателям качества.

**Ключевые слова:** купирование боли; микробиологическая чистота; оценка качества; пленка биodeградируемая; пленка лекарственная; разработка состава; эторикоксиб.

## Как цитировать

Климкина Е.А., Жидкова Ю.Ю., Ковалева А.А., Гармашова И.В., Ватанская О.А. Разработка состава, технологии и определение показателей качества пленок лекарственных с эторикоксибом // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 35–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

Research Article

# Development of composition, technology and determination of quality indicators of medicinal films with etoricoxib

Ekaterina A. Klimkina, Yunna Yu. Zhidkova, Anastasiya A. Kovaleva,  
Irina V. Garmashova, Ol'ga A. Vatanskaya

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

According to the Strategy for the Development of the Pharmaceutical industry until 2030, the development of new domestic medicines is one of the urgent tasks to ensure sustainable socio-economic development of the Russian Federation. In this regard, we have developed the composition and technology of a drug in the dosage form of a "Film", dispersed in the oral cavity, with a nonsteroidal anti-inflammatory agent of selective action – etoricoxib. The choice of this dosage form is due to its advantages over other dosage forms, such as high bioavailability, no need to wash down the films with water and swallow, the prevention of the development of undesirable adverse reactions from the gastrointestinal tract.

The purpose of the study was to verify the compliance of the manufactured model samples of films with etoricoxib with the requirements of the State Pharmacopoeia of the current edition. The article presents data on the development of the optimal composition of films and the method of selecting the concentration of preservative, the technology for producing films, as well as describes the processes and results of tests conducted to assess the quality of films according to some regulated indicators in accordance with the GPA "Films", such as description, film dimensions, pH of the solution, uniformity of mass, microbiological purity.

The results of the scientific work showed that the developed drug with etoricoxib meets the requirements of the General Pharmacopoeia Monograph "Films" for the quality indicators studied.

**Keywords:** biodegradable film; etoricoxib; formulation development; medicinal film; microbiological purity; pain relief; quality assessment.

## To cite this article

Klimkina EA, Zhidkova YuYu, Kovaleva AA, Garmashova IV, Vatanskaya OA. Development of composition, technology and determination of quality indicators of medicinal films with etoricoxib. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):35–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

Received: 11.11.2023

Accepted: 30.11.2023

Published: 29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

研究文章

# 依托考昔药物薄膜的成分、技术和质量指标测定的开发

Ekaterina A. Klimkina, Yunna Yu. Zhidkova, Anastasiya A. Kovaleva,  
Irina V. Garmashova, Ol'ga A. Vatanskaya

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## 简评

2030年之前制药业的发展战略和开发新型国产药品是确保俄罗斯联邦社会经济可持续发展的紧迫任务之一。为此，我们开发了一种药物配方和技术，以薄膜的形式分散在口腔中，其中含有一种具有选择性作用的非甾体抗炎剂——依托考昔。之所以选择这种特殊形式的药物，是因为它与其他药物相比具有毋庸置疑的优势，即生物利用度高、无需饮水和吞咽薄膜、可防止胃肠道产生不良反应。本研究的目的是验证依托考昔薄膜样品的生产是否符合现行版《国家药典》的要求。本文介绍了薄膜最佳成分的开发数据、防腐剂浓度的选择方法、薄膜生产技术，并描述了根据OFS. 1. 4. 1. 0035“薄膜”的一些规定指标对薄膜质量进行评估的过程和测试结果，如描述、薄膜尺寸、溶液酸度、质量均匀性、微生物纯度。所进行的科研工作的结果表明，所开发的依托考昔药物产品在研究的质量指标方面符合OFS“薄膜”的要求。

**关键词：**疼痛治疗；微生物纯度；质量评估；可生物降解薄膜；药物薄膜；制剂开发；依托考昔。

## To cite this article

Klimkina EA, Zhidkova YuYu, Kovaleva AA, Garmashova IV, Vatanskaya OA. 依托考昔药物薄膜的成分、技术和质量指标测定的开发. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):35–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar620693>

收到: 11.11.2023

接受: 30.11.2023

发布日期: 29.03.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В современном мире существует огромное разнообразие лекарственных препаратов с противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием, но, несмотря на это, нестероидные противовоспалительные средства остаются одним из самых востребованных классов лекарственных препаратов. Фармако-экономический анализ российского и зарубежного фармацевтических рынков показывает, что уже длительное время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) сохраняют одну из лидирующих позиций. Это обусловлено как широким назначением НПВП врачами всех специальностей, так и доступностью лекарственных препаратов данной группы для пациентов в связи с безрецептурным отпуском большинства из них в ряде стран, включая Россию [1].

Длительное лечение НПВП эффективно снижает симптомы воспаления и купирует болевой синдром при различных патологиях, однако может провоцировать гастроинтестинальные осложнения — от дискомфорта в эпигастриальной области до жизнеугрожающих состояний, среди которых язвенные поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кровотечения, перфорации [2].

Лекарственные препараты в форме пленок обладают высокой биодоступностью за счет диспергирования в полости рта. Это позволяет ускорить время наступления терапевтического эффекта, решить проблему нежелательных побочных реакций со стороны ЖКТ за счет непосредственного попадания действующего вещества в системный кровоток; кроме того, применение пленок удобно для пациентов, имеющих проблемы с глотанием (аллергический отек, рвота) [3].

Эторикоксиб является современным нестероидным противовоспалительным средством, высокоселективным ингибитором циклооксигеназы-2. Он характеризуется быстрым и выраженным анальгетическим действием, высоким противовоспалительным потенциалом и способностью влиять на развитие центральной сенситизации — одного из центральных механизмов формирования хронической боли. Безопасность и лечебный потенциал эторикоксиба прошли проверку в многочисленных масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях. Он зарекомендовал себя как эффективное средство для купирования острой и хронической боли, острого подагрического артрита, а также для лечения ревматоидного артрита [4].

*Цель исследования* — разработка лекарственного препарата в форме пленок, содержащего в качестве активной фармацевтической субстанции эторикоксиб, с целью обеспечения длительного и качественного анальгезирующего и противовоспалительного действия.

В ходе научного исследования нами разработаны оптимальный состав пленок лекарственных с эторикоксибом,

технология получения и проведены испытания пленок по некоторым регламентируемым показателям качества в соответствии с ОФС.1.4.1.0035 «Пленки» [5].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования явились следующие субстанции: эторикоксиб (производитель Alembic Pharmaceuticals Ltd., Индия, серийный номер 2102010991), желатин (ФС.2.1.0099.18), декстроза (ФС.2.1.0092.18), какао порошок (ГОСТ 108-2014), глицерол (ФС.2.2.0006.15), натрия бензоат (ФС.2.1.0516), вода очищенная (ФС.2.2.0020).

Для проведения стандартизации пленок использовали следующее оборудование: микрометр механический, весы аналитические ГОСМЕТР ВЛ-224В, pH-метр лабораторный А4100, иономер универсальный ЭВ-74.

Исследование качества разработанных пленок с эторикоксибом проводили в соответствии с ОФС.1.4.1.0035 «Пленки» по следующим показателям: описание, размеры пленки, pH раствора, однородность массы, микробиологическая чистота.

Описание пленок с эторикоксибом оценивали по органолептическим показателям. Геометрические размеры пленок с эторикоксибом определяли путем измерения микрометром.

Испытание раствора на pH проводили потенциометрическим методом в соответствии с ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия». Для приготовления испытуемого раствора пленку растворяли в 10 мл воды очищенной, отфильтровывали. Фильтрат представлял собой прозрачную жидкость с желтоватым оттенком.

Измерение показателя «однородность массы» проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0009 «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Для исследования было отобрано 20 пленок, которые взвешивали с точностью до 0,001 г. Из полученных результатов рассчитывали среднюю массу и определяли норму допустимого отклонения (НДО).

Определение микробиологической чистоты пленок с эторикоксибом проводили в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота». Для проведения испытания был использован чашечный агаровый метод. Для культивирования микроорганизмов в качестве питательных сред использовали: ГМФ-агар — для контроля загрязненности общего микробного числа; агар Сабуру с глюкозой — для контроля дрожжевых и плесневых грибов; питательная среда № 8 — для контроля микробной загрязненности *Escherichia coli*. Посев производили глубинным методом. В стерильную чашку Петри вносили 1 мл испытуемого образца, приготовленного для анализа. Добавляли 20 мл расплавленной и охлажденной до температуры 42 °С стерильной агаризованной питательной среды и перемешивали. После застывания агара чашки переворачивали и инкубировали посевы в течение 5 сут.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ранее проведенных исследований нами был подобран оптимальный состав пленок лекарственных с эторикоксибом: эторикоксиба — 2,14 %; желатина — 7,14; глицерола — 10; какао порошка — 4,29; декстрозы — 2,86; натрия бензоата — 1,5; воды очищенной — 71,43 %.

Критериями для выбора оптимального состава пленок с эторикоксибом являлись: способность основы качественно образовывать полимерную пленку, внешний вид, легкость отделения от подложки, целостность и однородность пленки.

Пленки с эторикоксибом указанного состава полностью удовлетворяли заданным параметрам. Полученные модельные образцы образовывали однородную массу, легко и целостно отделялись от подложки, а также имели соответствующий внешний вид.

Технология получения пленок с эторикоксибом заключалась в приготовлении суспензионной смеси, состоящей из активной фармацевтической субстанции — эторикоксиба и вспомогательных веществ, обуславливающих органолептические свойства пленки. Далее смесь вводили в полимер, гомогенизировали, выливали на подложку и оставляли сушиться.

На следующем этапе наших исследований была проведена стандартизация пленок с эторикоксибом в соответствии ОФС.1.4.1.0035 «Пленки» по следующим показателям: описание, размеры пленки, pH раствора, однородность массы, микробиологическая чистота [4].

**Описание.** Внешний вид пленок с эторикоксибом оценивали визуально. Они представляли собой эластичные гладкие пластинки прямоугольной формы коричневого цвета с характерным запахом какао.

**Размеры пленки.** Геометрические размеры (длину, ширину, толщину) модельных образцов пленок с эторикоксибом измеряли при помощи микрометра. При этом длина пленки составила  $23 \pm 0,2$  мм, ширина  $19 \pm 0,1$ , толщина  $0,2 \pm 0,1$  мм.

**pH раствора.** Для получения достоверного показателя определяли pH раствора 9 пленок. Результаты измерения pH опытных образцов представлены в таблице.

Результаты анализа данных, представленных в таблице, показывают, что среднее значение величины pH раствора составило 5,490, что свидетельствует о слабокислой

среде пленок с эторикоксибом. Референтные значения pH слюны человека варьируют в диапазоне 6,4–7,4. Таким образом, можно сделать вывод о допустимости энтерального (в частности, сублингвального) применения разработанного нами препарата.

**Однородность массы.** Для получения достоверного показателя определяли массу 20 пленок, каждую из которых взвешивали в отдельности с точностью до 0,001 г. По результатам определения однородности массы опытных образцов пленок с эторикоксибом рассчитывали среднюю массу одной пленки, которая составила 0,842 г. При этом масса пленок находилась в пределах 0,758–0,926 г и только две индивидуальные массы отклонялись от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение в 10 % ( $\pm 0,084$ ), но ни одна индивидуальная масса не отклонялась от средней массы на величину, в 2 раза превышающую установленную НДО. Таким образом, разработанные пленки лекарственные с эторикоксибом считали выдержавшими испытание по показателю «однородность массы дозированных лекарственных форм».

**Микробиологическая чистота.** В качестве консерванта в состав пленок с эторикоксибом вводили натрия бензоат. Подбор его концентрации осуществляли экспериментальным путем. Для этого получили 3 опытных образца пленок, отличающихся только количественным содержанием натрия бензоата: состав № 1 содержал 3 % консерванта, состав № 2–1,5 %, состав № 3 не содержал консерванта. Испытание проводили методом сравнения интенсивности роста микроорганизмов в составах с разным содержанием консерванта. При этом в составах № 1 и 2 общее число аэробных микроорганизмов не превышало  $10^2$  КОЕ в 1 г препарата, общее число дрожжевых и плесневых грибов —  $10^1$  КОЕ в 1 г препарата и не был обнаружен рост *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*; в составе № 3 допустимые показатели общего числа аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов превышали рекомендуемые требования. Поскольку и состав № 1, содержащий натрия бензоат в концентрации 3 %, и состав № 2, содержащий натрия бензоат в концентрации 1,5 %, в одинаковой степени удовлетворяли требованиям Государственной фармакопеи XIV издания по показателю «микробиологическая чистота», было решено включить в состав пленок лекарственных с эторикоксибом в качестве консерванта натрия бензоат в концентрации 1,5 %.

**Таблица.** Результаты измерения pH опытных образцов пленок с эторикоксибом

**Table.** Results of measuring the pH of prototype films with etoricoxib

Прибор измерения	Номер опытного образца пленок с эторикоксибом/величина pH								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
pH-метр А4100	5,557	5,556	5,560	5,488	5,480	5,516	5,533	5,190	5,533



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан лекарственный препарат в форме пленок, содержащий в качестве активной фармацевтической субстанции эторикокиб. В состав разработанных пленок кроме действующего вещества (эторикокиба) входят пленкообразующая основа (желатин и вода очищенная), пластификатор (глицерол), ароматизаторы и корректоры вкуса (какао порошок, декстроза), антимикробный консервант (натрия бензоат).

Разработанные пленки лекарственные с эторикокибом представляют собой эластичные гладкие пластинки прямоугольной формы коричневого цвета с характерным запахом какао, имеющие следующие геометрические размеры: длина  $23 \pm 0,2$  мм, ширина  $19 \pm 0,1$ , толщина  $0,2 \pm 0,1$  мм.

Среднее значение величины pH раствора пленок с эторикокибом — 5,490, что свидетельствует о допустимости их энтерального (сублингвального) применения.

Определена достаточная для поддержания требуемого уровня микробиологической чистоты концентрация антимикробного консерванта — 1,5 % натрия бензоата.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б., Фрейре да Сильва Т. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований // Трудный пациент. 2019. Т. 17, № 10. С. 31–34. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072
2. Хударова А., Осадчук М. НПВП-гастропатии: прогнозирование течения и исходов // Врач. 2018. Т. 29, № 5. С. 17–23. doi: 10.29296/25877305-2018-05-04
3. Жидкова Ю.Ю., Ковалева А.А., Гармашова И.В. Определение показателей качества пленок лекарственных с НПВС селективного действия. В кн.: Сборник материалов XII еже-

## REFERENCES

1. Lesnaya OA, Rusanova EI, Prokofieva EB, Freire da Silva T. Rational use of NSAIDs according to clinical guidelines and data from recent studies. *Difficult patient*. 2019;17(10):31–34. (In Russ.) doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072
2. Khudarova A, Osadchuk M. NSAID-gastropath: prediction the course and outcomes. *Doctor*. 2018;29(5):17–23. doi: 10.29296/25877305-2018-05-04
3. Zhidkova YuYu, Kovaleva AA, Garmashova IV. Determination of quality indicators of medicinal films with selective NSAIDs. In: *Collection of materials of the XII annual interuniversity interregional*

## ОБ АВТОРАХ

\***Екатерина Александровна Климкина**, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармации; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 37АИ; ORCID: 0000-0002-3391-7208; eLibrary SPIN: 9298-8619; Author ID: 216176; e-mail: eamir@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Таким образом, авторами научной работы теоретически и экспериментально обоснованы оптимальный состав, технология получения и проведены испытания пленок лекарственных с эторикокибом по некоторым регламентируемым показателям качества в соответствии с ОФС.1.4.1.0035 «Пленки».

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Этическая экспертиза.** Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

годной межвузовской межрегиональной научной конференции «Актуальные вопросы развития российской фармации — Ильинские чтения». СПб.: Изд-во ВМедА им. С.М. Кирова; 2023. С. 48–51.

4. Каратеев А.Е. Терапевтический потенциал эторикокиба в клинической практике // Современная ревматология. 2020. Т. 14, № 1. С. 108–117. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117

5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание [интернет]. Дата обращения: 23.10.2023 г. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>

*scientific conference "Topical issues of the development of Russian pharmacy — Ilyinsky readings". Saint Petersburg: Publishing House of the Military medical academy named S.M. Kirov; 2023. P. 48–51. (In Russ.)*

4. Karateev AE. The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):108–117. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117

5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition [Internet]. [Cited 23.10.2023.] Available from: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>

## AUTHORS' INFO

\***Ekaterina A. Klimkina**, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals), Associate Professor of the Pharmacy Department; address: 37AI, Academician Lebedev street, Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-3391-7208; eLibrary SPIN: 9298-8619; Author ID: 216176; e-mail: eamir@yandex.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Юнна Юрьевна Жидкова**, канд. фармацевт. наук, старший преподаватель кафедры фармации; ORCID: 0000-0003-0151-6626; eLibrary SPIN: 7648-8460; Author ID: 888698; e-mail: unno4ka@yandex.ru

**Анастасия Александровна Ковалева**, студентка факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов; ORCID: 0000-0002-9726-0946; eLibrary SPIN: 2966-4221; e-mail: kovaleva.a.al@mail.ru

**Ирина Викторовна Гармашова**, канд. биол. наук, доцент, старший преподаватель кафедры фармации; ORCID: 0000-0003-2783-3785; eLibrary SPIN: 5310-6746; Author ID: 1005581; e-mail: ivgarmashova@gmail.com

**Ольга Алексеевна Ватанская**, канд. фармацевт. наук, преподаватель кафедры фармации; ORCID: 0000-0002-9125-8757; eLibrary SPIN: 3230-6074; Author ID: 1003322; e-mail: olvat@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Yunna Yu. Zhidkova**, MD, Cand. Sci. (Pharmacy), Senior Lecturer of the Pharmacy Department; ORCID: 0000-0003-0151-6626; eLibrary SPIN: 7648-8460; Author ID: 888698; e-mail: unno4ka@yandex.ru

**Anastasia A. Kovaleva**, MD, student of the Faculty of training and improvement of civilian medical (pharmaceutical) specialists; ORCID: 0000-0002-9726-0946; eLibrary SPIN: 2966-4221; e-mail: kovaleva.a.al@mail.ru

**Irina V. Garmashova**, MD, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Senior Lecturer of the Pharmacy Department; ORCID: 0000-0003-2783-3785; eLibrary SPIN: 5310-6746; Author ID: 1005581; e-mail: ivgarmashova@gmail.com

**Ol'ga A. Vatanskaya**, MD, Cand. Sci. (Pharmacy), lecturer of the Department of Pharmacy; ORCID: 0000-0002-9125-8757; eLibrary SPIN: 3230-6074; Author ID: 1003322; e-mail: olvat@mail.ru