

# Оценка эквивалентности *in vitro* таблеток ривароксабана

© И.Е. Смехова, С.В. Оковитый✉

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Аннотация

**Обоснование.** Тромботические заболевания и осложнения – одна из ведущих причин смертности и инвалидности в странах с высоким уровнем дохода. Появление прямых оральных антикоагулянтов в клинической практике расширило возможности антикоагулянтной терапии. Ривароксабан, имея более широкие показания по сравнению с другими прямыми оральными антикоагулянтами, применяется также для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеваниями периферических артерий. Препараты ривароксабана выпускаются в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозах 2,5, 10, 15 и 20 мг. В настоящее время в России зарегистрировано более 45 его воспроизведенных препаратов, отличающихся формой и происхождением активной фармацевтической субстанции, составом вспомогательных веществ.

**Цель.** Оценка эквивалентности *in vitro* в тесте сравнительной кинетики растворения оригинального и некоторых воспроизведенных препаратов ривароксабана, представленных на российском фармацевтическом рынке.

**Материалы и методы.** Объекты исследования – ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (2,5, 10, 15 и 20 мг): Ксарелто® [Bayer AG, Германия, препарат сравнения (ЛП 0)] и выбранные случайным образом воспроизведенные препараты (ЛП 1, ЛП 2, ЛП 3). Кинетику растворения изучали в растворе кислоты хлористоводородной, ацетатном и фосфатном буферных растворах на аппарате лопастная мешалка. Количество высвободившейся субстанции определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием. Использованы собственные результаты исследования и данные, полученные из открытых источников.

**Результаты.** Профили растворения исследованных воспроизведенных препаратов ривароксабана подобны таковым референс-препарата. Скорости растворения ривароксабана из препарата ЛП 1 и препарата сравнения ЛП 0 не отличались, что обусловлено использованием аналогичной по форме микронизированной субстанции. Более медленное высвобождение ривароксабана из препарата ЛП 3, предположительно, связано с использованием немикронизированной субстанции. Сравнение результатов, полученных для препарата ЛП 2, нельзя признать корректным из-за применения в эксперименте отличных по составу сред растворения (использованием поверхностно-активных веществ).

**Заключение.** Применение микронизированной субстанции может обеспечить препарату ЛП 1 преимущество в скорости и полноте растворения и предопределить высокую воспроизводимость фармакокинетических параметров в клинических условиях.

**Ключевые слова:** ривароксабан, воспроизведенные препараты, высвобождение лекарственного средства, биоэквивалентность, микронизированное лекарственное вещество

**Для цитирования:** Смехова И.Е., Оковитый С.В. Оценка эквивалентности *in vitro* таблеток ривароксабана. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):818–823. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203530

## ORIGINAL STUDY ARTICLE

# *In vitro* equivalence assessment of rivaroxaban tablets

© Irina E. Smekhova, Sergey V. Okovityi✉

Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Thrombotic conditions and complications are among the leading causes of death and disability in high-income countries. The introduction of direct oral anticoagulants into clinical practice has expanded the possibilities of anticoagulant therapy. Having a broader spectrum of indications compared to other direct oral anticoagulants, rivaroxaban is also used to prevent atherothrombotic complications in patients with ischemic heart disease and peripheral artery disease. Rivaroxaban drugs are available as film-coated tablets in doses of 2.5 mg, 10 mg, 15 mg, and 20 mg. Currently, more than 45 generic versions of rivaroxaban are approved in Russia, which may differ in the source and particle size of the active pharmaceutical ingredient, as well as the excipient composition.

**Aim.** To assess the *in vitro* equivalence of brand-name vs. several generics of rivaroxaban that are available on the Russian market using the equivalence dissolution test.

**Materials and methods.** The study was performed on rivaroxaban film-coated tablets (2.5, 10, 15, and 20 mg): Xarelto® (Bayer AG, Germany) as the reference drug (D 0), and three randomly selected generic drugs (D 1, D 2, D 3). Dissolution kinetics were studied in hydrochloric acid solution, acetic, and phosphate buffer solutions, using an impeller mixer. The amount of dissolved drug was measured using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. We used our own results along with data obtained from publicly available sources.

**Results.** The dissolution kinetics profiles of the generic drugs were similar to that of the reference drug. The dissolution speed of rivaroxaban from D 1 was not different from that of the reference drug D 0, which may be due to the use of a similar micronized form of the active ingredient. The results obtained for D 2 do not allow for a direct comparison because of the use of different dissolution media (including surfactants) in the experiments.

**Conclusion.** The use of a micronized active ingredient may give D 1 an advantage in the speed and completeness of dissolution, and predetermine high reproducibility of pharmacokinetic parameters in clinical use.

**Keywords:** rivaroxaban, generic drug, drug release, bioequivalence, micronized drug substance

**For citation:** Smekhova IE, Okovityi SV. *In vitro* equivalence assessment of rivaroxaban tablets. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):818–823. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203530

## Введение

Тромботические заболевания и осложнения остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности в странах с высоким уровнем дохода, а в странах со средним и низким уровнем дохода возрастают эпидемиологические показатели (заболеваемость и распространенность) [1, 2]. Появление прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в клинической практике врачей разных специальностей рас-

ширило возможности антикоагулянтной терапии. В настоящее время ПОАК используются для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, лечения и профилактики венозных тромбоемболий, а также в качестве тромбопрофилактики после крупных травматологических и ортопедических операций. Для ривароксабана дополнительно показана возможность применения для профилактики атеротромботических осложнений у паци-

ентов с ишемической болезнью сердца и заболеваниями периферических артерий [3].

Критериями эффективности ривароксабана в клинических исследованиях служат снижение риска сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний), а также частоты тромбоэмболических осложнений [4, 5]. Лабораторные методы контроля терапии ПАОК имеют ограниченное использование в рутинной клинической практике [6].

С декабря 2024 г. в связи с окончанием срока патентной защиты оригинального препарата ривароксабана (Ксарелто®, Bayer AG, Германия) на российский фармацевтический рынок вышло одновременно более 45 его воспроизведенных препаратов под различными торговыми наименованиями. Они отличаются формой (микронизированная и немикронизированная) и происхождением активной фармацевтической субстанции, составом вспомогательных веществ и дозировками (2,5, 10, 15 и 20 мг). В то же время различия между оригинальным и воспроизведенным препаратами, такие как характеристики используемых активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ и примесей, способны влиять на эффективность и безопасность препаратов, в том числе за счет влияния на высвобождение действующего вещества из готовой лекарственной формы [7, 8].

Определение эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств может быть осуществлено через традиционные, достаточно длительные и затратные испытания *in vivo* и посредством процедуры «биоэвер», которая, в соответствии с нормативными документами РФ, использует *in vitro* тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) [9, 10].

В связи с этим представляет практический интерес сравнение воспроизведенных препаратов ривароксабана, содержащих микронизированную (ЛП 1 – Арриксардо, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) и немикронизированную (ЛП 2 и ЛП 3) фармацевтическую субстанцию, по результатам данных, полученных в ходе проведения ТСКР.

**Цель исследования** – оценка эквивалентности *in vitro* в тесте ТСКР оригинального и некоторых воспроизведенных препаратов ривароксабана, представленных на российском фармацевтическом рынке.

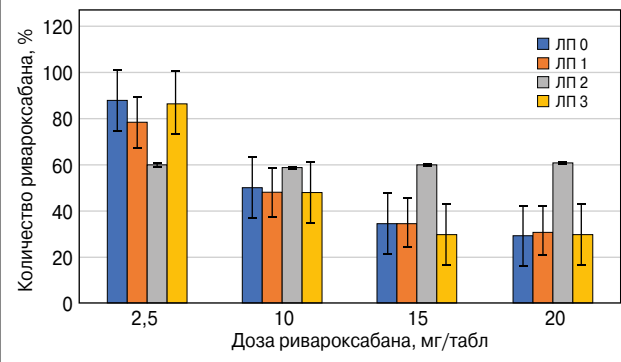
## Материалы и методы

Объектами исследования стали таблетки ривароксабана, покрытые пленочной оболочкой, в дозировках 2,5, 10, 15 и 20 мг: Ксарелто® (Bayer AG, Германия, препарат сравнения, ЛП 0), и 3 воспроизведенных препарата, выбранных случайным образом, содержащих микронизированную (ЛП 1 – Арриксардо, как и референс-препарат) и немикронизированную фармацевтическую субстанцию (ЛП 2 и ЛП 3). Сравнимые препараты имели одинаковую лекарственную форму – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Входящие в состав вспомогательные вещества хорошо известны, практически одинаковы, потенциально не влияют на высвобождение действующих веществ из таблеток.

При проведении ТСКР руководствовались требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [11], ОФС.2.1.9.3 «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм» и Государственной фармакопеи РФ, ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» на аппарате «Лопастная мешалка» при скорости вращения 75 об/мин и температуре  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  в трех средах растворения: 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты (рН 1,2), ацетатном буферном растворе (рН 4,5) и фосфатном буферном растворе (рН 6,8) объемом 900–1000 мл. При испытании препаратов ЛП 0 и ЛП 1 (дозы 10, 15 и 20 мг) в среде с рН 4,5 добавлен натрия лаурилсульфат. При проведении

**Рис. 1. Среднее количество ривароксабана, перешедшее в 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты из сравниваемых лекарственных препаратов.**

**Fig. 1. The mean amount of rivaroxaban released into a 0.1 M hydrochloric acid solution from the compared drugs.**



ТСКР препарата ЛП 2 натрия лаурилсульфат добавлен во все среды растворения для всех доз [12].

В каждый из 12 сосудов аппарата помещали по одной таблетке исследуемого препарата. Пробы объемом 10–20 мл отбирали через 5, 10, 15, 20, 30 и 45 мин после начала эксперимента, фильтровали через мембранный фильтр, отбрасывая первые 2–5 мл фильтрата. Количество высвободившегося ривароксабана определяли с помощью валидированной методики методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием.

В статье использованы как собственные результаты исследования, так и данные, полученные из открытых источников [12–14].

## Результаты

Критерий скорости растворения – переход 85% и более активного вещества в раствор за 15 мин. В этом случае профили растворения [кривые зависимости количества перешедшего в среду растворения вещества (в процентах) от времени] сравниваемых препаратов считаются эквивалентными без дополнительной математической обработки данных. Если в течение 15 мин в раствор переходит менее 85% лекарственного средства, рассчитывается коэффициент подобия (фактор сходимости,  $f_2$ ). Если его значения находятся в пределах от 50 до 100, профили растворения считают эквивалентными [10].

Критерий растворения более 85% за 15 мин в ТСКР говорит о том, что препарат настолько быстро и полно растворяется, что его эквивалентность оригинальному средству считается практически гарантированной и с очень высокой вероятностью он будет также быстро и полно растворяться в желудочно-кишечном тракте человека. Следовательно, действующее вещество быстро высвободится и будет доступно для всасывания в кровоток. Процесс идет настолько быстро, что технологические нюансы нивелируются [15].

Сравнение значений коэффициентов подобия ( $f_2$ ) профилей растворения всех сравниваемых препаратов во всех дозировках в трех средах позволяет говорить об их подобии оригинальному препарату (табл. 1). Наиболее высокие значения коэффициента подобия отмечались у препарата ЛП 1 (Арриксардо), особенно у дозировок 10, 15 и 20 мг [14].

В то же время исследуемые препараты отличались по скорости высвобождения действующего вещества. На рис. 1–3 приведены результаты высвобождения ривароксабана из воспроизведенных препаратов ЛП 1, 2, 3 по сравнению с оригинальным препаратом ЛП 0 к 15-й минуте испытания.

**Таблица 1. Коэффициенты подобия (f<sub>2</sub>) профилей растворения ривароксабана из таблеток в различных средах (препарат сравнения ЛП 0)**

**Table 1. Similarity coefficients (f<sub>2</sub>) of rivaroxaban tablet dissolution profiles in different media (DP 0 is the reference drug)**

Среда растворения	ЛП 1		ЛП 2		ЛП 3	
	f <sub>2</sub>	подобие	f <sub>2</sub>	подобие	f <sub>2</sub>	подобие
<b>2,5 мг</b>						
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (рН 1,2)	51,9	да	54,4	да	54,0	да
Ацетатный буферный раствор (рН 4,5)	-	да	-	да	59,5	да
Фосфатный буферный раствор (рН 6,8)	-	да	66,5	да	62,9	да
<b>10 мг</b>						
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (рН 1,2)	73,6	да	57,1	да	56,1	да
Ацетатный буферный раствор (рН 4,5)	-	да	-	да	61,4	да
Фосфатный буферный раствор (рН 6,8)	77,4	да	71,5	да	60,4	да
<b>15 мг</b>						
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (рН 1,2)	66,9	да	56,2	да	54,1	да
Ацетатный буферный раствор (рН 4,5)	-	да	-	да	56,5	да
Фосфатный буферный раствор (рН 6,8)	62,0	да	68,7	да	51,9	да
<b>20 мг</b>						
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (рН 1,2)	85,9	да	59,2	да	87,0	да
Ацетатный буферный раствор (рН 4,5)	-	да	-	да	94,0	да
Фосфатный буферный раствор (рН 6,8)	97,5	да	68,0	да	83,5	да

Примечание. «-» – коэффициент подобия не рассчитывали, так как за 15 мин в этих средах высвободилось более 85% вещества.  
Note. “-” – the similarity coefficient was not calculated, as more than 85% of the drug substance was released in these media within 15 minutes.

Установлено, что в условиях эксперимента с наибольшей скоростью ривароксабан переходил в раствор 0,1 М хлористоводородной кислоты и фосфатный буферный раствор из таблеток ЛП 2 (дозировки 15 и 20 мг): к 15-й минуте высвободилось около 60 и 80% вещества соответственно (см. рис. 1 и 3). Количество ривароксабана, перешедшее в эти среды из ЛП 1, 3, существенно не отличалось от такового из препарата сравнения.

В ацетатный буферный раствор из препаратов ЛП 1 и ЛП 2 к 15-й минуте высвободилось количество ривароксабана, сопоставимое с таковым из препарата сравнения ЛП 0 (см. рис. 2). В этой же среде с меньшей скоростью ривароксабан высвобождался из таблеток ЛП 3 дозировок 10, 15 и 20 мг: к 15-й минуте его количество достигало 68,0, 56,5 и 40,0% соответственно.

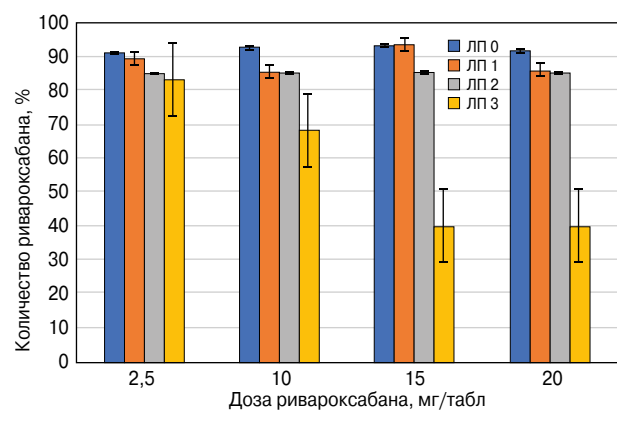
Интересно отметить уменьшение скорости растворения ривароксабана в кислой и щелочной средах из всех исследованных препаратов всех дозировок (см. рис. 1 и 3).

### Обсуждение

В проведенном исследовании эквивалентность *in vitro* оценивали по ТСКР в 3 средах растворения с рН 1,2, 4,5 и 6,8, имитирующих разные условия кислотности пищеварительного тракта, через которые проходит препарат при пероральном приеме. Среда с рН 4,5 (ацетатный буферный раствор) – также стандартная для контроля качества таблеток ривароксабана по тесту «Растворение» на произ-

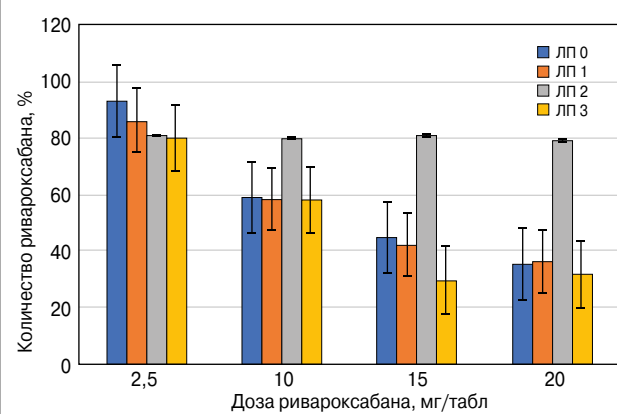
**Рис. 2. Среднее количество ривароксабана, перешедшее в ацетатный буферный раствор (рН 4,5) из сравниваемых лекарственных препаратов.**

**Fig. 2. The mean amount of rivaroxaban released into an acetate buffer solution (pH 4.5) from the compared drugs.**



**Рис. 3. Среднее количество ривароксабана, перешедшее в фосфатный буферный раствор (рН 6,8) из сравниваемых лекарственных препаратов.**

**Fig. 3. The mean amount of rivaroxaban released into a phosphate buffer solution (pH 6.8) from the compared drugs.**



водстве [16, 17]. В эту среду добавлен натрия лаурилсульфат в соответствии с условиями, определенными Решением Совета Евразийской экономической комиссии №85 от 03.11.2016 «Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [10].

Ривароксабан по своим физико-химическим свойствам относится к II классу по биофармацевтической классификации [18], т.е. отличается низкой растворимостью и хорошей проницаемостью. При проведении тестирования таких препаратов в среду растворения допускается добавление поверхностно-активных веществ (ПАВ), например натрия лаурилсульфата. ПАВ имитируют физиологические условия кишечника, где природные ПАВ (желчные соли и фосфолипиды) способствуют улучшению растворения и абсорбции вещества. Обычно ПАВ добавляют в среду с рН 4,5 для достижения лучших условий растворения, что обеспечивает более стабильный профиль растворения [16–19]. ПАВ добавляют только в определенную среду контроля качества таблеток ривароксабана (рН 4,5), где концентрация и тип ПАВ оптимально подобраны для достижения репрезентативного и стандартизированного результата, учитывая физиологические и фармакопейные требования [20].

Следует обратить внимание, что при проведении ТСКР для препарата ЛП 2 натрия лаурилсульфат добавлен во

все среды растворения, что может существенно изменить растворимость субстанции из-за образования мицелл и снижения поверхностного натяжения среды, искажающего истинные свойства препарата в физиологических условиях. По-видимому, добавление ПАВ послужило причиной более быстрого растворения субстанции из этого препарата по сравнению с другими в кислой и щелочной средах (см. рис. 1, 3). При сравнении воспроизведенных препаратов с референтным в условиях *in vitro* необходимо соблюдение корректной методологии для интерпретации данных в перспективе клинического применения препаратов.

Один из способов решения проблемы низкой растворимости активного вещества – уменьшение размера его частиц с помощью микронизации для увеличения их площади поверхности и, таким образом, облегчения растворения. Необходимость микронизации активного вещества подтверждена путем сравнения профилей растворения микронизированных и немикронизированных (кристаллических) партий ривароксабана [21]. Уменьшение размера частиц ривароксабана путем микронизации повышало его растворимость и скорость растворения, что может улучшить его биодоступность по сравнению с немикронизированной (кристаллической) формой. Это имеет решающее значение, поскольку биодоступность ривароксабана при приеме внутрь зависит от его растворимости [21].

Скорость растворения ривароксабана из ЛП 1 (Арриксардо) подобна скорости растворения препарата сравнения (ЛП 0, Ксарелто®) всех дозировок и во всех средах, что, по-видимому, обеспечивается использованием, как и в оригинальном препарате, микронизированной субстанции действующего вещества. Более мелкий размер частиц способствует ускорению растворения ривароксабана и его высвобождения из таблетки в физиологических условиях. Применением немикронизированной субстанции можно объяснить и более медленное высвобождение ривароксабана из препарата ЛП 3.

## Заключение

Результаты сравнения показали, что профили растворения исследованных воспроизведенных препаратов ривароксабана подобны таковым референс-препарата, однако отмечена разная скорость высвобождения субстанции из таблеток. Скорость растворения ривароксабана из препарата ЛП 1 и препарата сравнения ЛП 0 не отличалась, что обусловлено использованием аналогичной по форме микронизированной субстанции. Ее применение может обеспечить препарату ЛП 1 эквивалентные референтному препарату скорость и степень растворения и предопределить высокую воспроизводимость фармакокинетических параметров в клинических условиях. Кроме того, входящие в состав препарата ЛП 1 вспомогательные вещества идентичны таковым оригинального препарата. Высокая сопоставимость с оригинальным препаратом позволяет сделать вывод о стабильном клиническом эффекте препарата, выражающемся в надежной профилактике тромботических осложнений у различных групп пациентов. Результаты следует учитывать при выборе препаратов ривароксабана.

**Раскрытие конфликта интересов.** Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании ОАО «Фармстандарт-Лексредства».

**Disclosure of interest.** The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of

the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Phs-Leksredstva JSC.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.Е. Сметхова – написание – первоначальный вариант, методология, формальный анализ, визуализация; С.В. Оковитый – концептуализация, написание – рецензирование и редактирование.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.E. Smekhova – writing – initial version, methodology, formal analysis, visualization; S.V. Okovityi – conceptualization, writing – reviewing and editing.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ОАО «Фармстандарт-Лексредства». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The paper was prepared with the financial support of the company Phs-Leksredstva JSC. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

**Раскрытие информации об использовании ИИ.** При написании статьи ИИ не использовался.

**Disclosing the use of AI.** No AI was used when writing the article.

## Литература/References

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-603. DOI:10.1161/CIR.0000000000000485
2. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):39-96 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Cardiovasc Ther Prev*. 2024;23(3):39-96 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3996
3. Yuan J. Efficacy and safety of adding rivaroxaban to the anti-platelet regimen in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):19. DOI:10.1186/s40360-018-0209-2
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
5. Russell RD, Hotchkiss WR, Knight JR, Huo MH. The efficacy and safety of rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and total knee arthroplasty. *Thrombosis*. 2013;2013:762310. DOI:10.1155/2013/762310
6. Wright C, Brown R, Cuker A. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants: Indications and impact on management in clinical practice. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(Suppl. 1):31-6. DOI:10.1111/ijlh.12654
7. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Гопиенко И.А. Воспроизведенные препараты: соотношение польза/риск. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):98-104 [Ushkalova EA, Zyryanov SK, Gopienko IA. Generic drugs: benefit/risk ratio. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):98-104 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-6-98-104
8. Савоскин А.В., Руколеев В.А. Безопасность воспроизведенных лекарственных препаратов и правовые проблемы их оборота на территории России. *Вестник РУДН. Серия: Юридические науки*. 2024;28(4):875-91 [Savoskin AV, Rukoleev VA. Safety of reproduced pharmaceuticals and legal issues of their circulation in Russia. *RUDN Journal of Law*. 2024;28(4):875-91 (in Russian)]. DOI:10.22363/2313-2337-2024-28-4-875-891
9. Шохин И.Е., Раменская Г.В., Василенко Г.Ф., Малашенко Е.А. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* (процедура «биовейвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («дженериков»). *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(2):46-8 [Shokhin IE, Ramenskaya GV, Vasilenko GF, Malashenko EA. Assessment of possibility of using comparative dissolution kinetics (Biowaiver) instead of *in vivo* bioequivalence evaluation for establishing interchangeability of generic drugs. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45(2):46-8 (in Russian)]. DOI:10.30906/0023-1134-2011-45-2-46-48
10. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных

- препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026107>. Ссылка активна на 23.11.2025 [Reshenie Soveta Evraziyskoi ekonomicheskoi komissii ot 3 noiabria 2016 g. №85, Ob utverzhenii Pravil provedeniia issledovaniia bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Evraziyskogo ekonomicheskogo soiuza". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/456026107>. Accessed: 23.11.2025 (in Russian)].
11. Фармаколея Евразийского экономического союза. Режим доступа: [https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia\\_utv.php](https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia_utv.php). Ссылка активна на 23.11.2025 [Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Available at: [https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia\\_utv.php](https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia_utv.php). Accessed: 23.11.2025 (in Russian)].
  12. Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Родюкова И.С., и др. Исследование эквивалентности воспроизведенного препарата ривароксабана Зинакорен in vitro и in vivo. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(51):8-18 [Vertkin AL, Knorring GYu, Rodyukova IS, et al. Equivalence study of the generic rivaroxaban zinacoren in vitro and in vivo. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2024;20(51):8-18 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-51-8-18
  13. 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):25-34 [Sotnikov IE, Kasatkina IS, Muratov KM. 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(1):25-34 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2025-9-1-4
  14. Отчет о результатах клинического исследования по протоколу №PHS-RVX-0323, версия 1.0 от 26.01.2023. Проспективное открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное двухпоследовательное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Арриксардо, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) и Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (Байер АГ, Германия) при однократном приеме натощак здоровыми добровольцами. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/13095>. Ссылка активна на 23.11.2025 [Otchet o rezultatakh klinicheskogo issledovaniia po protokolu №PHS-RVX-0323, versiiia 1.0 ot 26.01.2023. Prospektivnoe otkrytoe randomizirovannoe perekrestnoe dvukhperiodnoe dvukhposledovatelnoe issledovanie po izucheniiu sravnitelnoi farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparatov Rivaroksaban, tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, 2,5 mg (OAO „Farmstandart-Leksredstva“, Rossiya) i Ksarelto®, tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, 2,5 mg (Bayer AG, Germaniya) pri odnokratnom prieme natoshchak zdorovymi dobrovoltsami. Available at: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/13095>. Accessed: 23.11.2025 (in Russian)].
  15. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*. 1995;12(3):413-20. DOI:10.1023/a:1016212804288
  16. Mandpe PA. A Discriminatory Drug Dissolution Method for Estimation of Rivaroxaban from Rivaroxaban Tablets. *Der Pharmacia Lettre*. 2019;11(2):97-103. DOI:10.9734/bpi/caprd/v2/4632F
  17. Смахова И.Е., Перова Ю.М., Кондратьева И.А., и др. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013;1(2):50-61 [Smekhova IE, Perova YuM, Kondrateva IA, et al. Test „Rastvorenie“ i sovremennyye podkhody k otsenke ekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov. *Drug Development & Registration*. 2013;1(2):50-61 (in Russian)].
  18. Kushwah V, Arora S, Tamas Katona M, et al. On Absorption Modeling and Food Effect Prediction of Rivaroxaban, a BCS II Drug Orally Administered as an Immediate-Release Tablet. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):283. DOI:10.3390/pharmaceutics13020283
  19. Hamed R, Awadallah A, Sunoqrot S, et al. pH-Dependent Solubility and Dissolution Behavior of Carvedilol – Case Example of a Weakly Basic BCS Class II Drug. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(2):418-26. DOI:10.1208/s12249-015-0365-2
  20. Fotaki N, Brown W, Kochling J, et al. Rationale for Selection of Dissolution Media: Three Case Studies. *Dissolution Technologies*. 2020;(3):6-13. DOI:10.14227/DT200313P6
  21. Committee for Medicinal Products for Human Use. Xarelto: Assessment Report. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-x-0074-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-x-0074-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Accessed: 23.11.2025.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оковитый Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии.  
E-mail: [Sergey.Okovity@pharminnotech.com](mailto:Sergey.Okovity@pharminnotech.com)

**Смахова Ирина Евгеньевна** – д-р фарм. наук, доц., проф. каф. технологии лекарственных форм

✉ **Sergey V. Okovityi** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University.  
E-mail: [Sergey.Okovity@pharminnotech.com](mailto:Sergey.Okovity@pharminnotech.com);  
ORCID: 0000-0003-4294-5531

**Irina E. Smekhova** – D. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University. ORCID: 0000-0002-0013-4784

Статья поступила в редакцию / Submitted: 07.11.2025  
Поступила после рецензирования / Revised: 12.12.2025  
Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU