

УДК 615.03:615:22

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-293-301>

Оригинальная статья | Original article



Сравнительное изучение биоэквивалентности препаратов, содержащих ривароксабан, при однократном приеме здоровыми добровольцами

Г.Н. Гильдеева¹, А.А. Чапленко¹, В.И. Юрков², Е.С. Степанова^{2,✉}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² ООО «Медикал Девелопмент Эдженси», Краснопресненская наб., д. 12, Москва, 123610, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Степанова Елена Сергеевна es@mda-cro.com

РЕЗЮМЕ

Новые оральные антикоагулянты считаются не менее эффективными или превосходят по эффективности антагонисты витамина К (варфарин) и включены в современные рекомендации по лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний. Была показана эффективность применения препаратов ривароксабана для борьбы с тромботическими осложнениями новой коронавирусной инфекции COVID-19. Широкое использование препаратов ривароксабана в клинической практике делает актуальной разработку его воспроизведенных лекарственных препаратов.

Цель работы: сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности в исследовании биоэквивалентности препаратов ривароксабана у здоровых добровольцев после однократного приема натошак.

Материалы и методы: исследовали биоэквивалентность препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия), референтному препарату Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг («Байер АГ», Германия), при их однократном приеме по одной таблетке здоровыми добровольцами натошак. В открытое рандомизированное перекрестное исследование были включены 46 здоровых добровольцев. Препараты (исследуемый и референтный) назначались однократно с последующим забором крови в течение 48 ч. Период «отмывки» между периодами исследования составлял 7 сут. Количественное определение концентрации ривароксабана в образцах плазмы крови осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС).

Результаты: в ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений, в том числе серьезных, при применении тестируемого и референтного препаратов. Рассчитаны фармакокинетические параметры при приеме препаратов Ривароксабан и Ксарелто® соответственно: C_{max} 134,6 ± 58,0 и 139,9 ± 49,3 нг/мл, AUC_{0-48} 949,7 ± 354,5 и 967,6 ± 319,9 нг×ч/мл, $AUC_{0-\infty}$ 986,9 ± 379,7 и 1003,6 ± 320,4 нг×ч/мл, $T_{1/2}$ 8,2 ± 3,2 и 7,8 ± 3,3 ч. Границы 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-48} и $AUC_{0-\infty}$ составили 88,04–108,67, 89,42–104,92 и 89,44–104,81% соответственно.

Выводы: исследуемый препарат Ривароксабан и референтный препарат Ксарелто® имеют схожие фармакокинетические профили ривароксабана и одинаковые профили безопасности. Доказана биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов.

Ключевые слова: ривароксабан; фармакокинетика; биоэквивалентность; новые оральные антикоагулянты; профиль безопасности

Для цитирования: Гильдеева Г.Н., Чапленко А.А., Юрков В.И., Степанова Е.С. Сравнительное изучение биоэквивалентности препаратов, содержащих ривароксабан, при однократном приеме здоровыми добровольцами. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):293–301. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-293-301>

Single-Dose Bioequivalence Study of Rivaroxaban-Containing Medicinal Products in Healthy Volunteers

G.N. Gildeeva^{1,2}, A.A. Chaplenko¹, V.I. Yurkov², E.S. Stepanova^{2,✉}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Medical Development Agency LLC, 12 Krasnopresnenskaya Emb., Moscow, 123610, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elena S. Stepanova** es@mda-cro.com

ABSTRACT

Therapeutically, new oral anticoagulants (NOACs) are considered to be non-inferior or superior to vitamin K antagonists (warfarin). NOACs are included in current guidelines for the treatment of various cardiovascular diseases. Rivaroxaban medicinal products have been shown to effectively fight thrombotic complications of the new coronavirus infection, COVID-19. The wide clinical use of rivaroxaban products motivates the development of generics.

The aim of the study was to compare the pharmacokinetics and safety of rivaroxaban medicinal products in a single-dose bioequivalence study in healthy volunteers under fasting conditions.

Materials and methods: the bioequivalence study compared single-dose oral administration of Rivaroxaban, 10 mg film-coated tablets (NovaMedica Innotech LLC, Russia), and the reference product Xarelto®, 10 mg film-coated tablets (Bayer AG, Germany), in healthy volunteers under fasting conditions. The open, randomised, cross-over trial included 46 healthy volunteers. Each of the medicinal products (the test product and the reference product) was administered once; blood samples were collected during the 48 h after the administration. The washout between the study periods lasted 7 days. Rivaroxaban was quantified in plasma samples of the volunteers by high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS).

Results: no adverse events or serious adverse events were reported for the test and reference products during the study. The following pharmacokinetic parameters were obtained for Rivaroxaban and Xarelto®, respectively: C_{max} of 134.6 ± 58.0 ng/mL and 139.9 ± 49.3 ng/mL, AUC_{0-48} of 949.7 ± 354.5 ng×h/mL and 967.6 ± 319.9 ng×h/mL, $AUC_{0-\infty}$ of 986.9 ± 379.7 ng×h/mL and 1003.6 ± 320.4 ng×h/mL, $T_{1/2}$ of 8.2 ± 3.2 h and 7.8 ± 3.3 h. The 90% confidence intervals for the ratios of C_{max} , AUC_{0-48} , and $AUC_{0-\infty}$ geometric means were 88.04–108.67%, 89.42–104.92% and 89.44–104.81%, respectively.

Conclusions: the test product Rivaroxaban and the reference product Xarelto® were found to have similar rivaroxaban pharmacokinetics and safety profiles. The study demonstrated bioequivalence of the medicinal products.

Key words: rivaroxaban; pharmacokinetics; bioequivalence; new oral anticoagulants; safety profile

For citation: Gildeeva G.N., Chaplenko A.A., Yurkov V.I., Stepanova E.S. Single-dose bioequivalence study of rivaroxaban-containing medicinal products in healthy volunteers. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):293–301. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-293-301>

Введение

Новые оральные антикоагулянты (НОАК) считаются более эффективными препаратами по сравнению с антагонистами витамина К, что отражено в современных клинических рекомендациях по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий [1], пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями [2]. Целью разработки НОАК был поиск «идеального антикоагулянта» [3], обеспечивающего высокую эффективность и безопасность проводимой терапии. В отличие от варфарина НОАК ингибируют какой-либо один конкретный фактор в коагуляционном каскаде.

Одним из важнейших представителей НОАК является ривароксабан, который быстро и конкурентоспособно связывает фактор Ха через S1 и S4 зоны, таким образом прерывая генерацию тромбина [4–6], при этом данный процесс является обратимым и высокоселективным. Кроме того, этот прямой ингибитор фактора Ха снижает прокоагулянтную способность активированных моноцитов и макрофагов, оказывает противовоспалительное действие, блокируя секрецию воспалительных хемокинов [7]. Данный эффект обусловлен ингибированием генерации тромбина [8, 9]. Ривароксабан имеет широкое терапевтическое окно, минимальное взаимодействие с пищей и очень ограниченное взаимодействие с другими лекарственными препаратами [10]. Особенности его фармакокинетики является высокая биодоступность (до 80%) и быстрая абсорбция, максимальная концентрация достигается через 1,5–4 ч после приема, при этом около 90% ривароксабана связывается с белками плазмы. Применение ривароксабана чрезвычайно актуально в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, поскольку данное заболевание может сопровождаться тромбоцитарными осложнениями [11, 12].

Для государственной регистрации воспроизведенного препарата, а также для формирования перечня взаимозаменяемых препаратов в Российской Федерации необходимо подтверждение эквивалентности фармакокинетического профиля и профиля безопасности воспроизведенного препарата оригинальному¹, что определяет его итоговую клиническую эффективность.

Цель работы — сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности в исследовании

биоэквивалентности препаратов ривароксабана у здоровых добровольцев после однократного приема натошак.

Материалы и методы

Исследовали биоэквивалентность препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия), референтному препарату Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг («Байер АГ», Германия), при их однократном приеме по одной таблетке здоровыми добровольцами натошак.

На фармацевтическом рынке Российской Федерации лекарственные препараты ривароксабана в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, представлены в дозировках 2,5, 10, 15, 20 мг. Как правило, исследование биоэквивалентности проводят для наибольшей дозировки. В данном случае это неприменимо, поскольку разные дозировки ривароксабана имеют различные показания к применению и способы применения. Изучена биоэквивалентность препаратов в дозе 10 мг.

Исследование проведено на базе ГБУЗ АО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница» в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, подлежащей клинической практике (Good Clinical Practice, GCP) и регламентировалось действующим законодательством Евразийского экономического союза². Получено одобрение Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 270 от 06.04.2021) на проведение исследования, разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования (протокол заседания № 339 от 05.07.2021).

В одноцентровое открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование биоэквивалентности двух препаратов ривароксабана после однократного приема натошак были включены 46 добровольцев мужского пола в возрасте от 24 до 42 лет (в среднем $27,1 \pm 6,4$ года) с индексом массы тела $23,4 \pm 2,5$ кг/м², готовых придерживаться адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования. Добровольцы были рандомизированы в 2 группы по 23 человека. Все добровольцы подписали информированное согласие

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

на участие в исследовании. Все добровольцы завершили участие в исследовании в соответствии с его протоколом.

Исследование состояло из периода скрининга (до 10 сут), двух периодов забора образцов крови после приема препаратов (48 ч) и периода «отмывки» (7 сут), завершения исследования. Период наблюдения уровня концентрации ривароксабана в крови после приема препарата был выбран на основании данных литературы³ [13], где указано, что 48 ч достаточно для достижения площади под фармакокинетической кривой (кривой «концентрация–время», AUC) более 80% от $AUC_{0-\infty}$.

При скрининге добровольцы проходили обследование, включающее врачебный осмотр, сбор анамнеза, данные физикального обследования по основным органам и системам (дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная, нервная), измерение роста и массы тела, оценку жизненно важных показателей (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), температура тела), снятие электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. Всем добровольцам были выполнены лабораторные исследования: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время), анализ на серологические маркеры ВИЧ, гепатитов В и С, сифилиса, тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе и анализ мочи на наличие наркотических веществ.

В первом периоде исследования добровольцы были рандомизированы в группы по последовательностям приема препаратов TR (группа А) и RT (группа В) в соответствии со схемой рандомизации, где Т – исследуемый препарат Ривароксабан, R – референтный препарат Ксарелто®.

В каждом периоде исследования добровольцев госпитализировали не позднее чем за 1 ч до запланированного приема препарата. Добровольцы получали по 1 таблетке (10 мг) одного из препаратов после 10 ч голодания (на тощак). Для отбора крови во временные точки до 12 ч после приема препарата добровольцам устанавливались катетеры. Отбор крови через 24 и 48 ч после введения препаратов производили путем венепункции. Всего в каждом периоде было взято 17 образцов крови по 5 мл: за 15 мин

до приема препарата и через 0,5; 1,0; 1,33; 1,66; 2,0; 2,33; 2,66; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0 и 48,0 ч после приема препарата.

В двух периодах исследования оценивали жизненно важные показатели (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела), регистрировались все нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ). Учитывая фармакологический эффект препаратов ривароксабана и его механизм действия, оценивали параметры коагулограммы добровольцев исследования. В конце второго периода исследования проводили физикальный осмотр добровольцев с оценкой жизненно важных функций, ЭКГ и лабораторные исследования (общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови). На основании регистрируемых показателей делали выводы о профилях безопасности исследуемого и референтного препаратов.

Пробоподготовка

Отобранные в вакуумные пробирки с K_2 ЭДТА (дикалий этилендиаминтетрауксусная кислота) в качестве антикоагулянта образцы крови добровольцев центрифугировали при 1600 (± 150) g в течение 10 мин при температуре не выше +4 °С. Плазму незамедлительно замораживали и хранили до проведения анализа при температуре не выше –60 °С.

Аналитический метод и хроматографическая система

Перед анализом образцы плазмы крови размораживали при комнатной температуре. Пробоподготовка заключалась в извлечении аналита при помощи жидкость-жидкостной экстракции этилацетатом. Количественный анализ проводили в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP). Для определения концентрации ривароксабана и ривароксабана-d4 (внутреннего стандарта) был разработан и валидирован чувствительный и высокоселективный биоаналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) с применением системы ВЭЖХ LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) и масс-спектрометрического детектора с тройным квадрупольным масс-анализатором AB Sciex API 4000/2 (США).

Хроматографические условия: изократический режим элюирования, колонка YMC-Triart C18, 100×2,1 мм, размер частиц 5 мкм (YMC CO., LTD, Япония). Подвижная фаза А: вода :

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

ацетонитрил : уксусная кислота 95:5:0,1; подвижная фаза В ацетонитрил : вода : уксусная кислота 95:5:0,1; изократический режим элюирования, в соотношении фаза А : фаза В 4:6, скорость потока 300 мкл/мин. Анализ проводили в режиме регистрации положительных ионов. Метод ионизации – электрораспыление. Настройки масс-спектрометра: потенциал декластеризации ионов 85 В, напряжения на электроспее 5500 В, температура ионного источника 600 °С, входной потенциал 10 В, время измерения 400 мс. Газ ячейки соударений – азот, целевые переходы m/z 436,4→144,8 для ривароксабана, 440,3→144,8 для его изотолога ривароксабана-d4.

Метод был селективен, нижний предел количественного определения (НПКО) ривароксабана составил 0,5 нг/мл. Согласно данным литературы, такой НПКО обеспечивает определение концентрации на уровне менее 5% от C_{max} [13]. Линейный диапазон метода 0,5–400 нг/мл. В одной аналитической серии правильность определения ривароксабана в плазме крови в диапазоне концентраций 0,5–400 нг/мл варьировала от 93,0 до 97,7% с коэффициентом вариации 0,4–2,3%. Между тремя аналитическими сериями (в 2 разных дня) правильность определения ривароксабана в плазме крови в диапазоне концентраций 0,5–400 нг/мл варьировала от 97,5 до 102,4% с коэффициентом вариации 2,9–5,9%. Было доказано отсутствие эффекта переноса. В рамках валидации метода оценивали матричный эффект ривароксабана (коэффициент вариации матричного фактора $CV_{MF} \leq 6,25\%$), в том числе на гемолизованной и на гиперлипидемической плазме ($CV_{MF} \leq 4,60\%$). Степень извлечения ривароксабана составила $89 \pm 2\%$, ривароксабана-d4 – $87 \pm 1\%$.

Была доказана стабильность аналита в плазме крови при комнатной температуре в течение 24 ч, при температуре ≤ -18 °С в течение 83 сут и при температуре ≤ -65 °С в течение 21 сут. Доказана стабильность ривароксабана в трех циклах замораживания-оттаивания при температуре ≤ -18 °С, ≤ -65 °С и при комнатной температуре. Концентрации ривароксабана были стабильны в образцах, подготовленных к анализу, в течение 1 ч при комнатной температуре и 90 ч при температуре 15 °С (температура автосамплера). Ривароксабан был стабилен в цельной крови (до получения плазмы) в течение 40 мин при комнатной температуре.

Концентрации ривароксабана оставались стабильными в исходном растворе в течение 110 сут при комнатной температуре. Рабочие растворы ривароксабана и ривароксабана-d4 оставались стабильными в течение 6 сут при температуре 4 °С.

Разработанный метод удовлетворял всем валидационным критериям⁴ и был применен для анализа биообразцов исследования биоэквивалентности препаратов ривароксабана.

Фармакокинетический анализ

Профили изменения концентраций (С) в плазме крови во времени (t), зарегистрированные после приема препаратов, характеризовали максимальной концентрацией лекарственного вещества (C_{max}), временем достижения максимальной концентрации (T_{max}), площадью под кривой «концентрация–время» (AUC) в пределах от нуля до момента последнего отбора пробы крови (t = 48 ч).

Статистическая обработка данных

Заключение о биоэквивалентности делается на основании расчета трех основных фармакокинетических параметров: C_{max} , AUC_{0-48} и $AUC_{0-\infty}$. Отношение данных параметров исследуемого лекарственного препарата к референтному лекарственному препарату должно лежать в интервале 80,00–125,00% при 90% доверительном интервале (ДИ). Логнормальное распределение фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-48} и $AUC_{0-\infty}$ проверяли при помощи теста Шапиро–Уилка. В соответствии с этим сравнение средних значений фармакокинетических параметров исследуемого препарата и препарата сравнения проводили на основе мультипликативной модели, а ДИ строили для отношений соответствующих средних значений.

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета Software Phoenix WinNonlin® версия 7.0 и SASR версия 9.4. Статистический анализ выполняли в один этап после завершения биоаналитических процедур и расчета фармакокинетических параметров.

Результаты и обсуждение

Усредненные фармакокинетические параметры ривароксабана в плазме крови добровольцев после однократного приема препаратов Ривароксабан и Ксарелто® представлены в таблице 1.

Выбранный НПКО аналитического метода, а также период наблюдения до 48 ч после

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

приема препарата обеспечили надежную оценку длительности экспозиции. Полученные значения AUC_{0-48} перекрывают более 80% $AUC_{0-\infty}$.

Полученные средние значения фармакокинетических параметров не имели значительных отличий от опубликованных ранее данных для представленных на фармацевтическом рынке препаратов ривароксабана. Так, по нашим данным, C_{max} для тестируемого и референтного препаратов ривароксабана составили $134,6 \pm 58,0$ и $133,9 \pm 49,3$ нг/мл соответственно. В работе S. Ding и соавт. [13] среднее значение C_{max} для ривароксабана составляло 127 ± 51 нг/мл. Согласно инструкции по применению референтного препарата Ксарелто®, период полувыведения ривароксабана составляет от 5 до 9 ч⁵. Рассчитанные периоды полувыведения ривароксабана при приеме добровольцами исследования тестируемого и референтного препаратов укладываются в приведенный диапазон.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов основан на оценке 90% ДИ для отношения геометрических средних параметров AUC_{0-48} и C_{max} (табл. 2).

90% ДИ для отношения скорректированных геометрических средних исследуемого

препарата и препарата сравнения составили для C_{max} , AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$ 88,04–108,67, 89,42–104,92 и 89,44–104,81% соответственно, то есть находились в пределах критерия приемлемости 80,00–125,00%⁶.

Оценка профилей безопасности показала хорошую переносимость испытуемого и референтного препаратов. Параметры коагулограммы у добровольцев после приема препаратов Ривароксабан и Ксарелто® не выходили за пределы физиологической нормы. За время проведения исследования ни у одного из добровольцев не были зарегистрированы НЯ, в том числе СНЯ. Кровотечений при однократном приеме препаратов Ривароксабан или Ксарелто® также не наблюдалось. По данным физикального осмотра, динамики основных жизненных показателей (АД, ЧСС, температуры тела), общеклинического анализа крови и мочи, а также результатов интерпретации ЭКГ, клинически значимых отклонений в состоянии выявлено не было. На основании полученных данных можно сделать заключение, что исследуемый препарат Ривароксабан и референтный препарат Ксарелто® имеют сходные профили безопасности.

Таблица 1. Усредненные значения фармакокинетических параметров ривароксабана после однократного приема препаратов в дозе 10 мг

Table 1. Mean pharmacokinetic parameters of rivaroxaban after a single 10 mg dose of the studied medicinal products

Параметр <i>Parameter</i>	Ривароксабан (исследуемый препарат) <i>Rivaroxaban (test product)</i>		Ксарелто® (референтный препарат) <i>Xarelto® (reference product)</i>	
	Значение, $M \pm SD$ <i>Value, $M \pm SD$</i>	CV, %	Значение, $M \pm SD$ <i>Value, $M \pm SD$</i>	CV, %
C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/mL	$134,6 \pm 58,0$	43,1	$133,9 \pm 49,3$	36,8
AUC_{0-48} , нг×ч/мл AUC_{0-48} , ng×h/mL	$949,7 \pm 354,5$	37,3	$967,6 \pm 319,9$	33,1
$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл $AUC_{0-\infty}$, ng×h/mL	$986,9 \pm 379,7$	37,3	$1003,6 \pm 320,4$	31,9
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	$8,2 \pm 3,2$	36,4	$7,8 \pm 3,3$	33,2
$AUC_{0-48}/AUC_{0-\infty}$	$0,963 \pm 0,029$	3,1	$0,964 \pm 0,059$	6,2

Примечание. $M \pm SD$ – среднее \pm стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-48} – площадь под фармакокинетической кривой от нулевого значения времени (момент приема препарата) до времени отбора последнего образца крови; $AUC_{0-\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой, рассчитанная от нулевого значения времени до бесконечности; $T_{1/2}$ – период полувыведения.

Note. $M \pm SD$ – mean value \pm standard deviation; CV – coefficient of variation; C_{max} – maximum concentration; AUC_{0-48} – area under the pharmacokinetic curve from time zero (the moment of receiving a product) to the last blood sample; $AUC_{0-\infty}$ – area under the pharmacokinetic curve from time zero to infinity; $T_{1/2}$ – half-life period.

⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Таблица 2. 90% доверительные интервалы для отношений средних значений параметров C_{max} , AUC_{0-48} и $AUC_{0-\infty}$ ривароксабана и коэффициенты вариальности для них

Table 2. 90% confidence intervals for the ratios of rivaroxaban C_{max} , AUC_{0-48} , and $AUC_{0-\infty}$ geometric means with the corresponding coefficients of variation

Параметр <i>Parameter</i>	Соотношение средних геометрических (R/T) <i>Ratio of G_{mean} values (R/T)</i>	CV_{intra} , %	90% доверительный интервал <i>90% confidence interval</i>	<i>p-значение*</i> <i>p-value*</i>	
				T	R
C_{max}	0,978	30,73	88,04–108,67	0,348	0,268
AUC_{0-48}	0,967	23,11	89,42–104,92	0,860	0,286
$AUC_{0-\infty}$	0,968	22,91	89,44–104,81	0,920	0,430

Примечание. R – референс (референтный препарат); T – тест (тестируемый препарат); C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-48} – площадь под фармакокинетической кривой от нулевого значения времени (момент приема препарата) до времени отбора последнего образца крови; $AUC_{0-\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой, рассчитанная от нулевого значения времени до бесконечности; CV_{intra} – внутрииндивидуальный коэффициент вариации.

* *p*-значение критерия Шапиро–Уилка.

Note. R – reference product; T – test product; C_{max} – maximum concentration; AUC_{0-48} – area under the pharmacokinetic curve from time zero (the moment of receiving a product) to the last blood sample; $AUC_{0-\infty}$ – area under the pharmacokinetic curve from time zero to infinity; G_{mean} – geometric mean; CV_{intra} – intra-individual coefficient of variation.

* *p*-value of Shapiro–Wilk W-test.

Заключение

На основании результатов проведенного открытого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования по изучению биоэквивалентности препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия) референтному препарату Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг («Байер АГ», Германия), содержащих ривароксабан в качестве действующего вещества, установлены сходные фармакокинетические профили и профили безопасности исследуемого и референтного препаратов. Сравнительная оценка основных фармакокинетических параметров ривароксабана в плазме крови добровольцев, принимавших исследуемый и референтный препарат, показала, что 90% ДИ отношений средних геометрических значений для C_{max} , AUC_{0-48} и $AUC_{0-\infty}$ не выходят

за пределы установленных протоколом границ 80,00–125,00%.

Исследуемый препарат Ривароксабан биоэквивалентен референтному препарату Ксарелто®, обладает хорошей переносимостью и, предположительно, сопоставимой клинической эффективностью. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия) к применению у пациентов на территории Российской Федерации. Использование в отечественной клинической практике воспроизведенного препарата ривароксабана позволит уменьшить финансовое бремя ведения пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями и повысить уровень доступности качественной и высокоэффективной медицинской помощи.

Литература / References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Kearon C, Akl EA, Omelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–52. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood*. 2005;105(2):453–63. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4195>
- Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, Nehmiz G, Lemke U, Timmer W, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(3):490–500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04218.x>
- Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, Lampe T, Pernerstorfer J, Schlemmer KH, et al. Discovery

- of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem.* 2005;48(19):5900–8. <https://doi.org/10.1021/jm050101d>
6. Laux V, Perzborn E, Kubitzka D, Misselwitz F. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(5):515–23. <https://doi.org/10.1055/s-2007-982083>
 7. Laurent M, Varin R, Joimel U, Li H, Lu H, Blot E, et al. A novel mechanism of action of rivaroxaban: inhibition of monocyte and macrophage procoagulant activity and consequence on inflammatory process. *Blood.* 2009;114(22):3124. <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.3124.3124>
 8. Bachli EB, Pech CM, Johnson KM, Johnson DJ, Tuddenham EG, McVey JH. Factor Xa and thrombin, but not factor VIIa, elicit specific cellular responses in dermal fibroblasts. *J Thromb Haemost.* 2003;1(9):1935–44. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00363.x>
 9. Shimizu T, Nishihira J, Watanabe H, Abe R, Honda A, Ishibashi T, Shimizu H. Macrophage migration inhibitory factor is induced by thrombin and factor Xa in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2004;279(14):13729–37. <https://doi.org/10.1074/jbc.m400150200>
 10. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1504–14. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00298.x>
 11. Capell WH, Barnathan ES, Piazza G, Spyropoulos AC, Hsia J, Bull S, et al. Rationale and design for the study of rivaroxaban to reduce thrombotic events, hospitalization and death in outpatients with COVID-19: the PREVENT-HD study. *Am Heart J.* 2021;235:12–23. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.02.001>
 12. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022;399(10319):50–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8)
 13. Ding S, Wang L, Xie L, Zhou S, Chen J, Zhao Y, et al. Bioequivalence study of 2 formulations of rivaroxaban, a narrow-therapeutic-index drug, in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(3):346–52. <https://doi.org/10.1002/cpdd.742>

Вклад авторов. Г.Н. Гильдеева – координация проведения исследования, контроль за проведением клинического этапа исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; А.А. Чапленко – статистическая обработка данных; В.И. Юрков – планирование, контроль выполнения аналитического этапа исследования, составление отчетов и заключения по исследованию, участие в написании текста рукописи; Е.С. Степанова – участие в написании и редактировании текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Получено одобрение Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение исследования (выписка из протокола заседания № 270 от 06.04.2021), получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования (протокол заседания № 339 от 05.07.2021).

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Authors' contributions. Geliya N. Gildeeva—coordination of the study, supervision over the clinical part of the study, approval of the final version of the manuscript for publication; Alexander A. Chaplenko—statistical analysis of data; Vladimir I. Yurkov—planning of the study, supervision over the analytical part of the study, preparation of study reports and conclusions, participation in the writing of the manuscript; Elena S. Stepanova—participation in the writing and editing of the manuscript.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from the minutes of the meeting No. 270 of April 6, 2021); the permission to conduct the clinical trial was received from the Ministry of Health of the Russian Federation (minutes of the meeting No. 339 of July 5, 2021).

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «МИРА АВРОРА» (Россия).

Acknowledgements. The study was supported by MIRA AURORA LLC (Russia).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гильдеева Гэлия Нязыфовна, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-2850>

gildeeva_g_n@staff.sechenov.ru

Чапленко Александр Андреевич, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

chaplenko_a_a@staff.sechenov.ru

Юрков Владимир Игоревич, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9361-0320>

vy@mda-cro.com

Степанова Елена Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2622-0434>

es@mda-cro.com

Geliya N. Gildeeva, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-2850>

gildeeva_g_n@staff.sechenov.ru

Alexander A. Chaplenko, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

chaplenko_a_a@staff.sechenov.ru

Vladimir I. Yurkov, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9361-0320>

vy@mda-cro.com

Elena S. Stepanova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2622-0434>

es@mda-cro.com

Статья поступила 27.05.2022

После доработки 29.07.2022

Принята к печати 30.08.2022

Article was received 27 May 2022

Revised 29 July 2022

Accepted for publication 30 August 2022