

ВАЛІДАЦІЯ ВЕРХ-МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ РИВАРОКСАБАНУ ДЛЯ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СТУПЕНЯ ВИЛУЧЕННЯ ПРИ ВИВЧЕННІ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЧЕРЕЗ НАЗОГАСТРАЛЬНИЙ ЗОНД *IN VITRO*

А. В. Єгорова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>
 О. В. Сисенко², <https://orcid.org/0009-0009-7150-9879>
 Ю. В. Скрипинець¹, <https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>
 І. І. Чеботарська¹, <https://orcid.org/0000-0003-2116-9166>
 Д. І. Александрова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8443-0221>
 С. М. Кашуцький², <https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>

¹Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,
 Люстдорфська дорога, 86, Одеса 65080, Україна;

²ТДВ «ІНТЕРХІМ»,
 Люстдорфська дорога, 86, Одеса 65080, Україна,
 e-mail: yegorovalla@gmail.com

Валідовано ВЕРХ-методику кількісного визначення ривароксабану, придатну для дослідження повноти вилучення лікарського засобу «РИВАРОКСАБАН», таблетки по 20 мг після доставки через назогастральний зонд за показниками: специфічність, точність, правильність, лінійність у вивченому діапазоні концентрацій. Підтверджено стабільність випробовуваних розчинів та порівняння розчинів у разі їхнього зберігання за кімнатної температури протягом 8 год.

Проведено моніторинг повноти вилучення ривароксабану після суспендування у середовищі (деіонізованій воді) розтертих таблеток досліджуваного та референтного лікарських засобів та їхньої доставки через назогастральний зонд. Встановлено, що понад 90 % ривароксабану вилучається після ентерального введення, а препарати є еквівалентними за варіабельністю ступеня вилучення.

Ключові слова: ривароксабан, високоефективна рідинна хроматографія, назогастральний зонд, валідація.

ВСТУП. Ентеральне введення ліків через зонд є кращим методом для пацієнтів, які не можуть безпечно їх ковтати. Для назогастрального введення перевагу надають рідким формам. Перед застосуванням твердих форм слід оцінити можливість їх-

нього подрібнення та суспендування. Ефективність доставки лікарських засобів через назогастральний (НГ) зонд визначається правильним вибором лікарської форми, характеристиками трубки, усунуванням ризику закупорювання зондів. Також необхідно

підтверджувати, що генеричний лікарський засіб є терапевтично еквівалентним до референтного, визначаючи повноту його вилучення [1]. Для цього необхідно розробляти аналітичні методики кількісного визначення препаратів.

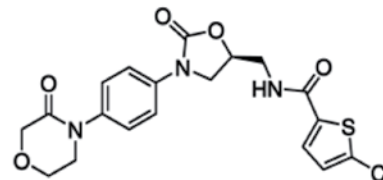
В останні роки зростає кількість публікацій з вивчення ефективності доставки деяких лікарських препаратів через НГ-зонд, що є необхідним для фармацевтичного досвіду та промислового випуску. В цих роботах розглядають подібність між схемами прийому інтактних і подрібнених таблеток та встановлюють вивільнення лікарських препаратів різними аналітичними методами [2–5].

Для цих досліджень важливою є валідація аналітичних методик – невід’ємна частина належної виробничої практики (GMP), яка гарантує, що вибрана методика буде давати відтворювані та достовірні результати відповідно до поставлених цілей. Набір досліджуваних валідаційних характеристик залежить від призначення аналітичної методики. Типові валідаційні характеристики – це правильність, точність, збіжність, внутрішньолaboratorна точність, специфічність, межа виявлення, межа кількісного визначення, лінійність, діапазон застосування [6].

У порівняльних випробуваннях *in vitro* потрібно провести дослідження, виконуючи по 12 або 6 тестів для досліджуваного та референтного лікарських засобів, суспендованих в обраному середовищі в початковій точці (0 хвилин) та протягом максимально допустимого обраного часу змочування відповідно.

Ривароксабан 5-хлоро-N-[[[(5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)

феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл]метил]тіофен-2-карбоксамід – представник класу прямих антикоагулянтів.



(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілсульфаніл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксиетокси)циклопентан-1,2-діол

Основна дія – гальмування перетворення протромбіну в тромбін, внаслідок чого проходить блокування як внутрішнього, так і зовнішнього каскаду зсідання крові. Застосовують для лікування гострих тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок або тромбоемболії легеневої артерії.

Необхідно було провести валідацію ВЕРХ-методики кількісного визначення ривароксабану, для дослідження ступеня вилучення, готового лікарського засобу «РИВАРОКСАБАН», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, за показниками: специфічність, точність, правильність, лінійність у вивченому діапазоні концентрацій відповідно до вимог Державної Фармакопеї України [6]. Провести моніторинг повноти вилучення генеричного та референтного препаратів після доставки через назогастральний зонд для вивчення біоеквівалентності.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. У роботі використовували реактиви кваліфікації не нижче ч. д. а. Для приготування розчинів застосовували деіонізовану воду (воду для хроматографії). У роботі використовували робочий стандартний зразок (РСЗ) ривароксабану (ТДВ «ІНТЕРХІМ»).

У роботі використовували ваги лабораторні електронні AUX220 (SHIMADZU, Японія) і магнітну мішалку ARE (VELP Scientifica, Італія).

Воду для хроматографії отримували з використанням системи очищення води arium[®] pro UV фірми Sartorius.

pH розчинів вимірювали на pH-метрі серії Seven Easy фірми Mettler Toledo.

Об'єктом дослідження був препарат «РИВАРОКСАБАН», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (виробник – ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна) та референтний препарат «КСАРЕЛТО»,[®] таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (Байер АГ).

Умови проведення дослідження зазначено у FDA Draft Guidance on Rivaroxaban [7], інструкції для медичного застосування референтного препарату «КСАРЕЛТО»[®]: кількість таблеток – 1 шт; дозування – 20 мг; середовище для суспендування – деіонізована вода (вода для хроматографії); об'єм – 50,0 мл; друга часова точка – час змочування 240 хв; пероральний шприц – трикомпонентний одноразовий стерильний з поліпропілену. Назогастральний зонд: матеріал полівінілхлорид, розмір трубки – 8; внутрішній діаметр – 2,7 мм; довжина 1200 мм.

Хроматограми реєстрували на рідинному хроматографі 1260 Infinity з УФ-детектором (Agilent Technologies, США).

1. Випробовуваний розчин 1 для часу змочування 0 хв

Готують суспензію так: подрібнюють 1 таблетку (20 мг) за допомогою ступки та товкача протягом 60 секунд, додають 30 мл води для хроматографії, та перемішують упродовж

60 секунд за допомогою товкача, набирають суспензію в шприц. Додають у ступку

20 мл води для хроматографії, перемішують суспензію за допомогою товкача, набирають суспензію в шприц і перемішують її протягом 15 секунд. Проводять введення суспензії через шприц у трубку НГ-зонду. Збирають суспензію в контейнер для збору (мірний стакан). У стакані вимірюють pH суспензії після проходження через НГ-зонд, переносять суспензію у мірну колбу на 200,0 мл. Промивають електрод у 5 мл води для хроматографії над ступкою, далі додають 15 мл води для хроматографії, обмивають мірний стакан, товкач і ступку. Обмивши посуд, промивні води зі ступки набирають у шприц, проштовхують через шприц у трубку НГ-зонду для додаткового промивання, збирають промивні води у мірну колбу на 200,0 мл. Загальна кількість використаної води – 70 мл.

2. Випробовуваний розчин 1 для часу змочування 240 хв

Приготовану суспензію набирають у шприц, залишають на 240 хвилин у горизонтальному положенні у стані спокою. Промивні води (10 мл) наливають у ступку з товкачем та залишають на 240 хвилин. По закінченню часу ретельно перемішують суспензію в шприці протягом 15 секунд, проштовхують її через шприц в трубку НГ-зонду, далі в контейнер для збору (мірний стакан). У стакані вимірюють pH суспензії після проходження через НГ-зонд, переносять суспензію у мірну колбу на 200,0 мл.

Промивають електрод 5 мл води для хроматографії над ступкою, далі додають 5 мл води для хроматографії, обмивають мірний стакан, товкач і ступку. Обмивши посуд, промивні води зі ступки набирають у шприц, проштовхують через шприц в трубку НГ-зонду для додаткового промивання,

збирають промивні води у мірну колбу на 200,0 мл. Загальна кількість використаної води – 70 мл.

Методика визначення

Випробовуваний розчин 2. До випробовуваного розчину 1 додають 8,0 мл розчину А1, 120 мл ацетонітрилу, перемішують упродовж 30 хв на магнітній мішалці, доводять об'єм розчину водою для хроматографії до об'єму 200,0 мл та перемішують. Одержаний розчин фільтрують крізь мембранний фільтр (0,20 мкм; RC 25).

20,0 мг РСЗ ривароксабану поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають

75 мл суміші розчинників, перемішують упродовж 30 хв на магнітній мішалці та доводять об'єм розчину сумішшю розчинників до позначки та перемішують.

5,0 мл одержаного розчину доводять сумішшю розчинників до 10,0 мл та перемішують. Одержаний розчин фільтрують крізь мембранний фільтр (0,20 мкм; RC 25) (розчин порівняння).

Розчин А. 0,67 мл фосфорної кислоти доводять до 1000 мл водою для хроматографії.

Розчин А1. 6,7 мл фосфорної кислоти доводять до 1000 мл водою для хроматографії.

Суміш розчинників: розчин А : ацетонітрил (40 : 60 об/об).

Розчини використовують свіжоприготованими.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором у ізократичному режимі за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0,10 м × 4,6 мм, заповнена силікагелем для хроматографії октадецилсилільним Р, (3,5 мкм);
- температура колонки: 45 °С;

- рухома фаза А: ацетонітрил : розчин А (8:92 об/об) (70%);
- рухома фаза В: ацетонітрил (30%);
- швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі: 250 нм;
- об'єм інжекції: 10 мкл;
- час хроматографування: 5 хв.

Хроматографують випробовуваний розчин та розчин порівняння.

Вміст ривароксабану (X) у випробовуваному розчині 2, в міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{S \cdot m_0 \cdot 200 \cdot 5 \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100} \cdot \left(1 - \frac{W}{100}\right) = \frac{S \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot 100} \cdot \left(1 - \frac{W}{100}\right),$$

де: S – площа піка ривароксабану на хроматограмі випробовуваного розчину;

S₀ – площа піка ривароксабану на хроматограмі розчину порівняння;

m₀ – маса наважки РСЗ ривароксабану, у міліграмах;

P – вміст основної речовини в РСЗ ривароксабану, у відсотках;

W – вміст вологи в РСЗ ривароксабану, у відсотках.

Ступінь вилучення

Ступінь вилучення (RF) ривароксабану, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$RF = \frac{X \cdot 100}{1 \cdot B},$$

де: X – вміст ривароксабану у випробовуваному розчині, в міліграмах;

B – середній вміст ривароксабану у таблетці (за результатами тесту «Кількісне визначення»), у міліграмах;

1 – кількість таблеток на одне визначення, шт.

Специфіка методу полягає в можливості достовірно визначити вміст ривароксабану в таблетці за присутності допоміжних речовин, її досягають шляхом використання зовнішніх стандартів. При розробленні методики було встановлено, що допоміжні речовини не заважають визначенню основної речовини.

На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка ривароксабану (рисунок 1) збігається з часом утримування піка ривароксабану на хроматограмі розчину порівняння (рисунок 2), що підтверджує ідентичність ривароксабану у лікарському засобі «РИВАРОКСАБАН», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг та в розчині порівняння.

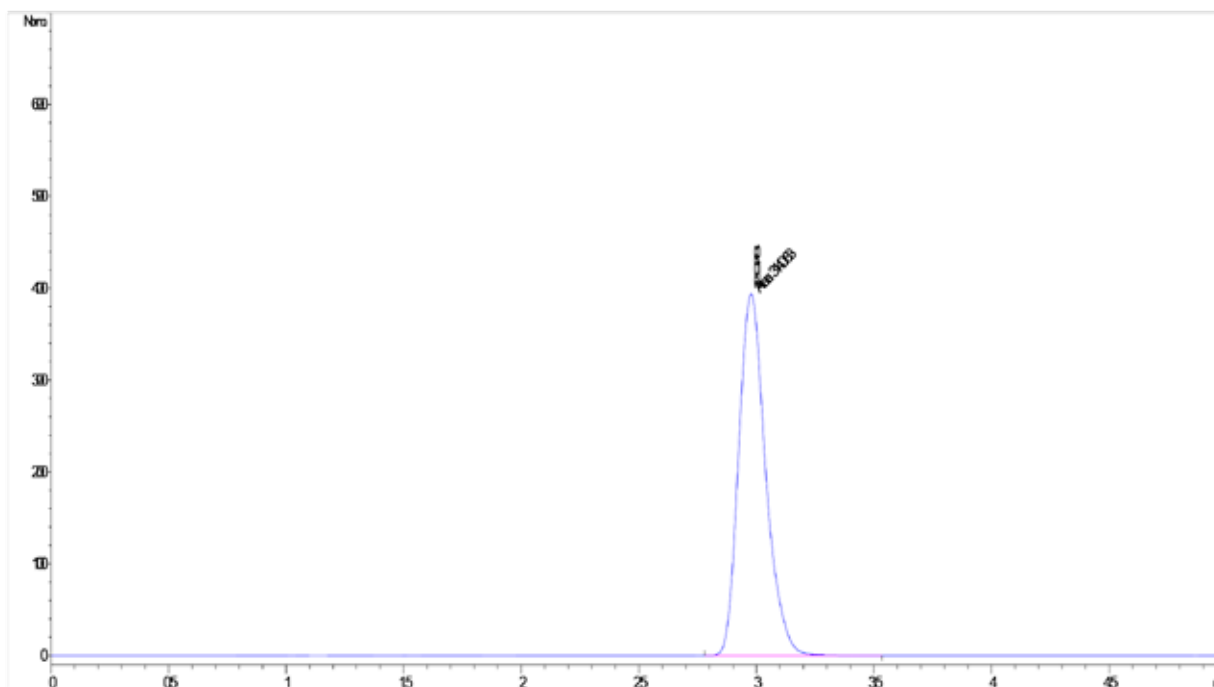


Рис. 1. Хроматограма випробовуваного розчину

Fig. 1. Chromatogram of the test solution.

Лінійна залежність методу характеризує здатність отримання аналітичних сигналів, прямопропорційних вмісту визначуваних речовин у випробовуваному зразку. Лінійність методики оцінювали в діапазоні від 50 % до 130 %. Як 100 % точку обрано концентрацію 0,2 мг/мл.

Побудова градуувального графіка
Вихідний розчин РСЗ ривароксабану. 50 мг РСЗ ривароксабану поміщують у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 30 мл суміші розчинників, перемішують упродовж 30 хв на магнітній мішалці, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішують.

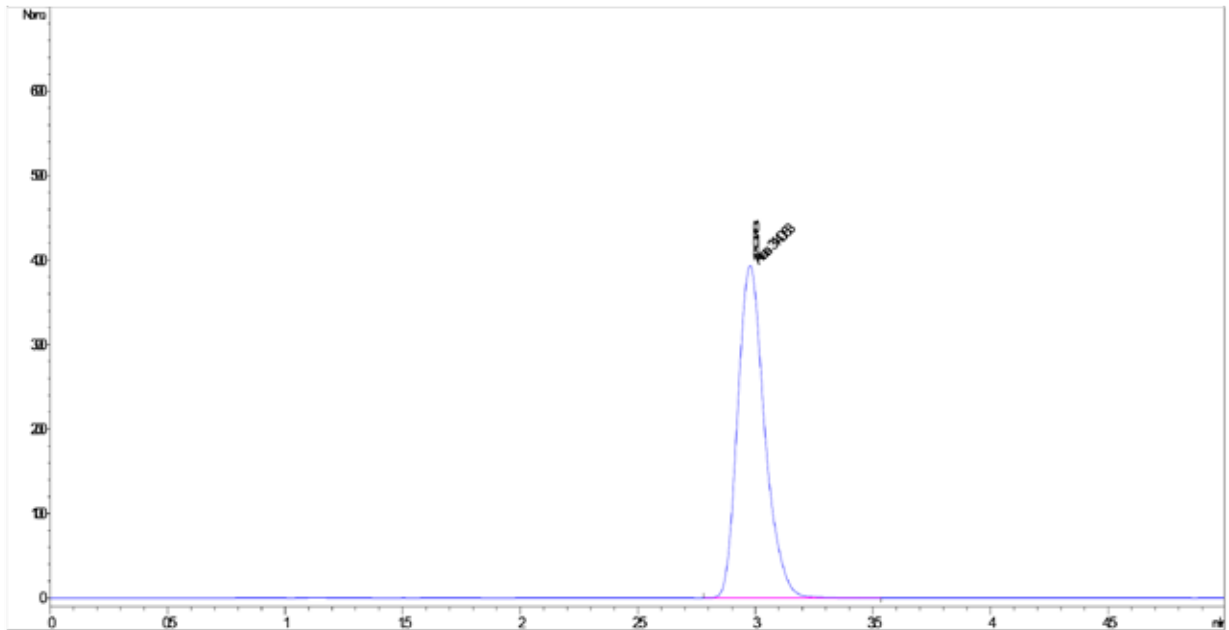


Рис. 2. Хроматограма розчину порівняння

Fig. 2. Chromatogram of the reference solution.

Випробовувані розчини. У мірні колби місткістю 25,0 мл вносять 2,5; 3,5; 3,75; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0 і 6,5 мл вихідного розчину РСЗ ривароксабану, доводять об'єми розчинів сумішшю розчинників до позначки та перемішують. Одержані розчини фільтрують крізь мембранні фільтри (0,20 мкм; RC).

Розчини використовують свіжоприготованими.

Результати представлено графічно у вигляді залежності площі піка ривароксабану від концентрації в нормалізованих координатах.

У нормалізованих координатах вміст ривароксабану (X), у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{C_n \cdot 100\%}{C_0},$$

де: C_n – концентрація ривароксабану в n -ом

аналітичному розчині;

C_0 – концентрація ривароксабану в розчині порівняння.

Площу піка ривароксабану (S), у відсотках, обчислювали за формулою:

$$S = \frac{S_n \cdot 100\%}{S_0},$$

де: S_n – площа піка ривароксабану на хроматограмі n -ого аналітичного розчину;

S_0 – площа піка ривароксабану на хроматограмі розчину порівняння.

На рисунку 3 представлено лінійну залежність для визначення ривароксабану, яку описують рівнянням:

$$S = -0,34958 + 1,00646 \cdot x,$$

де: x – вміст ривароксабану в розчині, у відсотках;

S – площа піка ривароксабану, у відсотках.

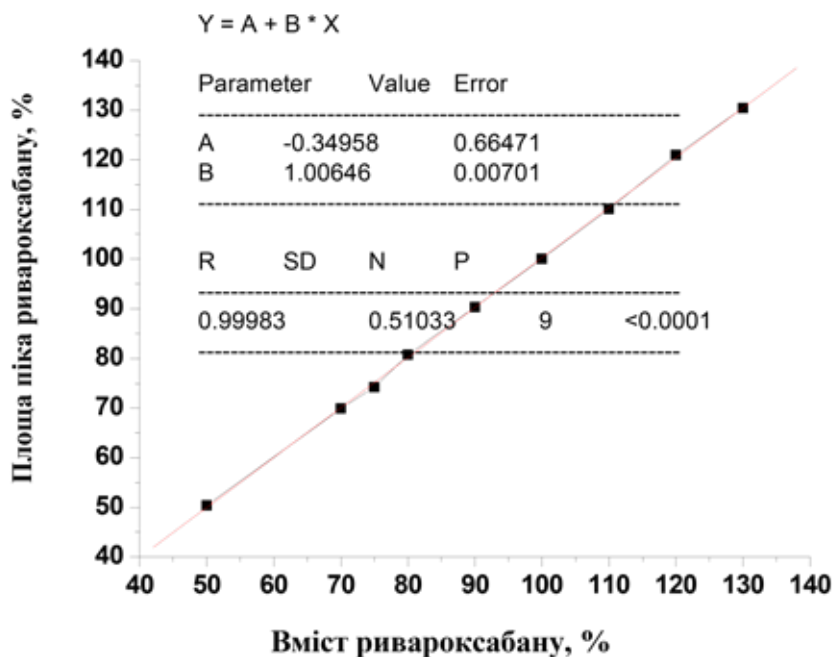


Рис. 3. Лінійна залежність площі піка від концентрації в нормалізованих координатах для визначення ривароксабану

Fig. 3. Linear dependence of peak area on concentration in normalized coordinates for the determination of rivaroxaban.

Табл. 1

Метрологічні характеристики лінійної залежності

Table 1.

Metrological characteristics of linear dependence.

Величина	Значення	Допуски		Висновок
b	1,00646	Близько до 1		відповідає
a	0,34958	статистич.	≤1,26	відповідає
		практич.	≤1,02	відповідає
R	0,99983	≥ 0,99946		відповідає

Метрологічні характеристики лінійної залежності для визначення ривароксабану наведено в таблиці 1.

Правильність оцінювали за результатами аналізу таблеток (три наважки по три паралельних визначення) з різних наважок.

Результати кількісного визначення ривароксабану в інтервалі вмісту від 14 мг до 26 мг (70–130 % від 20 мг) у модельних сумішах, що відповідають складу лікарського засобу «РИВАРОКСАБАН», таблет-

ки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг представлено в таблиці 2.

Вміст ривароксабану, у міліграмах, досягали введенням в модельні суміші різних наважок АФІ ривароксабану.

Табл. 2

Результати визначення ривароксабану в модельних сумішах

Table 2.

Results of rivaroxaban determination in model mixtures.

Введено X_i , мг	Знайдено Y_i , мг	$Z_i = Y_i/X_i \cdot 100 \%$	
14,03	13,8294	98,57	
14,06	14,0234	99,74	
14,05	13,9390	99,21	
20,00	19,7980	98,99	
20,02	20,1161	100,48	
20,05	20,2385	100,94	
26,06	26,0913	100,12	
26,04	25,8890	99,42	
26,02	25,7910	99,12	
середнє \bar{Z} , %		99,62	
S_z , %		0,77	
$\delta \% = \bar{Z} - 100 $		0,38	
Величина	Значення	Критерій	Висновок
		статистич. $\leq 0,48$	Відповідає
d %	0,38	практич. $\leq 0,51$	Відповідає

Як видно з наведених розрахунків, усі вимоги до статистичної та практичної незначущості систематичної похибки виконано. Таким чином, правильність методики відповідає необхідним вимогам.

Внутрішньолабораторну прецизійність було оцінено за результатами визначення та метрологічними характеристиками методики кількісного визначення ривароксабану, зроблену в різні дні одним аналітиком (таблиця 3).

Табл. 3

Результати визначення та метрологічні характеристики методики кількісного визначення ривароксабану ($f = 5$; $P = 0,95$; $t(P, f) = 2,57$)

Table 3.

Results of determination and metrological characteristics of the method for quantitative determination of rivaroxaban ($f = 5$; $P = 0.95$; $t(P, f) = 2.57$).

№ п/п	x_i , мг	\bar{X} , мг	S^2	S	$\Delta\bar{X}$, мг	$\varepsilon = \frac{\Delta\bar{X}}{\bar{X}} \cdot 100, \%$
1 день	19,17	19,4483	0,0423	0,2057	0,2158	1,11
	19,55					
	19,32					
	19,36					
	19,54					
	19,75					
	19,39					
	19,41					
2 день	19,42	19,3500	0,0086	0,0927	0,0973	0,50
	19,34					
	19,17					
	19,37					

Для результатів, наведених в таблиці 3: $m = 2$; $f = 10$; $t = 2,23$.

$$S_0 = \sqrt{\frac{0,0423 + 0,0086}{2}} = 0,16$$

$$|19,4483 - 19,3500| \leq \sqrt{2} \cdot 2,23 \cdot \frac{0,16}{\sqrt{6}}$$

$$0,0983 \leq 0,2052$$

Наведені розрахунки свідчать про задовільну внутрішньолабораторну прецизійність.

Результати порівняльного дослідження ступеня вилучення при вивченні доставки досліджуваного та референтного лікарських засобів через назогастральний зонд наведено в таблиці 4.

Табл. 4

Результати порівняльного дослідження ступеня вилучення при вивченні доставки лікарського засобу через НГ-зонд

Table 4.

Results of a comparative study of the degree of extraction in the study of drug delivery through an NG tube.

Препарат	Початковий рН води (середнє)	Ступінь вилучення (RF), %		
		статистичний показник (n = 12)	час змочування	
			0 хв	240 хв
Досліджуваний	5,95 (0 хв)	арифметичне середнє	97,86	98,03
		мінімальне	95,13	90,85
	6,08 (240 хв)	максимальне	101,40	118,50
		CV, %	1,85	7,56
Референтний	5,93 (0 хв)	арифметичне середнє	98,16	100,88
		мінімальне	93,25	94,02
	6,04 (240 хв)	максимальне	110,93	119,68
		CV, %	6,07	7,88

Точкова оцінка *RGM*, коефіцієнт варіації *CV* та 90 % довірчий інтервал відношення середньгеометричних значень ступенів вилучення досліджуваного та референтного препаратів ривароксабану наведено у таблиці 5.

Табл. 5

Точкова оцінка *RGM*, коефіцієнт варіації *CV* та 90 % довірчий інтервал відношення середньгеометричних значень ступеня вилучення при вивченні доставки досліджуваного та референтного лікарських засобів через назогастральний зонд (рівень значущості 5 %, *df* = 20)

Table 5.

RGM point estimate, *CV* coefficient of variation and 90% confidence interval of the ratio of geometric mean values of the degree of extraction in the study of delivery of test and reference drugs via nasogastric tube (significance level 5%, *df* = 20).

Час змочування	Точкова оцінка <i>RGM</i> , %	Коефіцієнт варіації <i>CV</i> , %	Межі 90%-го довірчого інтервалу, %	
0 хв	100,84	1,70	Нижня межа, <i>LL</i> %	96,89
			Верхня межа, <i>LU</i> %	104,95
240 хв	98,99	2,06	Нижня межа, <i>LL</i> %	92,50
			Верхня межа, <i>LU</i> %	105,95

Значення нижньої та верхньої меж 90 % довірчих інтервалів для двох етапів дослідження (час змочування 0 хв та 240 хв) задовольняють вимогам (80,00 %; 125,00 %) на рівні значущості 5 %. Тобто, досліджувані та референтні препарати ривароксабану є еквівалентними за ступенем вилучення при доставці через НГ-зонд.

ВИСНОВКИ. За результатами валідації встановлено, що наведена методика є специфічною, характеризується коректною правильністю, прецизійністю, лінійною залежністю у вивченому діапазоні концентрацій, що дозволяє використовувати її для проведення порівняльних досліджень ступеня вилучення при вивченні доставки лікарського засобу через назогастральний зонд *in vitro*.

Проведені дослідження підтвердили, що досліджувані препарат «РИВАРОКСА-БАН» та референтний препарат «КСАРЕЛ-ТО»[®] забезпечують понад 90 % вилучення активної речовини після суспендування у воді та введення через назогастральний зонд. Такий рівень переходу свідчить про низький ризик закупорювання або непрхідності зонда.

Отримані результати демонструють еквівалентність препаратів за варіабельністю ступеня вилучення, що підтверджує їхню взаємозамінність у клінічній практиці при застосуванні НГ-зонда й забезпечує стабільність та відтворюваність доставки «Ривароксабану» пацієнтам, які не можуть приймати препарат перорально.



Роботу виконано в межах держбюджетної теми «Застосування аналітичних методів для оцінки *in vitro* ефективності доставки деяких лікарських препаратів через назогастральний зонд», державний реєстраційний номер: 0125U000370.

ДЕТАЛІЗАЦІЯ ВКЛАДУ АВТОРІВ У ПІДГОТОВЦІ РУКОПІСУ. Автори роботи зробили рівнозначний внесок у розроблення концепції та дизайну дослідження, збір, систематизацію, аналіз та інтерпретацію отриманих даних. Автори брали участь у підготовці та редагуванні статті. Усі автори ознайомилися з результатами дослідження та схвалили остаточну версію статті.

VALIDATION OF HPLC METHOD FOR THE DETERMINATION OF RIVAROXABAN FOR COMPARATIVE EXTRACTION IN STUDYING THE DELIVERY OF THE DRUG VIA NASOGASTRIC TUBE *IN VITRO*.

**A. V. Yegorova¹, O. V. Sysenko²,
Yu. V. Skrypynets¹, I. I. Chebotarska¹,
D. I. Aleksandrova¹, S. N. Kashutskyy²**

¹A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, 86 Lustdorfska doroga, 65080 Odesa, Ukraine; ²INTERCHEM[®],

86 Lustdorfska doroga, 65080 Odesa, Ukraine
e-mail: yegorovalla@gmail.com

Enteral administration of drugs via a tube is the preferred method for patients who cannot swallow safely. For nasogastric administration, liquid formulations are preferred. Before using solid formulations, the possibility of their grinding and suspension should be evaluated. The effectiveness of drug delivery via a nasogastric (NG) tube is determined by the correct choice of dosage form, tube characteristics, and elimination of the risk of tube blockage. It is also necessary to confirm that the generic drug is therapeutically equivalent to the reference drug by determining the completeness of its extraction. For this, it is necessary to

develop analytical methods for the quantitative determination of drugs.

In this work, the HPLC method for quantitative determination of rivaroxaban, suitable for studying the completeness of the extraction of the drug RIVAROXABAN, 20 mg tablets after delivery via a nasogastric tube, was validated for the following criteria: specificity, accuracy, precision, and linearity in the studied concentration range. The stability of the test solutions and reference solutions when stored at room temperature for 8 hours was confirmed.

In our developed method there is no need to use special chemical reagents, high percentage of organic solvent, high flow rate. Chromatographic system consists of ODS column (100 mm × 4.6 mm × 3.5 μm). Mobile phase A was prepared by mixing acetonitrile : solution A (0.67 ml of phosphoric acid is made up to 1000 ml with water for chromatography) (8:92), flow rate 1.0 ml/min, detection wavelength 250 nm, using an injection volume of 10 μl. The linearity of the method for supernatural houses was assessed in the concentration range of 50–130%. The concentration of 0.2 mg/mL was selected as the 100% point. The method demonstrated satisfactory regression linearity (0.99983) with a good repeatability range (0.5–1.1%).

The completeness of the extraction of rivaroxaban was monitored after suspension in the medium (deionized water) of crushed tablets of the test and reference drugs and their delivery via a nasogastric tube. It was established that more than 90% of rivaroxaban is extracted after enteral administration, and the drugs are equivalent in terms of the variability of the degree of extraction.

Keywords: rivaroxaban, high-performance liquid chromatography, nasogastric tube, validation.

ЛІТЕРАТУРА

1. Oral Drug Products Administered Via Enteral Feeding Tube: In Vitro Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. June 2021, Pharmaceutical Quality.
2. Tanaka R., Eto D., Goto K., Ohchi Y., Yasuda N., Suzuki Y., Tatsuta R., Kitano T., Itoh H. Pharmacokinetic and adsorptive analyses of administration of oral voriconazole suspension via enteral feeding tube in intensive care unit patients. *Biol. Pharm. Bull.* 2021. **44** (5). P. 737–741.
doi: 10.1248/bpb.b20-00796
3. Desai A., Helmick M., Heo N., Moy S., Stanhope S., Goldwater R., Martin N. Pharmacokinetics and bioequivalence of isavuconazole administered as isavuconazonium sulfate intravenous solution via nasogastric tube or orally in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021. **65** (9). P. e0044221.
doi: 10.1128/AAC.00442-21
4. Karkossa F., Bading A., Klein S. What to consider for successful administration of oral liquids via enteral feeding tubes? A case study with paediatric ibuprofen suspensions. *Int. J. Pharm.* 2024. **5** (649). P. 123628.
doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123628
5. Santangelo M., Wood J.A., Barnett K.L., Wooding F.G.G., Bartlett J.A. In vitro assessment for dose preparation and simulated administration of azithromycin suspensions via enteral feeding tubes. *Hosp. Pharm.* 2022. **57** (2). P. 260–267.
doi: 10.1177/00185787211024216
6. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. С. 123–236.
7. FDA Draft Guidance on Rivaroxaban, 2020.

REFERENCES

1. Oral Drug Products Administered Via Enteral Feeding Tube: In Vitro Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. June 2021, Pharmaceutical Quality.
2. Tanaka R., Eto D., Goto K., Ohchi Y., Yasuda N., Suzuki Y., Tatsuta R., Kitano T., Itoh H. Pharmacokinetic and adsorptive analyses of administration of oral voriconazole suspension via enteral feeding tube in intensive care unit patients. *Biol. Pharm. Bull.* 2021. **44** (5): 737–741.
doi: 10.1248/bpb.b20-00796
3. Desai A., Helmick M., Heo N., Moy S., Stanhope S., Goldwater R., Martin N. Pharmacokinetics and bioequivalence of isavuconazole administered as isavuconazonium sulfate intravenous solution via nasogastric tube or orally in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021. **65** (9): e0044221.
doi: 10.1128/AAC.00442-21
4. Karkossa F., Bading A., Klein S. What to consider for successful administration of oral liquids via enteral feeding tubes? A case study with paediatric ibuprofen suspensions. *Int. J. Pharm.* 2024. **5** (649): 123628.
doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123628
5. Santangelo M., Wood J.A., Barnett K.L., Wooding F.G.G., Bartlett J.A. In vitro assessment for dose preparation and simulated administration of azithromycin suspensions via enteral feeding tubes. *Hosp. Pharm.* 2022. **57** (2): 260–267.
doi: 10.1177/00185787211024216
6. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Dopovnennia 4. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2020. 123–236. (in Ukrainian).
7. FDA Draft Guidance on Rivaroxaban, 2020.

Стаття надійшла: 15.02.2026

Стаття прийнята до друку: 30.02.2026

Стаття опублікована: 25.03.2026