

ИЗУЧЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ РОБЕНАКОКСИБА В СООТВЕТСТВИИ С ПРОЦЕДУРОЙ ЕАЭС

Ксения Эрнестовна Бобкова^{1✉}, Юрий Евгеньевич Кузнецов²

¹ООО "Апиценна", Российская Федерация

²Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Российская Федерация

¹старший химик-аналитик, e-mail: ke_bobkova@apicenna.ru

²д-р ветеринар. наук, доц., orcid.org/0000-0001-9095-7049

РЕФЕРАТ

Проведен сравнительный тест кинетики растворения лекарственных препаратов на основе робенакоксиба зарубежных и отечественных производителей в трех средах растворения, моделирующих основные разделы ЖКТ животного, и в среде растворения по НД компании ООО «Апиценна». Целью настоящего исследования была сравнительная оценка кинетики растворения нескольких лекарственных форм на основе робенакоксиба, зарегистрированных или разрабатываемых для применения в странах ЕАЭС, в соответствии с актуальными регуляторными требованиями. Количественное определение высвободившегося действующего вещества проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) при длине волны 275 нм. Эксперименты выполняли на аппарате «Лопастная мешалка», точки отбора соответствовали 5, 10, 15 и 30 минутам. Результаты показали, что оптимальной средой растворения для робенакоксиба является фосфатный буферный раствор с pH 6,8, обеспечивающий наилучшее высвобождение активного фармацевтического ингредиента. По результатам ранжирования, исходя из рассчитанных факторов подобия, наиболее эквивалентны к ЛП сравнения являются следующие препараты: ЛП 3, ЛП 5, ЛП 1, ЛП 4, ЛП 2 в порядке уменьшения. Проведенное исследование углубляет понимание биофармацевтических свойств робенакоксиба и вносит вклад в развитие научно обоснованного регуляторного подхода к оценке качества ветеринарных препаратов на пространстве ЕАЭС.

Ключевые слова: сравнительный тест кинетики растворения, робенакоксиб, требования ЕАЭС, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС).

Для цитирования: Бобкова К.Э., Кузнецов Ю.Е. Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата на основе робенакоксиба в соответствии с процедурой ЕАЭС. Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. 2025;3:76-83. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.3.76>

THE STUDY OF THE COMPARATIVE KINETICS OF DISSOLUTION OF A DRUG BASED ON ROBENACOXIB IN ACCORDANCE WITH THE EAEU PROCEDURE

Ksenia Er. Bobkova^{1✉}, Yuri Ev. Kuznetsov²

¹Apicenna LLC, Russian Federation

²Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russian Federation

¹Senior Analytical Chemist, e-mail: ke_bobkova@apicenna.ru

²Dr. of Veterinary Sciences, Assoc. Prof., orcid.org/0000-0001-9095-7049

ABSTRACT

A comparative test of the kinetics of dissolution of drugs based on robenacoxib from foreign and domestic manufacturers was carried out in three dissolution media modeling the main sections of the animal's gastrointestinal tract, and in the dissolution medium according to the ND of Apicenna LLC. The purpose of this study was to compare the kinetics of dissolution of several robenacoxib-based dosage forms registered or being developed for use in the EAEU countries, in accordance with current regulatory requirements. The quantitative determination of the released active substance was carried out by high performance liquid chromatography (HPLC) at a wavelength of 275 nm. The experiments were performed on a Paddle Mixer, with sampling points corresponding to 5, 10, 15, and 30 minutes. The results showed that the optimal dissolution medium for robenacoxib is a phosphate buffer solution with a pH of 6.8, which ensures the best release of the active pharmaceutical ingredient. According to the ranking results, based on the calculated similarity factors, the following drugs are most equivalent to comparison drugs: LP 3, LP 5, LP 1, LP 4, LP 2 in decreasing order. The conducted research deepens the understanding of the biopharmaceutical properties of robenacoxib and contributes to the development of a scientifically based regulatory approach to assessing the quality of veterinary drugs in the EAEU space.

Key words: comparative test of dissolution kinetics, robenacoxib, EAEU requirements, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

For citation: Bobkova K.E., Kuznetsov Yu.E. The Study of comparative kinetics of dissolution of a drug based on robenacoxib in accordance with the EAEU procedure. Legal regulation in veterinary medicine. 2025;3:76-83. (in Russ) <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.3.76>

ВВЕДЕНИЕ

Робенакоксиб – это нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), селективно ингибирующий циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), который широко применяется в ветеринарной медицине для контроля боли и воспаления [1]. Эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС) на основе робенакоксиба напрямую зависят от их биофармацевтических характеристик, среди которых ключевую роль играет кинетика растворения [4, 7]. Процесс растворения активного фармацевтического ингредиента (АФИ) из лекарственной формы является лимитирующим этапом для его абсорбции и последующей биодоступности, особенно для плохо растворимых в воде соединений [1, 2].

В условиях Евразийского экономического союза (ЕАЭС) процедуры регистрации и контроля качества лекарственных средств для ветеринарного применения требуют строгого соблюдения нормативных документов, регламентирующих, в том числе, и проведение исследований биоэквивалентности. Сравнительная кинетика растворения является критически важным инструментом для оценки фармацевтической эквивалентности и предсказания биоэквивалентности препаратов референсному лекарственному средству (РЛС) [9]. Это позволяет, в ряде случаев, получить биовайвер (освобождение от проведения исследований *in vivo*) на основании данных *in vitro*, что соответствует современным тенденциям регуляторной науки, направленным на сокращение времени и затрат на разработку ЛС без ущерба для их качества, безопасности и эффективности [4].

Несмотря на существование общих рекомендаций, таких как руководства FDA, EMA и ЕАЭС, конкретные методические аспекты проведения сравнительных исследований dissolution profile для ветеринарных препаратов, особенно на основе робенакоксиба, остаются недостаточно проработанными [4, 5]. Биофармацевтическая классификация (БКС) робенакоксиба, вероятно, относится ко II классу (низкая растворимость, высокая проницаемость), что делает кинетику его растворения критически важным параметром, чувствительным к изменениям состава и технологии производства лекарственной формы [2].

Целью настоящего исследования была сравнительная оценка кинетики растворения нескольких лекарственных форм на основе робенакоксиба, зарегистрированных или разрабатываемых для применения в странах ЕАЭС, в соответствии с актуальными регуляторными требованиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

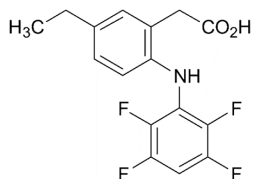


Рисунок 1. Структурная формула робенакоксиба.

Figure 1. Structural formula of robenacoxib.

Объекты исследования

Робенакоксиб [2-[5-этил-2-(2,3,5,6-тетрафторанилин)фенил] уксусная кислота] – нестероидное противовоспалительное и противоревматическое средство, относящееся к группе коксибов, высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 [3]. По внешнему виду представляет порошок от белого до светло-желтого или коричневатого-желтого цвета, практически не растворим в воде.

Лекарственный препарат сравнения (ЛП сравнения): действующее вещество: робенакоксиб (5 мг); вспомогательные вещества: дрожжи, целлюлоза микрокристаллическая, ароматизатор идентичный говядине, целлюлозу порошкообразную, повидон (К-30), кросповидон, двуокись кремния коллоидный безводный и стеарат магния. ОнсиорТМ, 5 мг («Эланко Франс САС», Франция)

Лекарственный препарат 1 (ЛП 1): действующее вещество: робенакоксиб (5 мг); вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный прежелатизированный, кремния диоксид коллоидный, стеарат кальция и добавка со вкусом и ароматом свежего мяса. Роксипор®, 5 мг (ООО «АВЗ С-П», Россия)

Лекарственный препарат 2 (ЛП 2): действующее вещество: робенакоксиб (5 мг); вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, дрожжи неактивные, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кросповидон, полливинилпирролидон низкомолекулярный, аспасвит Ц200, ароматизатор, кальция стеарат, тальк. Рабена, 5 мг (ООО «РУБИКОН», Республика Беларусь);

Лекарственный препарат 3 (ЛП 3): действующее вещество: робенакоксиб (5 мг); вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, дрожжи неактивные, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кросповидон, полливинилпирролидон низкомолекулярный, аспасвит Ц200, ароматизатор, кальция стеарат, тальк. Робексера®, 5 мг («КРКА-ФАРМА д.о.о.», Хорватия);

Лекарственный препарат 4 (ЛП 4): действующее вещество: робенакоксиб (5 мг); вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, дрожжи неактивные, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кросповидон, полливинилпирролидон низкомолекулярный, аспасвит Ц200, ароматизатор, кальция стеарат, тальк. Оноксеб, 5 мг (ООО «НИТА-ФАРМ», Россия);

Лекарственный препарат 5 (ЛП 5): действующее вещество: робенакоксиб (5 мг); вспомогательные вещества: силикатированная целлюлоза микрокристаллическая, коповидон, кросповидон, экстракт дрожжевой, кремния диоксид коллоидный, ароматизатор "Печень", кальция стеарат, микрокристаллическая целлюлоза; срок годности – действителен. Робенекс®, 5 мг (ООО «Апиценна», Россия) [3].

Условия проведения испытаний

Исследование проводили на аппарате «Лопастная мешалка» (Erweka DT 126 ligh dissolution tester with heater, Германия) при скорости вращения 75 об/мин и температуре сред растворения $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Объем среды растворения – 500 мл. Временные точки отбора проб: 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин [8]. Выбор временных точек основан на «Руководстве по эксперти-

зе лекарственных средств», где рекомендовано выбирать не менее 3 точек, исключая ноль, при этом обязательно к отбору временная точка 15 мин. [8]. Количественное определение высвободившегося робенакоксиба проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Shimadzu Prominence LC-20ADXR, Япония).

Приготовление среды растворения

Приготовление среды растворения с pH 1,2 (0,1 М раствор хлороводородной кислоты)

В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 800 мл воды очищенной, добавляют 8,7 мл хлороводородной кислоты, доводят объем раствора до метки водой очищенной и перемешивают. Проводят измерение pH полученного раствора. Значение pH должно находиться в диапазоне $1,20 \pm 0,05$. При необходимости корректируют pH раствора с помощью разбавления раствора или добавлением хлороводородной кислоты.

Приготовление среды растворения с pH 4,5 (ацетатный буферный раствор)

В мерный стакан вместимостью 1000 мл помещают 4,96 г натрия ацетата тригидрата (с точностью до 0,01 г), добавляют около 800 мл воды очищенной, перемешивают до полного растворения соли, добавляют 1,6 мл уксусной кислоты ледяной, перемешивают, доводят pH раствора до $4,50 \pm 0,05$ с помощью уксусной кислоты ледяной. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора до метки водой очищенной и перемешивают.

Приготовление среды растворения с pH 6,8 (фосфатный буферный раствор)

В мерный стакан вместимостью 1000 мл помещают 7,80 г натрия дигидрофосфата дигидрата (с точностью до 0,01 г), добавляют около 800 мл воды, перемешивают до полного растворения соли, добавляют 0,90 г натрия гидроксида и перемешивают до полного растворения. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, доводят pH раствора до $6,80 \pm 0,05$ с помощью 1 М раствора гидроксида натрия или 10 % (об.) раствора фосфорной кислоты. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора до метки водой и перемешивают.

Приготовление 0,2 М раствора натрия дигидрофосфата + 0,4 % полисорбата-80

В мерный стакан вместимостью 1000 мл помещают 31,2 г натрия дигидрофосфата 2-х водного (с точностью до 0,1 г) и 4,0 г полисорбата-80 (с точностью до 0,1 г), добавляют около 900 мл воды и перемешивают на магнитной мешалке до образования прозрачного раствора. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора до метки водой и перемешивают.

Приготовление 0,2 М раствора натрия гидроксида

В мерной стакане вместимостью 1000 мл помещают 8,4 г натрия гидроксида (с точностью до 0,1 г), добавляют около 900 мл воды и перемешивают до полного растворения натрия гидроксида. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, переносят в мерную колбу вместимостью

1000 мл, доводят объем раствора до метки водой и перемешивают.

Приготовление среды растворения по НД

В мерный стакан вместимостью 1000 мл помещают 250 мл 0,2 М раствора натрия дигидрофосфата + 4 % полисорбата-80, затем 115 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и 635 мл воды. При необходимости доводят pH до $6,80 \pm 0,05$ 0,2 М раствором гидроксида натрия.

Количественное определение высвободившегося робенакоксиба

Количественное определение робенакоксиба проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в соответствии с требованиями ФЕАЭС, ОФС. 2.1.1.28 «Высокоэффективная жидкостная хроматография». Условия хроматографирования представлены в таблице 1.

Приготовление 0,05 % раствора трифторуксусной кислоты в воде (элюент А)

В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают около 900 мл воды, добавляют 0,5 мл кислоты трифторуксусной, перемешивают на магнитной мешалке в течение не менее 30 минут со скоростью не менее 700 об/мин, доводят объем раствора до метки водой и тщательно перемешивают. Полученный раствор фильтруют через нейлоновый мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазируют на УЗ-ванне в течение 10 минут.

Приготовление 0,05 % раствора трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (элюент В)

В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают около 900 мл ацетонитрила, добавляют 0,5 мл кислоты трифторуксусной, перемешивают на магнитной мешалке в течение не менее 30 минут со скоростью не менее 700 об/мин, доводят объем раствора до метки ацетонитрилом, тщательно перемешивают и дегазируют на УЗ-ванне в течение 10 минут.

Приготовление исходного стандартного раствора робенакоксиба

Стандартный раствор готовят в мерных колбах из темного стекла в двух экземплярах непосредственно перед анализом.

В мерную колбу из темного стекла вместимостью 50 мл помещают 20,0 мг стандартного образца робенакоксиба (с точностью до 0,1 мг), добавляют около 40 мл ацетонитрила и тщательно перемешивают до полного растворения стандартного образца. Полученный раствор доводят объем раствора до метки тем же растворителем и тщательно перемешивают.

Приготовление стандартного раствора робенакоксиба

В мерную колбу из темного стекла вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл исходного стандартного раствора робенакоксиба, доводят объем раствора до метки соответствующей средой растворения, тщательно перемешивают и фильтруют с помощью шприца через гидрофильный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в вials из темного стекла, отбрасывая первые 3 мл фильтрата (концентрация робенакоксиба около 10,0 мкг/мл).

Проверка пригодности хроматографической системы

Таблица 1. Условия хроматографирования.
Table 1. Chromatography conditions.

-колонка:	Luna C18(2) 100 Å 150x4,6 мм, размер частиц 5 мкм;
-предколонка:	Security Guard C18 4,0 x 3,0 мм;
-элюент:	элюент А : элюент В в соотношении 55 : 45 (об./об.);
-скорость потока:	1,6 мл/мин;
-детектор:	спектрофотометрический;
-длина волны детектора:	275 нм;
-объём инъекции:	30 мкл;
-температура колонки:	30°C;
-ожидаемое время удерживания:	~ 20,1 мин;
-продолжительность анализа:	32 мин;

Результаты анализа считают достоверными, если выполняются следующие требования:

- число теоретических тарелок, рассчитанное для пика стандартного образца робенакоксиба не менее 2000;

- RSD рассчитанное для площадей пика робенакоксиба не должно превышать 2,0 %. Для расчета RSD используют данные не менее пяти хроматограмм раствора стандартного образца;

- RSD рассчитанное для времен удерживания пиков робенакоксиба не должно превышать 2,0 %. Для расчета RSD используют данные не менее пяти хроматограмм раствора стандартного образца;

- коэффициент асимметрии пика робенакоксиба, рассчитанный из хроматограмм раствора стандартного образца, должен быть не более 2,0;

- соотношение коэффициентов отклика первого экземпляра раствора стандартного образца и второго экземпляра раствора стандартного образца, приготовленного по п. 2.10, должно находиться в пределах от 98 % до 102 % при расчете с помощью следующего уравнения:

$$X = \frac{S_{ct1} * m_{ct2}}{S_{ct2} * m_{ct1}} * 100 \%,$$

где: S_{ct1} – средняя площадь пика первого экземпляра раствора стандартного образца, измеренная исходя из минимум пяти повторных введений стандарта в хроматографическую систему; S_{ct2} – средняя площадь пика второго экземпляра раствора стандартного образца, измеренная исходя из минимум двух повторных введений стандарта в хроматографическую систему; m_{ct1} – масса навески первого экземпляра стандартного образца, мг; m_{ct2} – масса навески второго экземпляра стандартного образца, мг.

Обработка результатов

Количество высвободившегося робенакоксиба (X) в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S_{об} * m_{ct} * P * (100 - w) * K_{об} * 100}{S_{ct} * N * K_{ct} * 100 * 100} = \frac{S_{об} * m_{ct} * P * (100 - w)}{S_{ct} * N * K_{ct} * 100}$$

где: S_{об} – средняя площадь пика робенакоксиба в образце; S_{ct} – средняя площадь пика робенакоксиба в стандартном образце; m_{ct} – масса навески стандартного образца робенакоксиба, мг; P – содержание робенакоксиба в стандартном образце, %; w – содержание воды в стандартном образце, %; K_{об} – коэффициент

разведения испытуемого образца, мл; K_{ст} – коэффициент разведения стандартного образца, мл; N – номинальное содержание робенакоксиба в таблетке, мг [1, 4].

Для каждой временной точки количество высвободившегося робенакоксиба (X_i) в процентах высчитывают по формуле:

$$X_i = \frac{(S_i + 0,02 \sum_{n=1}^{i-1} S_n) * m_{ct} * P * (100 - w) * K_{об}}{S_{ct} * N * K_{ct} * 100}$$

где: S_i – средняя площадь пика робенакоксиба в искомой временной точке; S_n – средняя площадь пика робенакоксиба в образце в n-временной точке; S_{ct} – средняя площадь пика робенакоксиба в стандартном образце; m_{ct} – масса навески стандартного образца робенакоксиба, мг; P – содержание робенакоксиба в стандартном образце, %; w – потеря в массе при высушивании в стандартном образце, %; K_{об} – коэффициент разведения испытуемого образца, мл; K_{ст} – коэффициент разведения стандартного образца, мл; N – номинальное содержание робенакоксиба в таблетке, мг; 0,02- коэффициент учета отбора 10 мл испытуемого образца с последующим восполнением [1].

Формула расчета фактора сходимости (подобия) f₂:

$$f_2 = 50 * \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \times \sum_{t=1}^n (\bar{R}_t - \bar{T}_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\},$$

где: f₂ – фактор сходимости (подобия); n – число временных точек; R(t) – средняя доля (в процентах) растворившегося действующего вещества референтного лекарственного препарата (ЛП сравнения) в момент времени t после начала исследования; T(t) – средняя доля (в процентах) растворившегося действующего вещества исследуемого лекарственного препарата (ЛП) в момент времени t после начала исследования [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения статистически достоверных результатов исследование проводили на 12 образцах для каждого препарата в каждой среде растворения. Усредненные значения количества высвободившегося робенакоксиба представлены в таблице 1-4 и рисунке 1-4.

На рисунках 3 и 4 видно, что профили растворения робенакоксиба в фосфатном буфере с рН 6,8 и в растворе, содержащем 0,1% полисорбата-80, достигают плато с уровнем высвобождения

Таблица 2. Усредненные значения количества высвободившегося робенакоксиба из ЛПП сравнения и ЛПП 1-5.

Table 2. Average values of the amount of robenacoxib released from the comparison drug and drugs 1-5.

		Временная точка					Ранжирование
		5 минут	10 минут	15 минут	30 минут	45 минут	
	Среда растворения -0,1 М раствор хлороводородной кислоты						
ЛП сравнения	X, %	2,26	3,97	4,13	5,41	5,47	-
	RSD, %	15,53	2,48	3,76	1,97	2,04	
	f---2	-					
ЛП 1	X, %	2,19	4,80	5,46	6,09	8,83	4
	RSD, %	13,69	3,25	4,91	3,20	3,14	
	f---2	85,4					
ЛП 2	X, %	2,19	4,34	4,94	6,02	6,42	1
	RSD, %	5,11	6,27	6,43	6,13	2,63	
	f---2	96,2					
ЛП 3	X, %	0,10	2,08	10,06	17,12	21,26	5
	RSD, %	13,27	2,80	4,15	6,69	3,35	
	f---2	51,5					
ЛП 4	X, %	0,48	2,00	2,66	5,07	7,56	3
	RSD, %	8,72	5,03	3,71	1,53	6,52	
	f---2	85,7					
ЛП 5	X, %	0,78	2,07	2,56	3,76	4,33	2
	RSD, %	10,86	5,48	6,10	8,13	5,46	
	f---2	86,5					
	Среда растворения – ацетатный буферный раствор с pH 4,5						
ЛП сравнения	X, %	14,63	19,34	34,26	47,45	59,50	-
	RSD, %	9,22	5,22	3,19	2,87	4,62	
	f---2	-					
ЛП 1	X, %	22,44	23,89	34,89	46,64	47,68	1
	RSD, %	7,39	4,75	5,19	3,21	2,99	
	f---2	58,5					
ЛП 2	X, %	36,16	53,90	63,24	72,50	78,60	5
	RSD, %	8,67	3,37	3,64	2,17	2,46	
	f---2						
ЛП 3	X, %	0,96	9,55	26,82	46,76	62,65	2
	RSD, %	13,89	1,11	3,27	5,49	1,73	
	f---2	53,8					
ЛП 4	X, %	3,40	10,95	21,04	33,66	44,46	3
	RSD, %	6,87	4,88	4,04	4,98	2,26	
	f---2	45,0					
ЛП 5	X, %	2,49	16,66	18,63	34,54	44,45	4
	RSD, %	11,89	4,27	5,10	2,57	1,71	
	f---2	44,9					
	Среда растворения – фосфатный буферный раствор с pH 6,8						
ЛП сравнения	X, %	6,62	28,12	74,02	90,22	91,33	-
	RSD, %	16,95	6,57	2,40	3,07	3,29	
	f---2	-					
ЛП 1	X, %	47,97	79,98	87,02	93,96	94,96	4
	RSD, %	6,68	1,58	1,09	1,30	1,38	
	f---2	25,9					
ЛП 2	X, %	67,48	94,01	96,28	97,65	98,21	5
	RSD, %	4,51	1,75	1,85	1,10	1,20	
	f---2	19,0					
ЛП 3	X, %	20,53	54,02	87,65	94,87	96,26	1
	RSD, %	4,39	3,24	0,75	1,62	1,27	
	f---2	41,4					
ЛП 4	X, %	46,67	75,72	84,71	87,31	89,02	3
	RSD, %	2,15	1,42	1,37	1,91	0,99	
	f---2	27,4					
ЛП 5	X, %	21,29	65,27	80,74	94,77	95,41	2
	RSD, %	5,43	4,17	1,79	0,73	0,64	
	f---2	36,8					

Среда растворения – фосфатный буферный раствор с рН 6,8+0,1: полисорбата-80.							
ЛП сравнения	X, %	21,74	58,31	85,80	91,69	92,89	-
	RSD, %	8,31	3,02	1,95	1,35	1,58	
	f--- ₂						
ЛП 1	X, %	36,69	78,65	86,38	91,82	92,69	3
	RSD, %	6,96	1,99	3,40	2,33	2,24	
	f--- ₂	47,3					
ЛП 2	X, %	75,38	90,50	91,14	92,40	94,21	5
	RSD, %	3,04	1,85	1,83	2,21	2,17	
	f--- ₂	27,6					
ЛП 3	X, %	22,51	55,68	84,95	91,75	92,99	1
	RSD, %	6,53	2,86	1,56	1,14	1,03	
	f--- ₂	89,4					
ЛП 4	X, %	59,80	81,91	85,92	89,50	91,38	4
	RSD, %	4,72	1,82	2,28	1,20	1,55	
	f--- ₂	34,8					
ЛП 5	X, %	18,83	65,02	80,73	92,54	92,94	2
	RSD, %	7,20	1,34	2,37	0,88	0,79	
	f--- ₂	69,2					

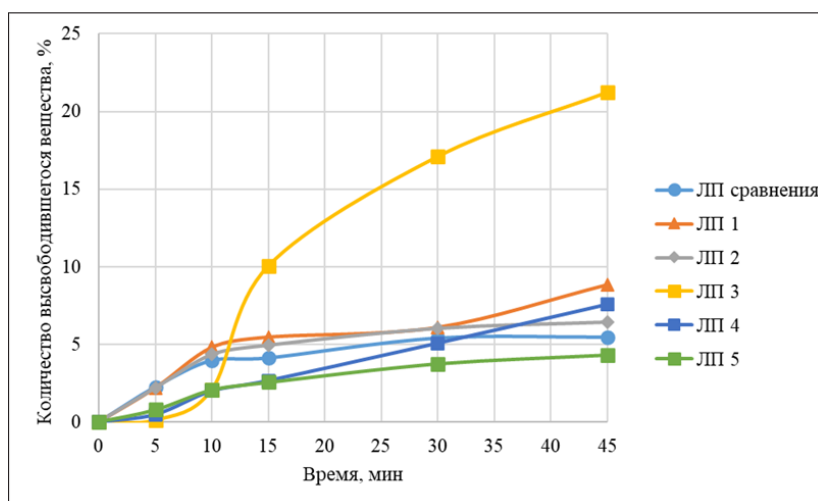


Рисунок 1. Усредненные профили высвобождения робенакоксиба лекарственных препаратов ЛП сравнения 1 и ЛП 1-5. Среда растворения – 0,1 М раствор хлороводородной кислоты с pH 1,2.

Figure 1. Average release profiles of robenacoxib for drugs LP 1 and LP 1-5. Dissolution medium: 0.1 M hydrochloric acid solution with pH 1.2.

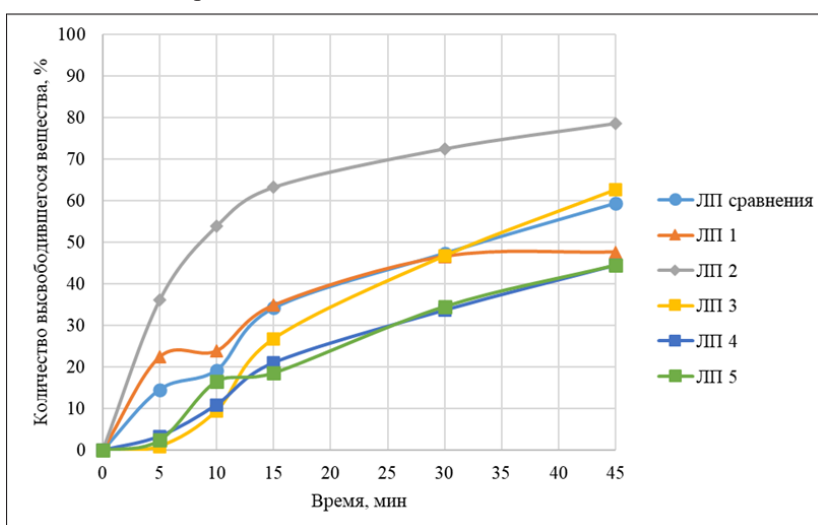


Рисунок 2. Усредненные профили высвобождения робенакоксиба лекарственных препаратов ЛП сравнения 1 и ЛП 1-5. Среда растворения – ацетатный буферный раствор с pH 4,5.

Figure 2. Average release profiles of robenacoxib for drugs LP 1 and LP 1-5. Dissolution medium: acetate buffer solution with pH 4.5.

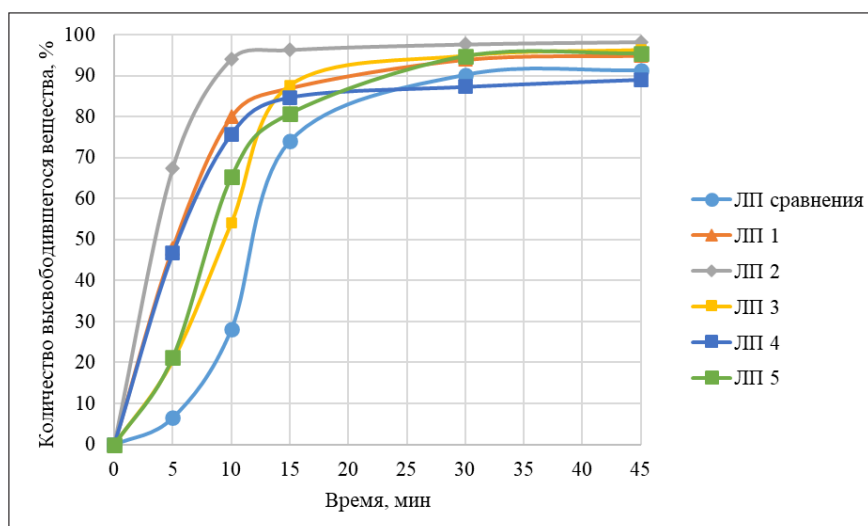


Рисунок 3. Усредненные профили высвобождения робенакоксиба лекарственных препаратов ЛП сравнения 1 и ЛП 1-5. Среда растворения – фосфатный буферный раствор с pH 6,8.

Figure 3. Average release profiles of robenacoxib for drugs LP 1 and LP 1-5. Dissolution medium – phosphate buffer solution with pH 6.8.

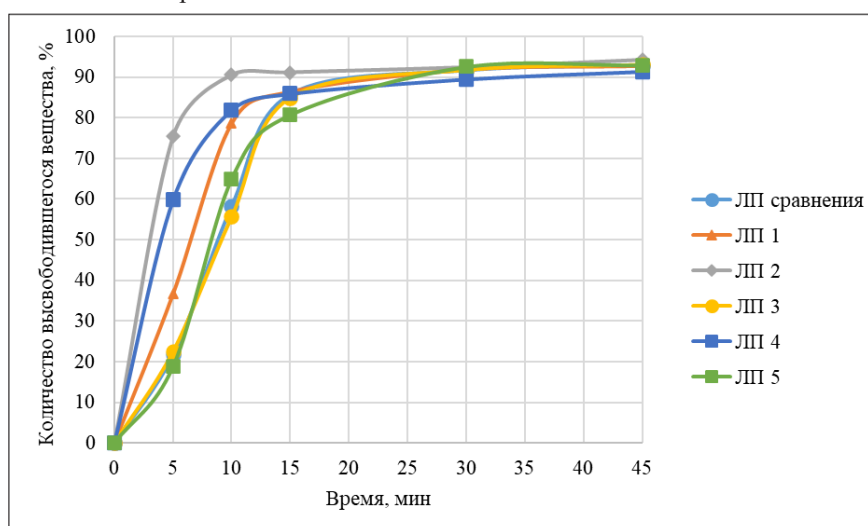


Рисунок 4. Усредненные профили высвобождения робенакоксиба лекарственных препаратов ЛП сравнения 1 и ЛП 1-5. Среда растворения – фосфатный буферный раствор с pH 6,8 + 0,1 % полисорбата-80.

Figure 4. Average release profiles of robenacoxib for drugs LP 1 and LP 1-5. Dissolution medium: phosphate buffer solution with pH 6.8 + 0.1% polysorbate-80.

более 85%. Полное высвобождение активного фармацевтического ингредиента (АФИ) наблюдается исключительно в этих средах. Это свидетельствует о существенном влиянии pH и наличия полисорбата-80 на профиль высвобождения робенакоксиба при значениях pH 1,2 и 4,5.

Робенакоксиб – слабая кислота ($pK_a = 4,7$), соответственно, наилучшая ионизация и растворение для него должны наблюдаться в слабощелочных средах (фосфатные буферные растворы с pH 6,8) [6]. Нами было доказано, что за счет проявления кислотных свойств робенакоксиб имеет низкую растворимость в 0,1M растворе хлороводородной кислоты с pH 1,2. В ацетатном буферном растворе с pH 4,5 преобладает анионная форма робенакоксиба, в результате увеличивается его растворимость. На рисунке 2 видно, что количество высвободившегося робенакоксиба в среде с pH 4,5 заметно увеличилось по сравнению со средой с pH 1,2.

В рисунках 1-4 представлены усредненные значения количества высвободившегося робенакоксиба в раствор из ЛП.

По результатам расчета факторов подобия можно сделать вывод о том, что среди ЛП 1-5 эквивалентных препаратов нет, поскольку значения в некоторых средах растворения не входят в диапазон от 50 до 100, поэтому на основании рассчитанных факторов подобия было проведено ранжирование результатов исследования сравнительной кинетики растворения для ЛП сравнения и ЛП 1-5. По результатам ранжирования наиболее эквивалентны к ЛП сравнения являются ЛП 3, ЛП 5, ЛП 1, ЛП 4, ЛП 5 соответственно.

Результаты исследования можно считать достоверными, исходя из величин стандартного отклонения (см. таблица 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен тест сравнительной кинетики рас-

творения препаратов робенакоксиба для исследуемых дозировок, по результатам которого доказано, что ни один из исследуемых ЛП не эквивалентен с оригинальным ЛП. Показано, что оптимальной средой растворения препаратов робенакоксиба является фосфатный буферный раствор с pH 6,8, для которого наблюдается наилучшее высвобождение действующего вещества. По результатам ранжирования, исходя из рассчитанных фак-

торов подобию, наиболее эквивалентны к ЛП сравнения являются следующие препараты: ЛП 3, ЛП 5, ЛП 1, ЛП 4, ЛП 2 в порядке уменьшения.

Проведенное исследование углубляет понимание биофармацевтических свойств робенакоксиба и вносит вклад в развитие научно обоснованного регуляторного подхода к оценке качества ветеринарных препаратов на пространстве ЕАЭС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бобкова К.Э., Кузнецов Ю.Е. Разработка и валидация методики количественного определения марбофлоксацина в субстанции и лекарственном препарате «Марботим» в форме раствора для инъекций. *Международный вестник ветеринарии*. 2025;3:114-124.
2. Бригас, Е.Р., Успенская Е.В., Писарев В.В. Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата валсартан II класса биофармацевтической классификационной системы в соответствии с процедурой "биовейвер". *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;4(17):152-157.
3. Европейское агентство лекарственных средств. Онсиор: Европейский отчет об оценке безопасности, научное обоснование (2008). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/onsior> (дата обращения 30.09.2025 г)
4. Львова А.А., Болдина Ю.Е., Шохин И.Е. и др. Изучение кинетики растворения препаратов розувастатина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;4(13):142-146.
5. Львова А.А., Болдина Ю.Е., Шохин И.Е. и др. Тест кинетики растворения таблеток рисперидона с количественным определением методом УФ-спектрофотометрии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;3(12):136-139.
6. Фадель С., Лебковска-Верушевска Б., Сартини И., Лисовский А., Поаполате А., Джорджи М. Фармакокинетика робенакоксиба у овец при пероральном, подкожном и внутривенном введении. *J Vet Pharmacol Ther.* 2022 Nov;45(6):550-557. doi: 10.1111/jvp.13089. Опубликовано 28 июля 2022 г. PMID: 35899473; PMCID: PMC9796919.
7. Руководство по валидации биоаналитических методов. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guidelin. (дата обращения 30.09.2025 г)
8. Руководство по экспертизе лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.regmed.ru/science/perechen-ntp/п.1%202021%20Руководство%20по%20экспертизе%202021.pdf> (дата обращения 30.09.2025 г)
9. Guidance for Industry. Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2018. СМС. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/UCM281764.PDF> (дата обращения 30.09.2025 г)

REFERENCES

1. Bobkova K.E., Kuznetsov Yu.E. Development and validation of a method for the quantitative determination of marbofloxacin in the substance and medicinal product "Marbotim" as an injection solution. *International Veterinary Bulletin*. 2025; 3: 114-124.
2. Brigas, E.R., Uspenskaya E.V., Pisarev V.V. Study of comparative dissolution kinetics of the medicinal product valsartan, class II of the biopharmaceutical classification system, in accordance with the "biowaiver" procedure. *Development and registration of medicinal products*. 2016; 4 (17): 152-157.
3. European Medicines Agency. Onsiор: European Safety Assessment Report, Scientific Discussion (2008). [Electronic resource]. Access mode: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/onsior> (date of access 30.09.2025)
4. Lvova AA, Boldina YuE, Shokhin IE, et al. Study of the dissolution kinetics of rosuvastatin preparations. *Drug Development and Registration*. 2015; 4(13):142-146.
5. Lvova AA, Boldina YuE, Shokhin IE, et al. Dissolution kinetics test of risperidone tablets with quantitative determination by UV spectrophotometry. *Drug Development and Registration*. 2015; 3(12):136-139.
6. Fadel S., Lebrowska-Wieruszewska B., Sartini I., Lisowski A., Poapolatep A., Giorgi M. Pharmacokinetics of robena-cocib in sheep following oral, subcutaneous, and intravenous administration. *J Vet Pharmacol Ther.* 2022 Nov;45(6):550-557. doi: 10.1111/jvp.13089. Published July 28, 2022. PMID: 35899473; PMCID: PMC9796919.
7. Guideline for the validation of bioanalytical methods. [Electronic resource]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guidelin. (Accessed September 30, 2025)
8. Guideline for the evaluation of medicinal products. [Electronic resource]. Available at: <https://www.regmed.ru/science/perechen-ntp/п.1%202021%20Guidance%20on%20expertise%202021.pdf> (Accessed September 30, 2025)
9. Guidance for Industry. Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2018. СМС. Available at: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/UCM281764.PDF> (Accessed September 30, 2025)

Поступила в редакцию / Received: 01.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 11.09.2025

Принята к публикации / Accepted: 30.09.2025