

DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-*-0

Исследование сравнительной кинетики растворимости, фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Круоксабан (МНН ривароксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производства ООО «Озон», Россия), зарегистрированному препарату-аналогу у здоровых добровольцев

И.Е. Сотников¹, И.С. Касаткина¹, К.М. Муратов²¹ООО «ЭЮЦ Клиник», Москва, Российская Федерация²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение биоэквивалентности воспроизведенного препарата Круоксабан (МНН ривароксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производства ООО «Озон», Россия), зарегистрированному референтному препарату Ксарелто®.

Материал и методы: проведены тесты сравнительной кинетики растворения (ТСКР) и исследования биоэквивалентности для опорных дозировок препарата Круоксабан. Изучение биоэквивалентности выполнено в рамках трех проспективных рандомизированных открытых сравнительных двухпериодных перекрестных в двух последовательностях исследованиях с приемом здоровыми добровольцами однократной дозы ривароксабана натощак или после приема стандартизированного завтрака.

Результаты исследования: в ТСКР установлена эквивалентность сравниваемых дозировок со значением фактора подобия более 50 для каждой среды растворения. В исследовании у здоровых добровольцев мужского пола натощак (дозировки 2,5 и 10 мг) и после приема пищи (дозировка 20 мг) доказана биоэквивалентность препарата Круоксабан препарату Ксарелто®. В каждом исследовании приняли участие 32 рандомизированных добровольца. Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности для отношений средних геометрических основных фармакокинетических параметров составили для AUC_{0-12} : [2,5 мг] 16,06%, [10 мг] 14,49%, [20 мг] 13,90%; для C_{max} : [2,5 мг] 24,98%, [10 мг] 22,40%, [20 мг] 18,26%. Отношения средних геометрических AUC_{0-12} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} соответственно: [2,5 мг] 102,17% (90% доверительный интервал (ДИ) 95,48–109,33), 102,24% (90% ДИ 95,55–109,40), 106,78% (90% ДИ 96,20–118,53); [10 мг] 86,86% (90% ДИ 81,71–92,34), 87,29% (90% ДИ 82,25–92,63), 90,40% (90% ДИ 82,30–99,29); [20 мг] 96,72% (90% ДИ 91,20–102,57), 96,87% (90% ДИ 91,35–102,72), 91,54% (90% ДИ 84,77–98,85). Установленные 90% ДИ отношения средних геометрических находятся в границах 80–125%, определенных для исследований доказательства биоэквивалентности лекарственных средств.

Заключение: сравниваемые препараты Круоксабан и Ксарелто® следует считать биоэквивалентными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническое исследование на биоэквивалентность, антитромботическая терапия, пероральные антикоагулянты, фармакокинетика и биоэквивалентность препаратов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сотников И.Е., Касаткина И.С., Муратов К.М. Исследование сравнительной кинетики растворимости, фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Круоксабан (МНН ривароксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производства ООО «Озон», Россия), зарегистрированному препарату-аналогу у здоровых добровольцев. РМЖ. Медицинское обозрение. 2025;9(*):1–10. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-*-0

A study of comparative kinetics of solubility, pharmacokinetics, and bioequivalence of Kruoksaban (INN — rivaroxaban), film-coated tablets manufactured by Ozon LLC (Russia), a marketed follow-on drug, in healthy volunteers

I.E. Sotnikov¹, I.S. Kasatkina¹, K.M. Muratov²¹Expert & Legal Center (ELC) Clinic LLC, Moscow, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study bioequivalence of Kruoksaban (INN — rivaroxaban; generic drug), film-coated tablets (Ozon LLC, Russia) and a marketed reference drug (Xarelto®).

Materials and Methods: comparative dissolution kinetics tests (CDKT) and bioequivalence studies have been performed for pivotal dosages of Kruoksaban. Bioequivalence was studied in three prospective randomized open-label two-period cross-sectional two-sequence studies in healthy volunteers receiving a single dose of rivaroxaban on an empty stomach or after a standardized breakfast.

Results: the CDKT demonstrated equivalence of the compared dosages (similarity factor >50 for each dissolution medium). Bioequivalence of Kruoksaban and Xarelto® was proven in a study in healthy male volunteers received the drug on an empty stomach (2.5 and 10 mg) and after meals (20 mg). 32 randomized volunteers were enrolled in each study. Intrasubject coefficients of variation of geometric mean ratios of basic pharmacokinetic parameters were 16.06% [2.5 mg], 14.49% [10 mg], 13.90% [20 mg] for AUC_{0-4} , and 24.98 [2.5 mg], 22.40 [10 mg], 18.26 [20 mg] for C_{max} . Geometric mean ratios of AUC_{0-4} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were [2.5 mg] - 102.17% (90% confidence interval [CI]: 95.48–109.33), 102.24% (90% CI: 95.55–109.40), 106.78% (90% CI: 96.20–118.53); [10 mg] - 86.86% (90% CI 81.71–92.34), 87.29% (90% CI: 82.25–92.63), 90.40% (90% CI: 82.30–99.29); [20 mg] - 96.72% (90% CI: 91.20–102.57), 96.87% (90% CI: 91.35–102.72), 91.54% (90% CI: 84.77–98.85), respectively. The geometric mean ratios determined by CI=90% are within a range of 80–125% defined for drug bioequivalence studies.

Conclusion: the compared drugs (Kruoksaban and Xarelto®) should be considered as bioequivalent products.

KEYWORDS: clinical bioequivalence study, antithrombotic therapy, oral anticoagulants, drug pharmacokinetics and bioequivalence.

FOR CITATION: Sotnikov I.E., Kasatkina I.S., Muratov K.M. A study of comparative kinetics of solubility, pharmacokinetics, and bioequivalence of Kruoksaban (INN — rivaroxaban), film-coated tablets manufactured by Ozon LLC (Russia), a marketed follow-on drug, in healthy volunteers. *Russian Medical Inquiry*. 2025;9(*):2–10 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-*0

ВВЕДЕНИЕ

Антикоагулянты играют важную роль в снижении заболеваемости и смертности, связанных с тромбозомболическими заболеваниями, такими как тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), инсульт и инфаркт миокарда. ТЭЛА как причина летального исхода занимает третье место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно расчетам это осложнение ежегодно является причиной смерти около 3 млн пациентов по всему миру. Согласно нескольким исследованиям в европейских странах летальность от венозных тромбозомболических осложнений (ТЭО) составляет более 370 тыс. человек. Кроме того, до 14% пациентов с проксимальным тромбозом и до 17,5% с ТЭЛА погибают в течение 3 мес. от первого эпизода тромбоза. Отсутствие профилактики ТЭО у пациентов ортопедического профиля сопряжено с высоким риском тромботических осложнений, достигающих, по данным различных авторов, 85%. Кроме того, все пациенты, когда-либо перенесшие флелотромбоз, имеют высокий риск повторных венозных ТЭО, частота которых достигает 30% в течение последующих 30 лет [1]. Хотя доступные в настоящее время антикоагулянты доказали свою эффективность в лечении и профилактике тромбозомболических заболеваний, им не хватает оптимальных характеристик для длительного применения пациентами [2].

Фактор Ха — это фактор свертывания, который действует в точке конвергенции внутренних и внешних путей свертывания крови [3]. Он катализирует расщепление протромбина и, следовательно, имеет решающее значение для выработки тромбина [4]. Непрямые ингибиторы фактора Ха, такие как фондапаринукс натрия и биотинилированный идрапарин (не зарегистрирован в России), оказывают свое антитромботическое действие путем связывания с антитромбином; следовательно, их эффективность зависит от уровня циркулирующего антитромбина. Они являются парентеральными препаратами и их нельзя применять перорально [5].

Ривароксабан является первым прямым ингибитором фактора Ха, который был лицензирован для профилактики венозной тромбозомболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава¹.

Ривароксабан ингибирует фактор Ха в зависимости от концентрации (константа ингибирования (K_i) 0,4 нмоль/л) и является конкурентным ингибитором амидолитической активности фактора Ха [6]. Он характеризу-

ется быстрым началом действия (константа кинетической скорости ассоциации (k_{on}), $1,71 \times 10^7$ моль/л за 1 с) и обратимостью эффекта (кинетическая константа скорости диссоциации (k_{off}), 5×10^{-3} за 1 с) [7]. Ривароксабан ингибирует связывание с протромбиназой (половина максимальной ингибирующей концентрации (IC50) 2,1 нмоль/л) [6] и фактор Ха, связанный со свертыванием крови (IC50, 75 нмоль/л) [8]. Установлено, что ривароксабан селективен в отношении человеческого фактора Ха, к которому он обладает в 10 000 раз большей селективностью, чем к другим биологически значимым сериновым протеазам (IC50, 20 моль/л) [6]. Ривароксабан изменяет такие показатели свертывания крови, как протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, а также значения специфического теста анти-фактор Ха активности (НерТест) и выработку тромбина при наномолярных концентрациях в цельной крови и плазме человека [9].

На момент написания данной статьи в Российской Федерации зарегистрировано 44 лекарственных препарата ривароксабана в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и проведено более 100 клинических исследований различных фаз². Это свидетельствует о высокой востребованности ривароксабана для лечения широкого спектра нозологий, связанных с нарушением свертываемости крови. Компания ООО «Атолл» разработала препарат Круксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировках 2,5, 10, 15 и 20 мг.

Цель исследования: изучение биоэквивалентности воспроизведенного препарата Круксабан (МНН ривароксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производства ООО «Озон», Россия), зарегистрированному референтному препарату Ксарелто®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ИССЛЕДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Сравнивались воспроизведенный препарат Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и зарегистрированный референтный препарат Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в соответствующих дозировках. В исследованиях были использованы препараты: Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, серия 010121, производства ООО «Озон», Россия; Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, серия 010121, производства ООО «Озон», Россия; Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

¹ Xarelto. Summary of Product Characteristics. (Electronic resource.) URL: <https://www.bayer.com/sites/default/files/xarelto-10mg-smcp-dec-2022.pdf> (access date: 15.02.2025).

² Ривароксабан. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&MnnR=%D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B0%D0%B1%D0%B0%D0%BD&token=2a566d3c-2630-434a-8f37-f9ee7449ac88> (дата обращения: 15.02.2025).

15 мг, серия 010820, производства ООО «Озон», Россия; Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, серия 010121, производства ООО «Озон», Россия. В качестве референтного выступали препараты: Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, серия BXJG7P1, производства «Байер АГ», Германия; Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, серия BXJJINI, производства «Байер АГ», Германия; Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, серия BXJG2H1, производства «Байер АГ», Германия. Экспериментальная часть была проведена с воспроизведенным препаратом под наименованием Ривароксабан, под которым воспроизведенный препарат был допущен к регистрационным процедурам. На этапе подготовки досье на регистрацию препарату было присвоено торговое наименование Круксабан (заявка № Z22001997; fips.ru/).

ТЕСТ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ (ТСКР)

Изучение высвобождения ривароксабана из исследуемых препаратов в раствор *in vitro* осуществляли в соответствии с требованиями ФЕАЭС, ОФС 2.1.9.3. «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм», проектом нормативного документа по качеству на лекарственное средство и правилами проведения исследований биоэквивалентности³. Тест растворения *in vitro* проводили в трех средах растворения — буферных растворах со значениями pH 1,2, 4,5 и 6,8. Метод определения — высокоэффективная жидкостная хроматография (хроматографическая колонка из нержавеющей стали размером 55×4,0 мм, заполненная октадецилсилильным силикагелем с размером частиц 3 мкм, Purospher STAR RP-18endcapped) с УФ-спектрофотометрическим детектором.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации. Различия определяли при 0,05% уровне достоверности. Для всех данных применена описательная статистика: подсчитаны среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Кинетика растворения лекарственного средства считается эквивалентной, если значение фактора подобия f_2 лежит в пределах от 50 до 100. В том случае, когда более 85% лекарственного средства переходит в раствор в течение 15 мин, кинетика растворения считается эквивалентной без математической оценки.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Участники исследований. В каждое исследование было рандомизировано 32 здоровых добровольца мужского пола, которые соответствовали всем критериям включения (некурящие, в возрасте от 18 до 45 лет и с индексом массы тела от 18,5 до 30,0 кг/м²) и ни одному из критериев исключения.

Этические принципы. Протоколы исследования, брошюры исследователя, информационные листки добровольца с формой информированного согласия на участие в исследовании были одобрены Советом по этике при Минздраве России до начала исследования (включения добровольцев в исследование). Документы исследования рассматривались на заседании Совета по этике № 261 от 22.12.2020. Министерством здравоохранения было выдано разрешение на проведение клинических

исследований по протоколам № RVX001 (разрешение № 85 от 12.02.2021), RVX002 (разрешение № 22 от 20.01.2021), RVX003 (разрешение № 79 от 10.02.2021). Рассмотрение и утверждение материалов исследования прошли и в локальных этических комитетах. Исследования № RVX001 и RVX002 были одобрены комитетом по этике Бюро № 1 при ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2» на заседаниях от 02.03.2021 и 02.02.2021 соответственно, исследование № RVX003 — локальным этическим комитетом при ООО «Серта Клиник» на заседании от 15.04.2021.

Клинические исследования по протоколам № RVX001, RVX002 и RVX003 проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) (в последней редакции, одобренной на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP, 1996) и регламентировались действующими законодательными документами РФ.

Дизайн клинического исследования. Были проведены три проспективных рандомизированных открытых сравнительных двухпериодных перекрестных в двух последовательностях исследования биоэквивалентности с приемом здоровыми добровольцами однократной дозы ривароксабана натощак (исследования № RVX001 и RVX002) или после приема стандартизированного завтрака (исследование № RVX003) (табл. 1).

Исследования проходили в условиях стационара и состояли из четырех периодов: скрининг, период «отмытки», два периода приема препарата (рис. 1). До проведения любых мероприятий, связанных с исследованием, добровольцы в присутствии врача-исследователя подписывали и датировали (с указанием времени подписания) форму информированного согласия в двух экземплярах, и только после этого проводились все необходимые процедуры для оценки критериев включения/исключения в исследование. Был использован стандартный подход рандомизации 1:1, чтобы распределить испытуемых в одну из двух последовательностей: тестируемый препарат в первом периоде, за которым следовал референтный препарат во втором, или наоборот. Во время периодов приема исследуемых препаратов доброволец находился под медицинским наблюдением. В этот период осуществляли забор проб крови для определения параметров фармакокинетики, оценивали безопасность и переносимость исследуемого препарата. После первого приема исследуемого препарата следовал «отмывочный» этап.

Параметры, оцениваемые в ходе исследования. Основываясь на данных о концентрации ривароксабана в плазме крови, рассчитывали основные и дополнительные фармакокинетические параметры. Основные параметры фармакокинетики: $C_{\max}$ (максимальная концентрация вещества в плазме крови добровольца); $T_{\max}$ (время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови добровольца; в случае если фармакокинетический профиль содержит два максимума, $T_{\max}$ рассчитывали как время первого максимума); AUC_{0-t} (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время», площадь рассчитана методом линейных трапеций); $AUC_{0-\infty}$ (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» экстраполированная до бесконечности);

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Таблица 1. Исследования биоэквивалентности препаратов Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, зарегистрированному препарату-аналогу

Table 1. Bioequivalence studies of Rivaroxaban, film-coated tablets, and the marketed follow-on drug

Номер исследования Study no.	Наименование исследования Study name
RVX001	Перспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (ООО «Атолл», Россия) в сравнении с препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (держатель РУ «Байер АГ», Германия) у здоровых добровольцев при однократном приеме натощак A prospective open-label randomized cross-sectional study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Rivaroxaban, 2,5 mg film-coated tablets (Atoll LLC, Russia), and Xarelto®, 2,5 mg film-coated tablets (MA holder: Bayer AG, Germany), in healthy volunteers received a single dose on an empty stomach
RVX002	Перспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (ООО «Атолл», Россия) в сравнении с препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (держатель РУ «Байер АГ», Германия) у здоровых добровольцев при однократном приеме натощак A prospective open-label randomized cross-sectional study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Rivaroxaban, 10 mg film-coated tablets (Atoll LLC, Russia), and Xarelto®, 10 mg film-coated tablets (MA holder: Bayer AG, Germany), in healthy volunteers received a single dose on an empty stomach
RVX003	Перспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (ООО «Атолл», Россия) в сравнении с препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (держатель РУ «Байер АГ», Германия) у здоровых добровольцев при однократном приеме после приема пищи A prospective open-label randomized cross-sectional study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Rivaroxaban, 20 mg film-coated tablets (Atoll LLC, Russia), and Xarelto®, 20 mg film-coated tablets (MA holder: Bayer AG, Germany), in healthy volunteers received a single dose after meals

Примечание. РУ — регистрационное удостоверение.

Note. MA — marketing authorisation.

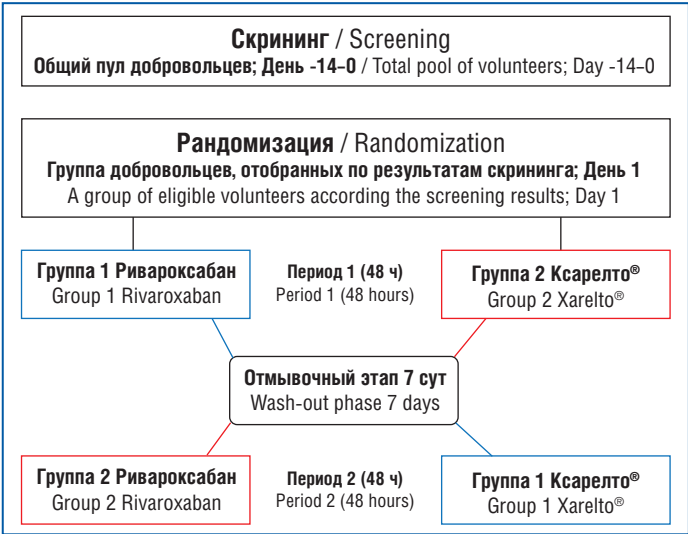


Рис. 1. Общая схема исследования

Fig. 1. General study design

$T_{1/2}$ (период полувыведения). Дополнительные параметры фармакокинетики (данные в статье не представлены): T_{lag} (время от точки 0 до первой точки с концентрацией выше нижнего предела количественного определения, НПКО); последней точкой расчета (C_{last}) является последнее значение больше НПКО), AUC_{0-t}^{inf} (доля остаточной площади ($AUC_{0-t} - AUC_{0-\infty}$)/ $AUC_{0-\infty}$), K_{el} (λ_z) (константа элиминации), MRT (среднее время удержания препарата в крови). Фармакокинетические параметры оценивали с использованием специализированного программного обеспечения (например, Phoenix™ WinNonlin®, PK Solution и т. п.) и валидированного кода среды вычислений (SAS™, R Project, Julia).

Параметры безопасности и переносимости оценивали на основании анализа жалоб добровольцев, нежелательных явлений (НЯ) по данным физикального и лабораторного

обследования, регистрации основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, температуры тела), результатов ЭКГ в 12 отведениях.

Отбор проб и пробоподготовка. Во время исследования отбирали образцы крови для определения плазменных концентраций ривароксабана. Время забора образцов: до приема препарата (0 ч), далее через 0,33, 0,66, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 ч после приема препарата. Для облегчения забора крови и уменьшения дискомфорта добровольца использовали кубитальные катетеры (0–12 ч), а далее (точки 16, 24, 36 и 48 ч), отбор крови проводили с помощью венепункций. Погрешность временных точек отбора крови в период от 0 ч до 12 ч составила ± 1 мин, от 16 до 48 ч — ± 5 мин. Объем крови, забираемой для фармакокинетического исследования, составил не более 5 мл для каждой временной точки, или не более 180 мл за все исследование. С учетом анализов крови на визите скрининга и по завершении исследования, общий объем крови, отбираемый за исследование, не превышал 220 мл.

Отбор образцов крови проводили в пробирки с ЭДТА. Плазму отделяли центрифугированием при 2500–3000 оборотах в течение 10 мин. Полученный объем плазмы крови был разделен на две равные части объемом не менее 1,0 мл. Образцы замораживали при температуре не выше -25°C . Пробирки маркировали следующим образом: номер протокола исследования, код добровольца, номер периода исследования, номер образца.

Анализ концентрации ривароксабана в образцах. Количественное определение ривароксабана в образцах плазмы крови здоровых добровольцев проводили валидированным методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Процедура пробоподготовки включала стадию жидкостно-жидкостной экстракции, выпаривания органического слоя, растворения сухого остатка. Хроматографическое разделение проводили на обращенно-фазовой хроматографической колонке.

Аналитический сигнал детектировали методом tandem-масс-спектрометрии с ионизацией электроспреем. Ривароксабан детектировали по расщеплению молекулярного иона $436,0 \rightarrow 144,8$ для количественного определения в положительном режиме ионизации, $436,0 \rightarrow 231,1$ — для подтверждения специфичности метода. Концентрацию ривароксабана в активных образцах рассчитывали методом внутреннего стандарта. В качестве внутреннего стандарта использовали карбамазепин. Карбамазепин детектировали по расщеплению молекулярного иона $237,1 \rightarrow 194,1$.

Статистический анализ. Основные параметры фармакокинетики AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} были логарифмически преобразованы (для всех параметров применяли натуральный логарифм). Логарифмически преобразованные параметры использовали при дисперсионном анализе (ANOVA), с помощью которого были оценены значения остаточной (внутрииндивидуальной) вариации основных параметров фармакокинетики AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} . В качестве статистической модели дисперсионного анализа была принята общая линейная модель (GLM), включающая следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: препараты, добровольцы, период исследования, последовательность приема препаратов. На основании результатов дисперсионного анализа параметров фармакокинетики ривароксабана AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} были получены точечные оценки отношений средних геометрических (f , f' , f'') и рассчитаны их двусторонние 90% доверительные интервалы (ДИ). Для статистического анализа использовали пакет «Биоэквивалентность 2.4». Был выполнен описательный анализ данных с указанием числа наблюдений (N) и расчетом параметров описательной статистики: среднего арифметического (Mean), среднего геометрического, стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки (SE), медианы (Me), максимального и минимального значения, 1-го квартиля (Q_1), 3-го квартиля (Q_3). В ходе дисперсионного анализа для параметров AUC_{0-t} , C_{max} был вычислен коэффициент внутри- и межиндивидуальной вариации. Расчет внутрииндивидуальной вариации и искомых ДИ выполняли с помощью модуля PhoenixTM WinNonlin[®]: Winnonlin linear mixed effects modeling / bioequivalence, с помощью аналогичного программного обеспечения (SASTM, IBM[®] SPSS[®] Statistics, StatSoft[®] Statistica) или валидированного кода для среды вычислений. Сравнительная оценка безопасности исследуемых лекарственных препаратов была выполнена с помощью анализа частоты НЯ и серьезных НЯ с использованием критерия χ^2 по методу Мак-Немара.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТЕСТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ

В целях подтверждения сходимости кинетики перехода в раствор активного вещества при pH, соответствующих разным отделам желудочно-кишечного тракта человека, сравниваемые препараты ривароксабана (тестируемый и референтный) были изучены *in vitro* во всех сравниваемых дозировках. При использовании ТСКР для оценки эквивалентности профилей высвобождения действующего вещества из двух препаратов были выполнены все необходимые условия (количество принимаемых в расчет временных точек было не менее трех; условия испытания для обоих препаратов были одинаковыми, и отбор проб осуществлялся через одинаковые промежутки времени; для каждой временной точки для каждого препарата было проведено не менее 12 параллельных определений).

Согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности, в связи с тем, что в течение 15 мин в солянокислом буферном растворе pH 1,2, ацетатном буферном растворе pH 4,5 и фосфатном буферном растворе pH 6,8 растворилось менее 85% ривароксабана, кинетика растворения потребовала математического анализа данных. Был рассчитан фактор подобия (f_2) для всех исследуемых концентраций действующего вещества в примененных средах растворения, который превысил значение 50, достаточный для установления эквивалентности (табл. 2).

По результатам ТСКР лекарственного препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производства ООО «Озон», Россия) в дозировках 2,5, 10, 20 мг (исследуемый препарат) и лекарственного препарата Ксарелто[®] таблетки, покрытые пленочной оболочкой («Байер АГ», Германия) в дозировках 2,5, 10, 20 мг (референтный препарат) установлено, что профили растворения данных препаратов эквивалентны в солянокислом буферном растворе pH 1,2, ацетатном буферном растворе pH 4,5 и фосфатном буферном растворе pH 6,8. Также было установлено, что профиль растворения препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг (производства ООО «Озон», Россия) эквивалентен профилю растворения препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (производства ООО «Озон», Россия) (рис. 2).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ РИВАРОКСАБАНА

Целью проведенных исследований являлось изучение сравнительной фармакокинетики, доказательство биоэквивалентности и сравнительная оценка безопасности лекарственных препаратов Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и Ксарелто[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, у здоровых добровольцев, после однократного приема внутрь препаратов (1 таблетка исследуемого препарата или 1 таблетка референтного препарата). В ходе эксперимента определялись концентрации ривароксабана в плазме крови добровольцев, в дискретных интервалах времени с оценкой фармакокинетических параметров и относительной биодоступности лекарственных препаратов Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и Ксарелто[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, для построения фармакокинетических кривых. Графические изображения усредненных фармакокинетических профилей референтного и исследуемого лекарственных препаратов в непреломленных и логарифмических координатах приведены на рисунках 3 и 4.

Для каждого добровольца на основе полученных фармакокинетических профилей были рассчитаны индивидуальные значения основных параметров фармакокинетики

Таблица 2. Значение фактора подобия в исследованиях ТСКР препаратов Ривароксабан и Ксарелто[®]

Table 2. Similarity factor value in CDKTs of Rivaroxaban and Xarelto[®]

Значение pH pH value	2,5 мг 2,5 mg	10 мг 10 mg	15 мг 15 mg	20 мг 20 mg
pH 1,2	54,0	56,1	54,1	87,0
pH 4,5	59,5	61,4	56,5	94,0
pH 6,8	62,9	60,4	51,9	83,5

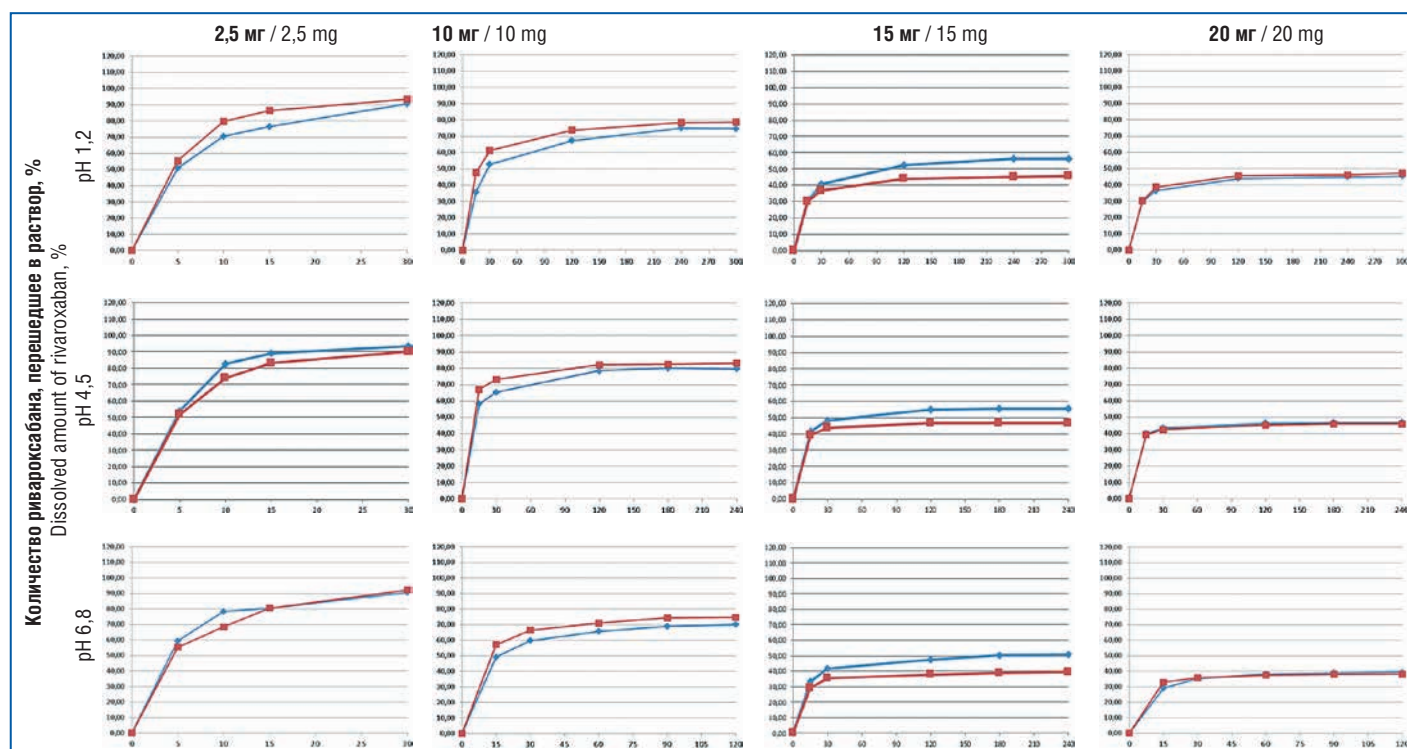


Рис. 2. Усредненные профили растворения препаратов Ривароксабан и Ксарелто®

Fig. 2. Averaged dissolution profiles of Rivaroxaban and Xarelto®

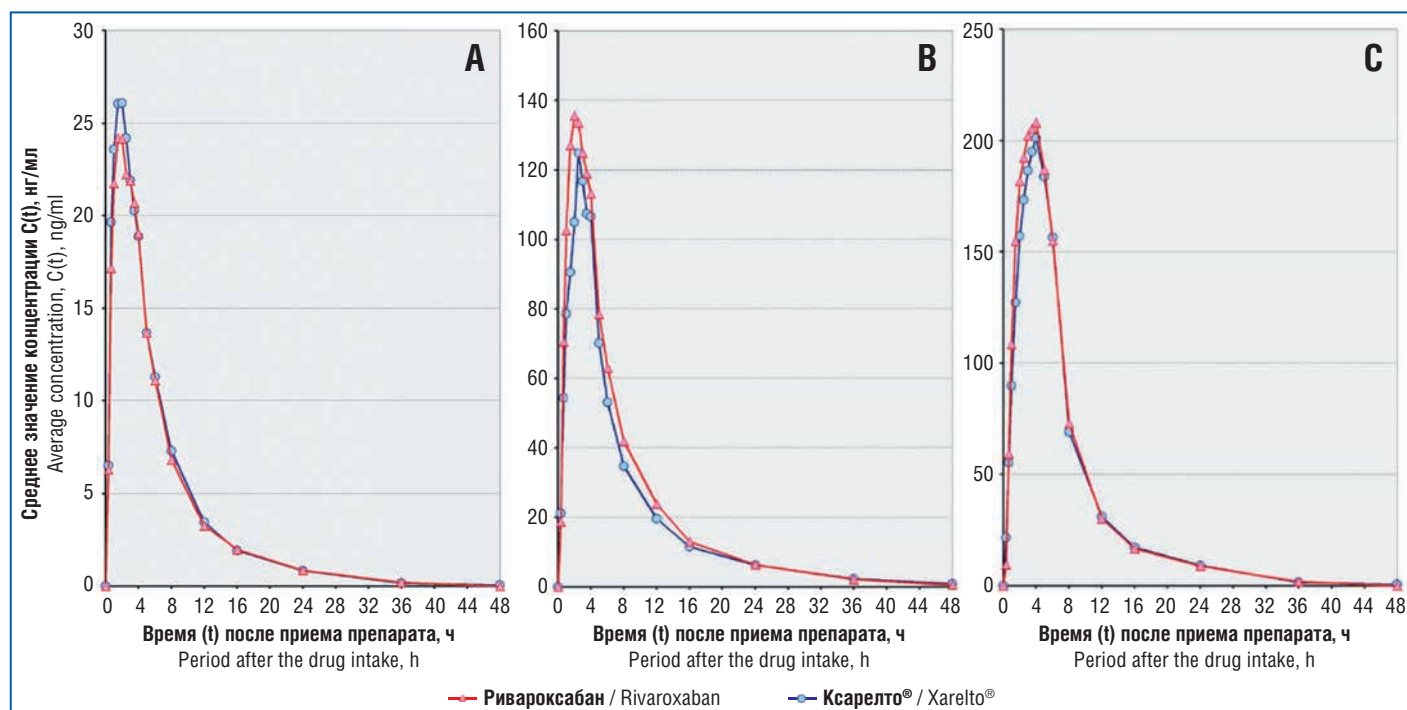


Рис. 3. Графики усредненных фармакокинетических профилей ривароксабана в плазме крови здоровых добровольцев (непреобразованные единицы) после приема 1 таблетки одного из препаратов натощак в дозе 2,5 мг (А), 10 мг (В) и после приема 1 таблетки одного из препаратов после стандартизированного завтрака в дозе 20 мг

Fig. 3. Averaged pharmacokinetic profiles of plasma rivaroxaban in healthy volunteers (unconverted units) after 1 tablet (2.5 mg (A), 10 mg (B)) of one of the drugs on an empty stomach and after 1 tablet (20 mg) of one of the drugs after a standardized breakfast

действующего вещества, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых препаратов. Обобщенные результаты статистической оценки с помощью описательной статистики параметров фармакокинетики действующего вещества приведены в таблице 3.

Для исследования биоэквивалентности сравниваемых препаратов использовали подход, основанный на оценке двусторонних 90% ДИ для отношений средних геометрических значений основных фармакокинетических параметров ривароксабана AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} . Рассчитанные

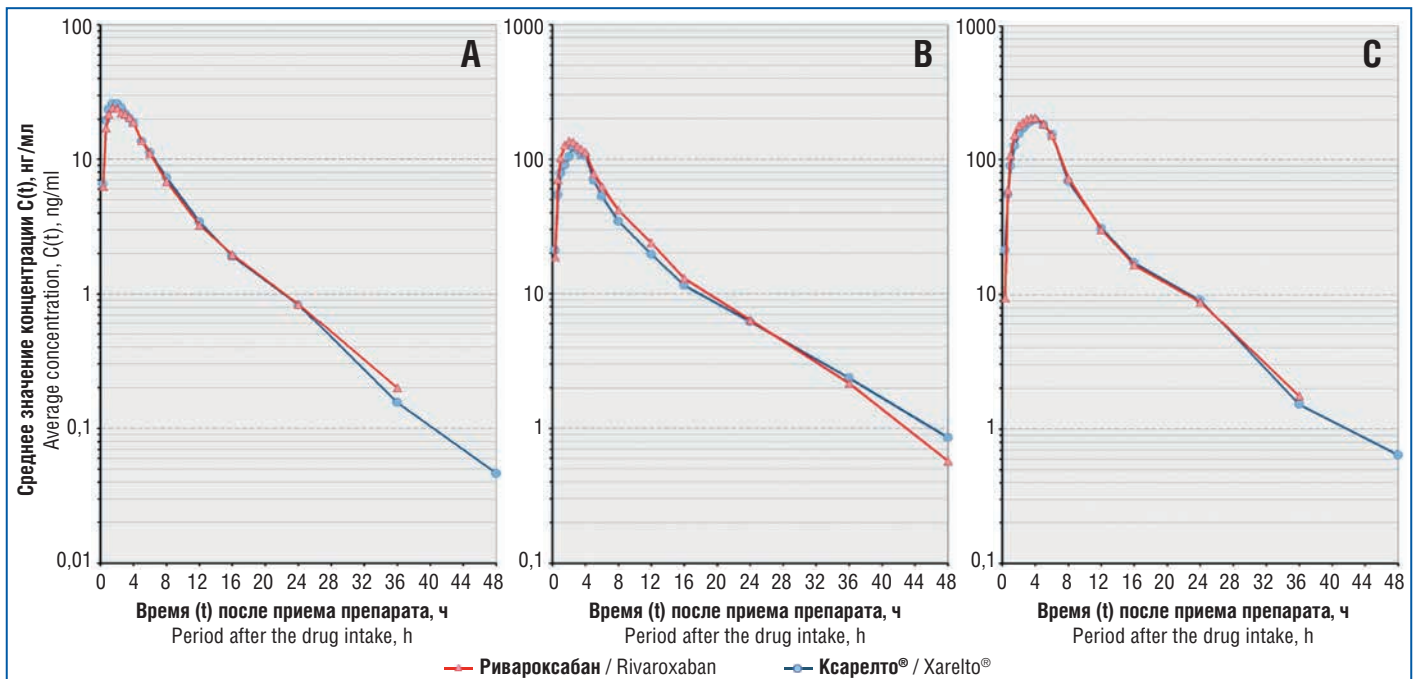


Рис. 4. Графики усредненных фармакокинетических профилей ривароксабана в плазме крови добровольцев (логарифмические координаты) после приема 1 таблетки одного из препаратов натоцк в дозе 2,5 мг (А), 10 мг (В) и после приема 1 таблетки одного из препаратов после стандартизированного завтрака в дозе 20 мг

Fig. 4. Averaged pharmacokinetic profiles of plasma rivaroxaban in healthy volunteers (logarithmic coordinates) after 1 tablet (2.5 mg (A), 10 mg (B)) of one of the drugs on an empty stomach and after 1 tablet (20 mg) of one of the drugs after a standardized breakfast

по результатам статистического анализа точечные оценки отношений и их 90% ДИ представлены в таблице 4. В графическом виде двусторонние 90% ДИ для отношения средних геометрических значений основных фармакокинетических параметров показаны на рисунке 5.

Как видно из представленных данных, 90% ДИ для отношений средних геометрических параметров AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} не выходят за пределы границ биоэквивалентности, установленных протоколом и Правилами ЕврАзЭС [12]. Следовательно, сравниваемые лекарственные препараты являются биоэквивалентными.

Кроме того, была проведена сравнительная оценка безопасности исследуемых лекарственных препаратов при их приеме здоровыми добровольцами. Серьезных НЯ и НЯ не было. Добровольцев, исключенных из исследования в связи с НЯ, не было. Двукратный прием препаратов ривароксабана не оказал какого-либо негативного влияния на показатели морфологического состава периферической крови, на уровни ее основных биохимических констант, характеризующих функциональное состояние печени и почек, на показатели общего анализа мочи, на основные показатели сердечной деятельности и гемодинамики. В связи с тем, что побочных эффектов не было, можно утверждать, что в исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость добровольцами препаратов ривароксабана. Таким образом, сравниваемые препараты имеют сопоставимый профиль безопасности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования воспроизведенных препаратов в целях регистрации в России четко регламентируются и требуют определенного набора обязательных процедур, предваряющих выход нового продукта на рынок. Для воспроизведенного препарата, являющегося копией уже заре-

гистрированного лекарственного препарата по качественному и количественному составу, необходимо получить данные о результатах ТСКР *in vitro* и биоэквивалентности, доказывающие их биофармацевтическую сопоставимость.

С целью получения характеристик серии препарата Круоксабан, использованной в исследовании биоэквивалентности, и сравнения ее с характеристиками референтного лекарственного препарата Ксарелто®, были проведены ТСКР *in vitro* в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности. Кроме того, для дозировки препарата Круоксабан 15 мг результаты исследования ТСКР являлись заменой исследований биоэквивалентности.

Была установлена эквивалентность сравнительных характеристик растворения тестируемого препарата Круоксабан (Ривароксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5, 10 и 20 мг, в сравнении с препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в четырех средах для растворения для всех концентраций. Было обнаружено, что для дозировок 2,5, 10 и 20 мг профили растворения одинаковы, поскольку значение f_2 превышает 50 в каждой среде растворения. Растворимость препарата Круоксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, сравнивалась с таковой у препарата Круоксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.

Для оценки биодоступности и параметров фармакокинетики в целях регистрации проводятся сравнительные исследования оригинального и воспроизведенного препаратов, в одной или двух дозировках, в зависимости от свойств лекарственного препарата, согласно положениям раздела 7 Правил проведения исследований биоэквивалентности³. Как правило, исследование биоэквивалентности проводится для наибольшей дозировки³. Но в случае с таблетированным препаратом ривароксабана в научной литературе имеются сведения о разной его биодоступности в зависимости от ди-

Таблица 3. Параметры фармакокинетики ривароксабана в плазме крови добровольцев при приеме препарата натощак в разных дозировках

Table 3. Pharmacokinetic parameters of plasma rivaroxaban in volunteers after the drug intake on an empty stomach (various dosages)

Параметр фармакокинетики Pharmacokinetic parameter	Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «Озон», Россия) / Rivaroxaban, film-coated tablets (Ozon LLC, Russia)	Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (держатель РУ «Байер АГ», Германия) / Xarelto®, film-coated tablets (MA holder — Bayer AG, Germany)
2,5 мг / 2,5 mg		
AUC ₀₋₁₂ нг×ч/мл / AUC ₀₋₁₂ ng×h/ml	180,09 (49,52)	173,94 (35,07)
AUC _{0-∞} нг×ч/мл / AUC _{0-∞} ng×h/ml	180,54 (49,72)	174,28 (35,35)
C _{max} нг×ч/мл / C _{max} ng×h/ml	30,60 (10,04)	28,02 (6,19)
T _{max} ч / T _{max} h	1,5 [1,0; 2,5]	1,5 [0,7; 4,0]
T _{1/2} ч / T _{1/2} h	4,4 (1,4)	4,6 (1,2)
10 мг / 10 mg		
AUC ₀₋₁₂ нг×ч/мл / AUC ₀₋₁₂ ng×h/ml	907,91 (297,53)	1042,78 (349,74)
AUC _{0-∞} нг×ч/мл / AUC _{0-∞} ng×h/ml	917,57 (298,10)	1049,17 (350,68)
C _{max} нг×ч/мл / C _{max} ng×h/ml	137,65 (61,89)	152,91 (86,18)
T _{max} ч / T _{max} h	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 4,0]
T _{1/2} ч / T _{1/2} h	6,4 (2,2)	5,8 (1,6)
20 мг / 20 mg		
AUC ₀₋₁₂ нг×ч/мл / AUC ₀₋₁₂ ng×h/ml	1600,13 (464,18)	1659,99 (495,42)
AUC _{0-∞} нг×ч/мл / AUC _{0-∞} ng×h/ml	1606,77 (469,21)	1663,37 (496,20)
C _{max} нг×ч/мл / C _{max} ng×h/ml	222,46 (75,45)	242,48 (75,30)
T _{max} ч / T _{max} h	3,5 [2,5; 4,0]	3,0 [0,7; 6,0]
T _{1/2} ч / T _{1/2} h	4,9 (1,7)	4,5 (1,4)

Примечание. Значения T_{max} представлены как Me [Q1; Q3], остальные — как Mean (SD).

Note. T_{max} values are expressed as Me [Q1; Q3], the others are expressed as Mean (SD).

Таблица 4. Результаты оценки критериев биоэквивалентности препаратов Ривароксабан и Ксарелто® в различных дозировках

Table 4. Results of evaluation of bioequivalence criteria for Rivaroxaban and Xarelto® in various dosages

Параметр Parameter	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности CV _{INTRA} / Intrasubject coefficients of variation, CV _{INTRA}	Отношение средних геоме- трических (μ _T /μ _R) / Geometric mean ratios (μ _T /μ _R)	90% ДИ для μ _T /μ _R 90% CI for μ _T /μ _R	Диапазон биоэквива- лентности Bioequivalence range
2,5 мг / 2,5 mg				
AUC _{0-t} (f')	16,06%	102,17%	95,48-109,33%	80-125%
AUC _{0-∞} (f)	16,06%	102,24%	95,55-109,40%	
C _{max} (f'')	24,98%	106,78%	96,20-118,53%	
10 мг / 10 mg				
AUC _{0-t} (f')	14,49%	86,86%	81,71-92,34%	80-125%
AUC _{0-∞} (f)	14,08%	87,29%	82,25-92,63%	
C _{max} (f'')	22,40%	90,40%	82,30-99,29%	
20 мг / 20 mg				
AUC _{0-t} (f')	13,90%	96,72%	91,20-102,57%	80-125%
AUC _{0-∞} (f)	13,89%	96,87%	91,35-102,72%	
C _{max} (f'')	18,26%	91,54%	84,77-98,85%	

апазона доз и поступления препарата в организм натощак или после приема пищи. Так, было показано, что ривароксабан быстро всасывается у здоровых людей натощак, достигая максимальной концентрации в плазме крови (C_{max})

примерно через 2 ч после приема одной таблетки (1,25–80 мг) [10]. При приеме внутрь показатель T_{max} составляет от 3 до 3,5 ч (таблетки по 10, 15 и 20 мг) [11]. По данным литературы, у ривароксабана наблюдается линейная фар-

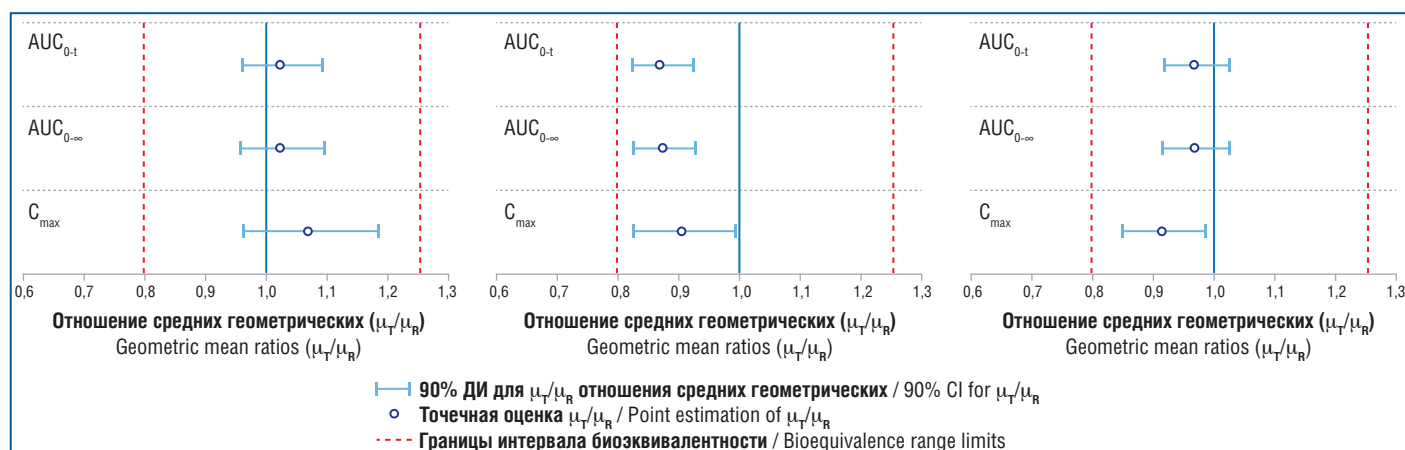


Рис. 5. Двусторонние 90% ДИ для отношения средних геометрических основных фармакокинетических параметров

Fig. 5. Two-sided 90% CI for geometric mean ratios of basic pharmacokinetic parameters

макокинетика при дозе до 10 мг при приеме натощак⁴. Биодоступность таблетки 10 мг при приеме внутрь высока (80–100%) независимо от приема пищи [12]. Однако биодоступность таблетки 20 мг значительно снижается при приеме без пищи (66%). Пища восстанавливает высокий уровень пероральной биодоступности ($\geq 80\%$) ривароксабана в этой дозе и приводит к увеличению площади под кривой зависимости концентрации от времени в плазме крови (AUC) и C_{max} на 39 и 76% соответственно. В связи с этим в инструкции по медицинскому применению препарат ривароксабана рекомендуется принимать в дозе 20 мг во время приема пищи. Учитывая, что дозы 15 и 20 мг используются по одним и тем же показаниям, дозу 15 мг также следует принимать с пищей, чтобы обеспечить соответствие рекомендациям по дозировке [11]. Поскольку существует различный эффект приема пищи на фармакокинетические параметры ривароксабана, приводящий к различным рекомендациям по приему для более низких доз (2,5 и 10 мг) и более высоких доз (15 и 20 мг), зарубежные регуляторные органы выпустили рекомендации по проведению исследований биоэквивалентности, согласно которым требуется проведение нескольких исследований. Рекомендуется проводить исследования с дозировками до 10 мг натощак и исследование с дозировкой 15 мг и более после приема пищи⁵.

В проведенные нами исследования были привлечены здоровые добровольцы мужского пола (принимались во внимание фармакодинамическое действие изучаемых препаратов и циклические изменения гормонального фона у добровольцев женского пола, неблагоприятно влияющие на подбор и комплаентность участников исследования). Для расчета количества добровольцев в исследовании препарата Круоксабан использовали показатели внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров, полученные в уже проведенных исследованиях биоэквивалентности препаратов ривароксабана. По данным таких исследований, наибольшие значения внутрииндивидуальной вариабельности составили 24,43 и 14,65% для C_{max} и AUC соответственно⁶. В нашем исследовании получены схожие параметры внутрииндивидуальной вариабельности соответствующих

параметров у исследуемых препаратов (см. табл. 3). Исходя из данных внутрииндивидуальной вариабельности, в каждое исследование включили 32 рандомизированных добровольца. Нами было проведено изучение сравнительной фармакокинетики и относительной биодоступности препаратов Круоксабан и Ксарелто® в дозировках 2,5 мг и 10 мг у здоровых добровольцев натощак (исследования № RVX001, RVX002), а в дозировке 20 мг — после приема пищи (исследование № RVX003).

Валидация биоаналитического метода была выполнена в соответствии с требованиями Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕвразЭС: Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов, и на основании опубликованных данных об измерениях концентрации ривароксабана в плазме крови человека [13]. Нижний предел количественного определения ривароксабана в образце плазмы добровольца в рамках проведенной процедуры валидации был установлен на уровне 0,5 нг/мл. Мощность статистических тестов оценивалась с помощью статистической программы NCSS PASS 15. Для всех параметров AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} мощность статистического теста оказалась выше 80%. Полученные результаты удовлетворяют общепринятому критерию биоэквивалентности и требованиям протокола настоящего исследования (границы 90% ДИ отношений средних геометрических значений для основных фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} находятся в диапазоне 80–125%). Следовательно, биоэквивалентность препарата Круоксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 10 мг и 20 мг (производства ООО «Озон», Россия) и препарата Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 10 мг и 20 мг (держатель РУ «Байер АГ», Германия), следует считать установленной. Была осуществлена экстраполяция данных о биоэквивалентности препарата Круоксабан, полученных для концентрации 20 мг (протокол № RVX003), на дозировку 15 мг, согласно результатам ТСКР, принимая во внимание способ применения (с пищей), и рекомендации по изучению био-

⁴ Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). XARELTO® immediate release tablets (rivaroxaban). 2009. (Electronic resource.) URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022406orig1s000clinpharmr.pdf (access date: 15.02.2025).

⁵ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Rivaroxaban film-coated tablets 2.5, 10, 15 and 20 mg 5 product-specific bioequivalence guidance EMA/CHMP/PKWP/151340/2015 24 September 2015.

⁶ Public Assessment Report. Scientific discussion. Rivaroxaban Vocate 10 mg, 15 mg and 20 mg, film-coated tablets (rivaroxaban) NL/H/5417/001-003/DC. Date: 21 May 2024. (Electronic resource.) URL: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h128304.pdf> (access date: 15.02.2025).

эквивалентности препаратов ривароксабана⁷. Дозировки 15 и 20 мг имеют одинаковый способ приема (с пищей), кроме того, была показана эквивалентность профилей растворимости препаратов Круоксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировке 20 мг. Таким образом, дозировка 15 мг была зарегистрирована по процедуре био-вейвер, согласно Правилам проведения исследований био-эквивалентности³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в данной работе биофармацевтические исследования препаратов ривароксабана проведены в Российской Федерации по протоколам № RVX001, RVX002 и RVX003, одобренным Минздравом России, в полном соответствии с требованиями российского законодательства, Правилами надлежащей клинической практики ЕврАзЭС, Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕврАзЭС и международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP). В ходе исследований изучена сравнительная фармакокинетика и биоэквивалентность препаратов ривароксабана: исследуемый препарат — Круоксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производства ООО «Озон», Россия) и препарат сравнения, разрешенный к медицинскому применению в России, — Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (держатель РУ «Байер АГ», Германия), в дозировках 2,5 мг, 10 мг и 20 мг. Биоэквивалентность сравниваемых препаратов ривароксабана была обоснована и доказана, препарат прошел государственную регистрацию (РУ № ЛП-№(004773)-(РГ-РУ)) и находится в обороте на территории государств — членов Европейского экономического союза.

Литература / References

1. Трофимов Н.А., Николаев Н.С., Бабокин В.Е. и др. Комплексная профилактика и лечение венозных тромбозомболических осложнений у пациентов ортопедического профиля. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024;(2):52–58.
2. Trofimov N.A., Nikolaev N.S., Babokin V.E. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolic complications in orthopedic patients. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2024;(2):52–58 (in Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202402152
3. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):630S–669S. DOI: 10.1378/chest.08-0720
4. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost*. 2007;5(Suppl 1):60–64. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02473.x
5. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359:938–949. DOI: 10.1056/NEJMra0801082
6. Weitz J.L., Hirsh J., Samama M.M. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):234S–256S. DOI: 10.1378/chest.08-0673. Erratum in: *Chest*. 2008;134(2):473
7. Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A. et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 — an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005;3(3):514–521. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x
8. Tersteegen A., Burkhardt N. Rivaroxaba — an oral, direct Factor Xa inhibitor — binds rapidly to Factor Xa. *J Thromb Haemost*. 2007;5(Suppl 2):Abstract P-W-651. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.tb03208.x
9. Depasse F., Busson J., Mnich J. et al. Effect of BAY 59-7939—a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor—on clot-bound Factor Xa activity in vitro. *J Thromb Haemost*. 2005;3: Abstract P1104.
10. Gerotziakas G.T., Elalamy I., Depasse F. et al. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):886–888. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02429.x

10. Kubitz D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(4):412–421. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.06.011
11. Stampfuss J., Kubitz D., Becka M., Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(7):549–561. DOI: 10.5414/CP201812
12. Kvasnicka T., Malikova I., Zenahlikova Z. et al. Rivaroxaban — Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab*. 2017;18(7):636–642.
13. Shaikh K., Mungantiwar A., Halde S., Pandita N. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of rivaroxaban in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *Eur J Mass Spectrom (Chichester)*. 2020;26(2):91–105. DOI: 10.1177/1469066719875014

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сотников Илья Евгеньевич — PhD в клеточной и молекулярной иммунологии, главный эксперт в планировании, организации, проведении и оценке клинических исследований, главный научный эксперт-консультант, директор международного сотрудничества компании ООО «ЭЮЦ Клиник»; 109147, Россия, г. Москва, ул. Таганская, д. 3, эт. 5, пом. 1, ком. 4; ORCID iD 0000-0001-9968-2803

Касаткина Ирина Сергеевна — к.м.н., генеральный директор ООО «ЭЮЦ Клиник»; 109147, Россия, г. Москва, ул. Таганская, д. 3, эт. 5, пом. 1, ком. 4; ORCID iD 0000-0002-6177-3360

Муратов Кирилл Михайлович — врач-терапевт, врач-клинический фармаколог ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-4195-8907

Контактная информация: Сотников Илья Евгеньевич, e-mail:

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.01.2025.

Поступила после рецензирования 04.02.2025.

Принята в печать 27.02.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Il'ya E. Sotnikov — PhD in Cellular and Molecular Immunology, Chief Expert for Design, Arrangement, Management and Evaluation of Clinical Trials, Chief Scientific Expert Consultant, Director for International Cooperation of ELC Clinic LLC; room 4, office 1, floor 5, 3, Taganskaya str., Moscow, 109147, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9968-2803

Irina S. Kasatkina — C. Sc. (Med.), General Director of the ELC Clinic LLC; room 4, office 1, floor 5, 3, Taganskaya str., Moscow, 109147, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6177-3360

Kirill M. Muratov — General Physician, Clinical Pharmacologist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4195-8907

Contact information: Il'ya E. Sotnikov, e-mail:

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 10.01.2025.

Revised 04.02.2025.

Accepted 27.02.2025.

⁷ EMEA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Rivaroxaban Accord EMA/550657/2020 17 September 2020