



Equivalencia terapéutica *in vitro* e *in vivo* de rivaroxabán tabletas*

Anne Michelli Reis Silveira^a ■ Marcia Aparecida Antonio^b ■ Fernanda Miguel^c

Resumen: Se buscó analizar la equivalencia terapéutica de rivaroxabán tabletas por medio de perfiles comparativos de disolución y de un estudio *in vivo* comparativo de farmacocinética. Se realizaron perfiles de disolución comparativos para tabletas recubiertas de rivaroxabán de 10, 15 y 20 mg, en tres medios, que se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados se compararon por pruebas de similitud (f_2). Para el análisis de bioequivalencia se realizó un ensayo clínico abierto, aleatorizado, cruzado, en ayunas y posprandial en el que se compararon rivaroxabán de 20 mg fabricado por Medley Farmacéutica Ltda. (medicamento de estudio), con rivaroxabán 20 mg fabricado por Bayer Pharma A/G (Xarelto[®], medicamento de referencia). La cuantificación se realizó por medio de cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas en modo MS/MS, con patrón interno de rivaroxabán-d4. En análisis *in vitro* del perfil de disolución se determinó una similitud mayor a 50, en todos los medios, para rivaroxabán de 10, 15 y 20 mg. En el análisis *in vivo* se evidenció que la media de la $C_{máx}$, ASC_{0-1r} , ASC_{0-inf} para el rivaroxabán de estudio era equivalente al de referencia y cumplía con los criterios de bioequivalencia. Lo anterior demuestra, que, en el rango de pH fisiológico, la formulación de rivaroxabán 10 mg y 15 mg presenta una cinética de disolución similar a la formulación de rivaroxabán 20 mg, en tabletas recubiertas y el análisis de biodisponibilidad permite determinar bioequivalencia entre la formulación de referencia y la de estudio, infiriendo así un mismo efecto farmacológico y equivalencia terapéutica.

Palabras clave: rivaroxabán; cromatografía líquida; disolución; estudio de equivalencia

* Artículo original de investigación.

- a PharmG, Mg. Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (UNIFAG), São Paulo, Brasil
Correo electrónico: anne.silveira@unifag.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3652-0062>
- b PharmG, Mg. Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (UNIFAG), São Paulo, Brasil
Correo electrónico: marcia.antonio@unifag.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0163-9848>
- c PharmG, Mg. Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (UNIFAG), São Paulo, Brasil
Correo electrónico: fernanda.miguel@unifag.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3903-2435>

Recibido: 26/01/2023 **Aceptado:** 31/04/2023 **Disponible en línea:** 29/12/2023

Cómo citar: Reis Silveira, A. M., Antonio, M. A., & Miguel Franco, F. (2023). Equivalencia terapéutica in vitro e in vivo de rivaroxabán tabletas. *Revista Med*, 31(1), 11–23. <https://doi.org/10.18359/rmed.6638>

In Vitro and in Vivo Therapeutic Equivalence of Rivaroxaban Tablets

Abstract: The aim was to analyze the therapeutic equivalence of rivaroxaban tablets through comparative dissolution profiles and a comparative in vivo pharmacokinetic study. Comparative dissolution profiles were conducted for film-coated rivaroxaban tablets of 10, 15, and 20 mg in three media, analyzed by high-performance liquid chromatography. Results were compared using similarity tests (f2). For bioequivalence analysis, an open-label, randomized, crossover clinical trial was conducted, both fasting and postprandial, comparing rivaroxaban 20 mg manufactured by Medley Farmacêutica Ltda. (study drug) with rivaroxaban 20 mg manufactured by Bayer Pharma A/G (Xarelto®, reference drug). Quantification was performed using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry in MS/MS mode, with rivaroxaban-d4 as the internal standard. In the in vitro dissolution profile analysis, a similarity greater than 50 was determined in all media for rivaroxaban 10, 15, and 20 mg. In the *in vivo* analysis of the dissolution profile, showed that the $C_{m\acute{a}x}$, ASC_{0-1} , ASC_{0-inf} for the rivaroxaban study were equivalent to the reference and met bioequivalence criteria. Before mentioned demonstrates that, within the physiological pH range, the dissolution kinetics of rivaroxaban 10 mg and 15 mg formulations are similar to the rivaroxaban 20 mg formulation in film-coated tablets. The bioavailability analysis allows for the determination of bioequivalence between the reference and study formulations, inferring a similar pharmacological effect and therapeutic equivalence.

Keywords: Rivaroxaban; Liquid Chromatography; Dissolution; Equivalence Study

Equivalência terapêutica in vitro e in vivo de comprimidos de rivaroxabana

Resumo: Buscou-se analisar a equivalência terapêutica de comprimidos de rivaroxabana por meio de perfis comparativos de dissolução e de um estudo in vivo comparativo de farmacocinética. Foram realizados perfis de dissolução comparativos para comprimidos revestidos de rivaroxabana de 10, 15 e 20 mg, em três meios, que foram analisados por cromatografia líquida de alta resolução. Os resultados foram comparados por testes de similaridade (f2). Para a análise de bioequivalência, foi conduzido um ensaio clínico aberto, randomizado, cruzado, em jejum e pós-prandial, comparando a rivaroxabana de 20 mg fabricada pela Medley Farmacêutica Ltda. (medicamento em estudo) com a rivaroxabana de 20 mg fabricada pela Bayer Pharma A/G (Xarelto®, medicamento de referência). A quantificação foi realizada por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas no modo MS/MS, com padrão interno de rivaroxabana-d4. Na análise in vitro do perfil de dissolução, foi determinada uma similaridade acima de 50, em todos os meios, para a rivaroxabana de 10, 15 e 20 mg. Na análise in vivo, observou-se que a média da $C_{m\acute{a}x}$, ASC_{0-1} , ASC_{0-inf} para a rivaroxabana em estudo era equivalente à de referência e atendia aos critérios de bioequivalência. Isso demonstra que, no intervalo de pH fisiológico, a formulação de rivaroxabana de 10 mg e 15 mg apresenta uma cinética de dissolução semelhante à formulação de rivaroxabana de 20 mg, em comprimidos revestidos, e a

análise de biodisponibilidade permite determinar a bioequivalência entre a formulação de referência e a em estudo, inferindo assim um mesmo efeito farmacológico e equivalência terapêutica.

Palavras-chave: rivaroxabana; cromatografia líquida; dissolução; estudo de equivalência

Introducción

El rivaroxabán fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en 2008 y desde entonces se han realizado múltiples modificaciones que han permitido extender sus indicaciones autorizadas a diferentes patologías como el tromboembolismo pulmonar o venoso, el síndrome coronario agudo y la fibrilación (1). La molécula se cataloga de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica como de alta permeabilidad y baja solubilidad (clase II) (2).

El rivaroxabán es un anticoagulante oral altamente selectivo que actúa al inhibir directamente el factor Xa. Al bloquear la amplificación de la cascada de la coagulación e inhibir sus vías intrínseca y extrínseca evita la formación de trombina y, por consiguiente, de trombos. Dos mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos lo hacen único en su clase: el primero es no implicar la vía de la antitrombina III y el segundo tener una vía de administración oral (3-5). Adicionalmente, no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas (6).

El rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza una concentración plasmática máxima en 2-4 horas, con una biodisponibilidad del 80-100 % para la dosis de 10 mg, y aproximadamente del 66 % en ayunas para la tableta de 15 mg (3-5). La ingesta de alimentos no afecta el área bajo la curva AUC o la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en la dosis de 10 mg (7). El rivaroxabán es un fármaco clase II (según la Agencia Europea de Medicamentos) con una biodisponibilidad del 66 % del comprimido de 20 mg, en ayunas (8). La AUC posprandial del comprimido de 20 mg aumenta en alrededor del 39 %, en comparación con los análisis en ayuno. Los comprimidos de 10, 15 y 20 mg han demostrado ser proporcionales en términos de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ (9). Tiene un aclaramiento de 10 L/H, es decir, bajo; su eliminación se produce con vidas medias (V_m) terminales de 5 a 9 horas en sujetos jóvenes y de 11 a 13 horas en sujetos de edad avanzada (9).

Dentro del perfil farmacocinético de un fármaco, la disolución se encuentra íntimamente relacionada con el proceso de absorción y es un determinante en

la biodisponibilidad del medicamento y, por tanto, de la respuesta clínica. Los procesos de liberación *in vitro* permiten conocer los perfiles de disolución, las curvas de liberación contra el tiempo y, en algunos casos, las correlaciones *in vitro-in vivo*, con los que se puede determinar el comportamiento *in vivo* mediante un modelo *in vitro* (10). Adicionalmente, los ensayos de disolución dan información sobre la biodisponibilidad de un fármaco en las diferentes dosis fabricadas y, en el caso de tener curvas similares en productos innovadores, demuestran el perfil de eficacia y seguridad.

La seguridad del rivaroxabán ha sido estudiada en estudios fase III en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, cardíaca e infarto agudo de miocardio (11-14). En estos estudios, al menos el 67 % de los pacientes presentó reacciones adversas, de las cuales el 22 % se relaciona con el tratamiento. En pacientes tratados con 10 mg los eventos adversos son principalmente hemorrágicos (6, 8-12,6 %) y anemia (5,9 %). En pacientes tratados con 15 mg, 2/día o 20 mg/día, el 27,8 % tuvo eventos hemorrágicos y el 2,2 % anemia. Otros eventos adversos reportados (> 1/100 o 1/10) fueron el aumento de transaminasas, dolor en las extremidades, cefalea, hipotensión y prurito, entre otros (11-14).

En el presente estudio se analizó la equivalencia terapéutica de rivaroxabán (tabletas de 10 y 15 mg vs tabletas de 20 mg), con perfiles de disolución y un estudio *in vivo* comparativo de farmacocinética (entre rivaroxabán 20 mg en ayuno o posprandial).

Materiales y métodos

Medicamento

Se utilizó rivaroxabán (5-chloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]thiophene-2-carboxamide) 20 mg en comprimidos revestidos fabricados por Sanofi S. A. (lote: P0220318 y fecha de fabricación: 09/05/18) como producto de referencia, rivaroxabán 10 mg, comprimidos revestidos fabricados por Sanofi S. A. (lote: P0150318 y fecha de fabricación: 07/05/18) y rivaroxabán, comprimidos de 15 mg (lote: P0180318 y fecha de fabricación: 08/05/18)

como medicamentos de estudio, para el estudio *in vitro* (perfiles de disolución: ver anexo 1).

En el análisis de bioequivalencia, se usó rivaroxabán comprimido revestido de 20 mg (lote 17100214) fabricado por Medley Farmacéutica Ltda. (medicamento de estudio), que se comparó con Xarelto®, rivaroxabán 20 mg comprimido revestido (Lote BXHL9A3) fabricado por Bayer Pharma A/G (medicamento de referencia).

Disolución *in vitro*

Se realizó un perfil comparativo de disolución para determinar la similitud entre tres compuestos de rivaroxabán (10 y 15 mg vs 20 mg). Se utilizó cromatografía líquida [columna C8, 250x4,6 mm, 5 µm; λ: 249 nm; flujo: 1.0 ml/min; temperatura: 25 °C; volumen de inyección: 50 µL; fase móvil: agua: acetonitrilo (55:45 v/v)]. Se realizaron evaluaciones de 12 unidades de dosificación por cada medio y muestreos en diferentes intervalos de tiempo (5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos). El estudio del perfil de disolución se realizó de acuerdo con un método previamente validado (anexo 1) y se ejecutó en tres soluciones de rivaroxabán en agua-acetonitrilo (20:80 v/v) a una concentración de 0,1 mg/ml; de esta se tomaron réplicas de los medios de disolución (pH 1,2, 4,5 y 6,8) a diferentes niveles de concentración (1 %, 5 %, 25 %, 50 %, 75 %, 100 % y 120 %). Las muestras fueron filtradas por un filtro de membrana de celulosa regenerada con tamaño de poro de 0,45 µm y un diámetro de 13 mm e inyectadas directamente al cromatógrafo.

Las curvas de calibración se obtuvieron de la ecuación recta para determinar el porcentaje disuelto de principio activo en cada medio de disolución y en cada tiempo de muestreo. Para la comparación de los datos en los perfiles de disolución se usó un factor de similitud (f_1). Se determinó similitud con valores de 50 y cercanos a 100. Se usaron valores de disolución media para estimar el factor de similitud f_2 y para calcular los datos medios. El coeficiente de variación en los puntos de tiempo no debía ser mayor del 20 % a los 10 minutos y del 10 % en otros tiempos. En caso de que ambos productos se disolvieran en el 85 % o más de la cantidad declarada de principio activo en 15 minutos o menos, la comparación de los perfiles

no sería necesaria (15, 16). La cuantificación de rivaroxabán se basó en la construcción de curvas de calibración en cada medio de disolución, que se sometieron a un análisis de regresión lineal.

Estudio de bioequivalencia

Se realizó un ensayo clínico abierto, aleatorizado, cruzado, con dos tratamientos, en dos periodos (ayuno y posprandial) y dos secuencias. Se incluyeron sujetos entre los 18 y 50 años, sin antecedentes médicos de importancia, corroborados mediante la historia clínica y confirmados por pruebas de laboratorio [ECG, Hemograma, Tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), aclaramiento de creatinina, ácido úrico, urea, colesterol total y triglicéridos, (AST/TGO), (ALT/TGP), fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fracciones, proteínas totales, albúmina, creatinina, glucosa en ayunas, parcial de orina, serología, análisis serológico para: hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana y β-HCG para mujeres], con índice de masa corporal entre 18,5 y 29,9 kg/m² y con tiempos de coagulación y aclaramiento de creatinina dentro de límites normales, que comprendieran y aceptaran el ingreso al estudio por medio de un consentimiento informado. Los sujetos fueron analizados con un intervalo mínimo de confinamiento de siete días. Se administró un comprimido de rivaroxabán revestido de 20 mg fabricado por Medley Farmacéutica Ltda. (medicamento de estudio), que se comparó con un comprimido de Xarelto®, rivaroxabán 20 mg, revestido, fabricado por Bayer Pharma A/G, administrado por vía oral, en dosis única (medicamento de referencia).

Los voluntarios fueron confinados en un único grupo (de 1-24 y 25-48 para el grupo en ayuno y de 1-18 y 19-36 para el grupo posprandial) entre las 19:00 y las 21:26 para el grupo en ayunas y las 19:11 y las 20:59 para el grupo posprandial del día anterior al inicio de administración del fármaco, y con un tiempo de confinamiento de 12 horas preadministración y hasta 24 horas posadministración.

Evaluación en ayuno

Los sujetos permanecieron en ayuno absoluto desde las 22 horas del inicio del confinamiento. Luego de 2 horas de la administración del

medicamento se les ofrecieron 200 ml de agua y a partir de este horario, se permitió ingesta de agua a libre demanda. No se ofrecieron bebidas con xantinas. Se sirvió un refrigerio a las 21 horas, almuerzo a las cuatro horas posmedicamento, merienda a las ocho horas, cena a las diez horas y refrigerio a las 14 horas posmedicamento. Se recolectaron 22 muestras (ver anexo 2) para la cuantificación plasmática, en tubos con anticoagulante EDTA, centrifugados a 3000 rpm por 10 minutos, almacenados a -70 °C.

Evaluación posprandial

Los sujetos permanecieron en ayuno absoluto desde las 21:30 horas del confinamiento. Treinta minutos antes de la administración de la medicación se ofreció dieta hipercalórica. La ingesta de agua y alimentos siguió el mismo esquema de alimentación que en los pacientes del brazo A. Se recolectaron 21 muestras (ver anexo 3) con el mismo esquema del brazo A.

Seguridad y tolerancia

La seguridad y tolerancia al medicamento se determinó en todos los momentos del estudio usando el

reporte de síntomas, exámenes paraclínicos y seguimientos clínicos.

Análisis de los datos

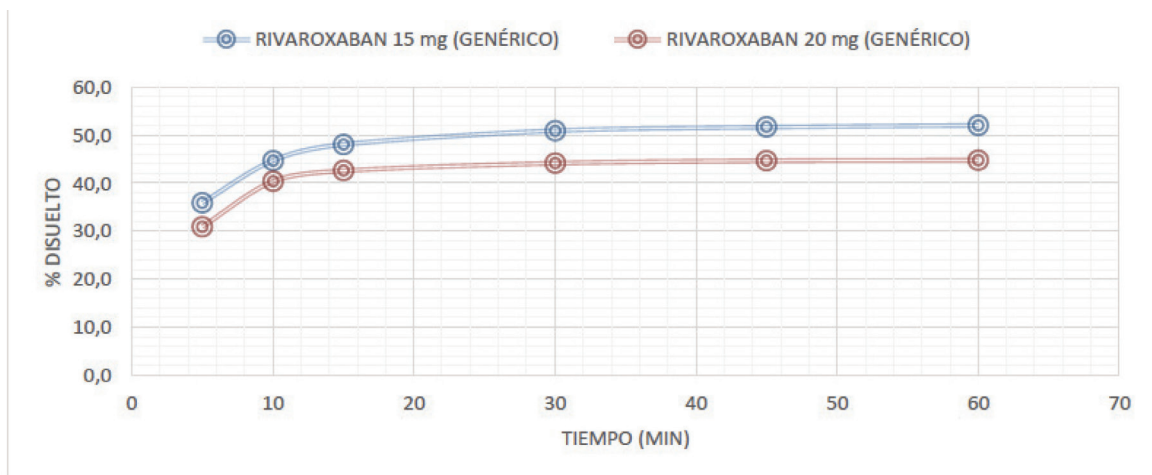
Para la cuantificación de rivaroxabán se usó cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas en modo MS/MS con patrón interno de rivaroxabán-d4. Se determinó linealidad por el método analítico en el rango de concentración de 1,0-6000,0 ng/ml. La cuantificación se realizó por medio del uso de razón de áreas de los picos de rivaroxabán (MRM436,24>144,85)/rivaroxabán-d4 (MRM 440,38/144,98).

Resultados

Disolución *in vitro*

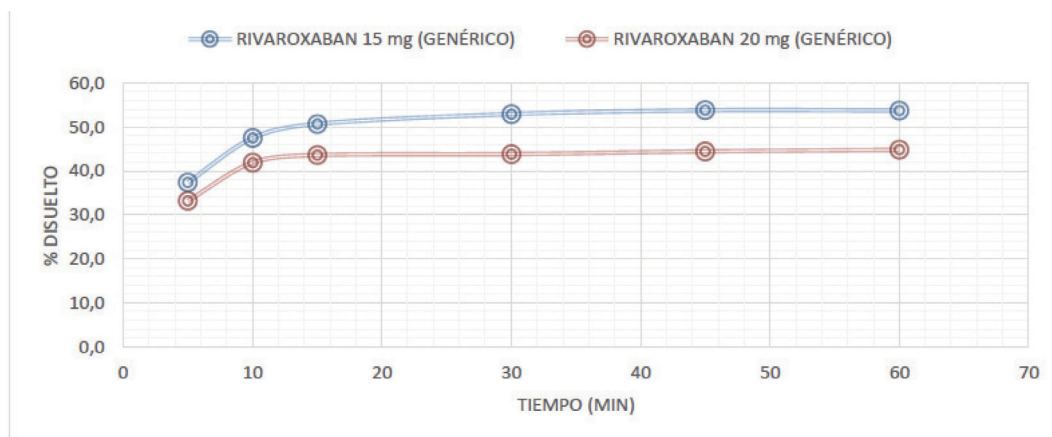
Se evidenció que los perfiles de disolución de rivaroxabán de 10 y 15 mg, en los medios de disolución evaluados (pH 1,2, 4,5 y 6,8) fueron comparables con rivaroxabán 20 mg (con un perfil de disolución > 50 en todos los medios). Las figuras 1 a 3 muestran los perfiles de disolución de rivaroxabán en diferentes medios *buffers*, en los seis tiempos de seguimiento, como se muestra a continuación:

Figura 1. Perfil de disolución comparativo de rivaroxabán 15 mg vs rivaroxabán 20 mg en *buffer* pH 1,2



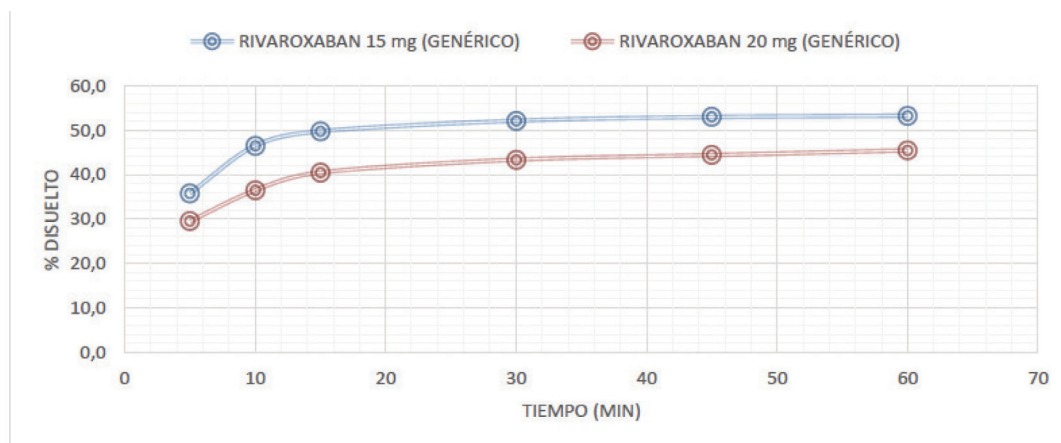
Fuente: elaboración propia.

Figura 2. Perfil de disolución comparativo de rivaroxabán 15 mg vs rivaroxabán 20 mg en *buffer* pH 4,5



Fuente: elaboración propia.

Figura 3. Perfil de disolución comparativo de rivaroxabán 15 mg vs rivaroxabán 20 mg en *buffer* pH 6,8



Fuente: elaboración propia.

Estudio de bioequivalencia

Se incluyeron 48 voluntarios en el grupo en ayunas y 28 en el grupo posprandial. Las características basales entre los grupos fueron similares (tabla 1). No hubo casos de desistencia/exclusión o no inclusión de los voluntarios en el estudio en ayunas. Sin embargo, en el grupo posprandial un paciente desistió de continuar en el estudio antes de la administración del medicamento (motivos personales) y otro fue excluido del estudio durante el periodo de *wash out*. Se reportaron desviaciones del protocolo por recolección de muestras

en un intervalo de +2 horas en 47 periodos, así como desviaciones del protocolo en el consumo de alimentos en 183 casos para los pacientes del grupo de ayuno y 10 casos de desviaciones del protocolo en los pacientes del grupo posprandial en el intervalo de recolección de muestra de +2 horas. De igual forma nueve sujetos en el periodo 1 y 10 en el periodo 2 tuvieron una recolección de 24 horas y alta al confinamiento antes de lo previsto por motivos personales. Adicionalmente, 52 periodos presentaron alteraciones del protocolo en la administración de alimentos en el grupo posprandial.

Tabla 1. Características de los pacientes en el estudio

Variable	Ayuno (n=48)	Posprandial (n=24)
Edad	18-46	18-46
Índice de masa corporal	19,5-29,7 kg/m ²	19,4-29 kg/m ²
Género (femenino)	50 %	53 %

Fuente: elaboración propia.

El rivaroxabán de referencia y el de estudio, tanto en pacientes en ayuno como en pacientes en periodo posprandial, mostró patrones de bioequivalencia comparables, al tener valores extremos

del intervalo de confianza del 90 % de la razón de los promedios geométricos (AUC_{0-t} prueba/ AUC_{0-t} referencia y $C_{máx}$ prueba/ $C_{máx}$ referencia), mayores al 80 % y menores al 125 %.

Tabla 2. Valores de la $C_{máx}$, AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} para rivaroxabán

	Ayuno			Posprandial		
	Razón (%)	Poder (%)	Valor p* (%)	Razón (%)	Poder (%)	Valor p* (%)
$C_{máx}$	100,77 (IC95 % 94,24-107,76)	99,99	83,53	110,63 (IC95 % 102,39-119,54)	99,84	70,41
AUC_{0-t}	100,65 (IC95 % 96,13-105,39)	100,00	92,52	104,18 (IC95 % 98,70-109,97)	100,00	57,85
AUC_{0-inf}	98,92 (IC95 % 93,77-104,35)	100,00	59,13	103,65 (IC95 % 98,44-109,12)	100,00	57,67

Fuente: elaboración propia.

Adicionalmente, en los pacientes en ayuno la evaluación/comparación de la variabilidad de las formulaciones mediante los intervalos de confianza del

90 % de las razones σ_{WT}/σ_{WR} para cada uno de los parámetros $C_{máx}$, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} mostró que los límites superiores de los IC90 % fueron $\leq 2,5$ (tabla 3).

Tabla 3. Variabilidad de las formulaciones

Parámetro	Razón (SWT/SWR)	Límite inferior	Límite superior	¿Límite superior $\leq 2,5$?
$C_{máx}$	0,8625	0,6768	1,0990	Sí
AUC_{0-t}	1,0257	0,8049	1,3070	Sí
AUC_{0-inf}	0,9861	0,7739	1,2566	Sí

Fuente: elaboración propia.

Eventos adversos

El 61,9 % de los eventos adversos se advirtió en los pacientes con el medicamento de referencia, mientras que el 38,1 % en el medicamento de

estudio. No se presentaron eventos adversos fatales, serios, de especial interés o que tuvieran una relación con el medicamento y conllevaran al abandono del fármaco de estudio o del estudio (tabla 4).

Tabla 4. Eventos adversos durante el estudio

Periodo	E/R*	Evento adverso	Evento grave	Esperado/No esperado	Intensidad	Causalidad	Evolución
1	E	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	R	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
3	R	Alteración laboratorio (urinario)	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
1	E	Malestar pospunción	No	No esperado	Leve	No relacionado	Recuperado
2	R	Malestar pospunción	No	No esperado	Leve	No relacionado	Desconocido
3	R	Alteración laboratorio (urinario)	No	Esperado	Leve	Posible	Desconocido
4	R	Alteración laboratorio (hemograma)	No	Esperado	Leve	Posible	Desconocido
5	R	Alteración laboratorio (urinario)	No	No esperado	Leve	Improbable	Desconocido
1	E	Alteración laboratorio (urinario)	No	Esperado	Leve	Definido	Recuperado
2	R	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
1	E	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	R	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	R	Alteración laboratorio (leucograma)	No	No esperado	Leve	Improbable	Desconocido
1	R	Malestar pospunción	No	No esperado	Leve	No relacionado	Recuperado
2	E	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	E	Alteración laboratorio (urinario)	No	Esperado	Leve	Posible	Desconocido
2	R	Alteración laboratorio (transaminasas)	No	Esperado	Leve	Posible	Desconocido
2	R	Alteración laboratorio (urinario)	No	Esperado	Leve	Posible	Desconocido
1	E	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	R	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	R	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	R	Alteración laboratorio (colesterol total)	No	No esperado	Leve	Improbable	Desconocido
2	R	Alteración laboratorio (leucograma)	No	No esperado	Leve	Improbable	Desconocido
1	E	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado

Periodo	E/R*	Evento adverso	Evento grave	Esperado/No esperado	Intensidad	Causalidad	Evolución
2	R	Alteración laboratorio (leucograma)	No	No esperado	Leve	Improbable	Desconocido
2	R	Alteración laboratorio (urinario)	No	Esperado	Leve	Posible	Desconocido
2	E	Alteración laboratorio (urea)	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	E	Alteración laboratorio (eritrograma)	No	Esperado	Leve	Posible	No recuperado
1	E	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	R	Alteración laboratorio (leucograma)	No	No esperado	Leve	Improbable	Recuperado
2	E	Alteración laboratorio (hemograma)	No	Esperado	Leve	Posible	Desconocido
1	E	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	E	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	E	Cefalea	No	Esperado	Leve	Posible	Recuperado
2	E	Alteración laboratorio (leucograma)	No	No esperado	Leve	Improbable	Recuperado
2	E	Alteración laboratorio (triglicéridos)	No	No esperado	Leve	Improbable	Desconocido
2	R	Alteración laboratorio (hemograma)	No	No esperado	Leve	Improbable	Desconocido
2	R	Malestar pospunción	No	No esperado	Leve	No relacionado	Recuperado
1	R	Malestar pospunción	No	No esperado	Leve	No relacionado	Recuperado
1	R	Malestar pospunción	No	No esperado	Leve	No relacionado	Recuperado
1	R	Caída de moto	No	No esperado	Leve	No relacionado	Recuperado
1	R	Caída de moto	No	No esperado	Leve	No relacionado	No recuperado
1	R	Malestar pospunción	No	No esperado	Leve	No relacionado	Recuperado

*E = medicamento de estudio, R = medicamento de referencia.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El presente estudio evidenció parámetros de disolución para rivaroxabán de 10 y 15 mg, en diferentes medios estudiados, comparables con rivaroxabán 20 mg (producto de referencia). Se demuestra que el

rivaroxabán de 10, 15 y 20 mg tiene un perfil de disolución similar al medicamento de referencia en el rango de pH fisiológico. Lo anterior determina una absorción equivalente de las diferentes dosis de estudio en comparación con el patrón de referencia, que se traduce en un efecto terapéutico equivalente,

según lo determina el supuesto fundamental de la bioequivalencia.

Al comparar las formulaciones de estudio con la de referencia, se evidenció que la media de la $C_{\text{máx}}$, el AUC_{0-1} y el $AUC_{0-\text{inf}}$ para el rivaroxabán de estudio son equivalentes al medicamento de referencia, cumpliendo los criterios de bioequivalencia al tener una $C_{\text{máx}}$ entre un $\pm 30\%$ (70-130 %) y AUC entre un $\pm 20\%$ (80-120 %) (17-19). Según estos resultados, se puede asumir que, tratándose de medicamentos bioequivalentes, tendrán el mismo efecto farmacológico y, por tanto, son terapéuticamente equivalentes y completamente intercambiables (18).

Además, el reporte de eventos adversos en nuestro estudio mostró que el síntoma más frecuente posiblemente relacionado con el medicamento de prueba fue cefalea ($n = 13$), sin que se presentaran eventos fatales o que llevaran a la suspensión del medicamento. La frecuencia de estos eventos en el medicamento de referencia fue menor en el medicamento de estudio y no se presentó sangrado, reportado como el evento adverso más frecuente ($> 5\%$) en el tratamiento con rivaroxabán (1). Lo anterior demuestra un adecuado perfil de seguridad, sin la presencia de eventos adversos serios o fatales.

El uso de estudios bioanalíticos de biodisponibilidad previamente validados en la literatura médica (20), así como un análisis realizado acorde con la normativa internacional para estudios de disolución y de bioequivalencia (intervalo de confianza del 90 %). Para la biodisponibilidad relativa debe estar dentro de un rango de bioequivalencia de 80,00 a 125,00 % y valor F2 mayor a 50 para perfiles de disolución (17-19) que garantizan la confiabilidad de los datos obtenidos en el presente estudio. Es importante resaltar que la bioequivalencia en medicamentos de bajo costo al ser comparados con la molécula original, permite ampliar indirectamente el acceso del medicamento a la población, en razón a los precios competitivos.

Adicionalmente, los hallazgos reportados se soportan en las normas locales e internacionales, según las cuales, a partir de la demostración de equivalencia farmacéutica y los resultados de los estudios de biodisponibilidad, se puede confirmar si existe o no un perfil de eficacia y seguridad del

medicamento de estudio similar al medicamento de referencia (21, 22). De igual manera, los resultados descritos pueden ser sustitutivos para los criterios de análisis clínico de eficacia y seguridad del estudio en el marco de un ensayo clínico (18).

Conclusiones

Según las normativas internacionales de bioequivalencia, cuando existe un estudio *in vivo*, con la mayor concentración de un rango de concentraciones, las concentraciones menores se evalúan por medio de la bioexención por proporcionalidad de dosis (estudio *in vitro*)

Como evidencia el presente estudio, en el rango de pH fisiológico, la formulación de rivaroxabán de 10 y 15 mg en tabletas recubiertas fabricadas por Sanofi presenta una cinética de disolución similar a la formulación de rivaroxabán 20 mg tabletas recubiertas fabricadas por Sanofi, establecida a través del cálculo de un valor F2 mayor a 50 para los perfiles de disolución. Con el estudio de bioequivalencia/biodisponibilidad se determina que existe bioequivalencia entre la formulación de referencia [rivaroxabán 20 mg (Xarelto®)] y la de estudio [rivaroxabán 20 mg] fabricado por Medley Farmacéutica Ltda., tanto en condición de ayuno como posprandial, infiriendo así que los medicamentos tendrían el mismo efecto farmacológico y son equivalentes desde el punto de vista terapéutico.

Referencias

- (1) Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1 2014:1-33. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215859s000lbl.pdf
- (2) Rangel JE, et al. Desarrollo y validación de un método analítico por Cromatografía de Líquidos de Ultra Resolución acoplada a Espectrometría de Masas- Masas para la cuantificación de Rivaroxabán en plasma humano y su aplicación a un estudio de bioequivalencia en voluntario [Tesis de Maestría]. Centro de investigación y asistencia en tecnología y diseño del estado de Jalisco, A. C. 2020. Disponible en: <https://ciatej.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1023/737/1/Joceline%20Estefanía%20Rangel%20Velázquez.pdf>

- (3) Drug Bank [Internet]. Rivaroxaban. 2008 [actualizado el 16 de mayo, 2023, citado diciembre 2022]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06228>.
- (4) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9875401, Rivaroxaban. 2022. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9875401>.
- (4) Kvasnicka T, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab*. 2017;18(7):636-642. <https://doi.org/10.2174/1389200218666170518165443>.
- (5) Perzborn E, et al. Effects of Rivaroxaban on Platelet Activation and Platelet-Coagulation Pathway Interaction: In vitro and in vivo Studies. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015 Nov;20(6):554-62. <https://doi.org/10.1177/1074248415578172>
- (6) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9875401, Rivaroxaban. 2022. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9875401>.
- (7) Tao Y, et al. Bioequivalence and Food Effect Assessment of 2 Rivaroxaban Formulations in Healthy Chinese Volunteers: An Open, Randomized, Single-Dose, and 4-Period Crossover Study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022 Mar;11(3):358-363. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1031>
- (8) Stampfuss J, et al. The Effect of Food on the Absorption and Pharmacokinetics of Rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jul;51(7):549-61. <https://doi.org/10.5414/CP201812>
- (9) Department of Health and Ageing. Australian Public Assessment Report for Rivaroxaban Therapeutic Goods Administration About the Therapeutic Goods Administration (TGA). [Internet]. 2012 [citado 2022 diciembre]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-rivaroxaban-120913.pdf>
- (10) Samaniego JJ, Arias Arroyo G. Calificación de la equivalencia farmacéutica in vitro por la metodología HPLC de cuatro medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato y fenilefrina clorhidrato en tabletas. *Rev. Soc. Quím. Perú*. 2016 Oct-Dic;82(4):15-30. <https://doi.org/10.37761/rsqp.v82i4.132>.
- (11) Bansilal S, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients with Diabetes and Nonvalvular Atrial Fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):675-682.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.006>
- (12) Raskob GE, et al. Benefit-Risk of Rivaroxaban for Extended Thromboprophylaxis After Hospitalization for Medical Illness: Pooled Analysis from MAGELLAN and MARINER. *J Am Heart Assoc*. 2021 Nov 16;10(22):e021579. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021579>
- (13) Coleman CI, et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban versus Warfarin for Treatment and Prevention of Recurrence of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017 Oct 5;117(10):1841-1847. <https://doi.org/10.1160/TH17-03-0210>
- (14) Cohen AT, Bauersachs R. Blood Coagul Fibrinolysis. 2019 Apr;30(3):85-95. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000800>.
- (15) Organización Panamericana de la Salud. Informe 40. Guía para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismos para mejorar el acceso a medicamentos. (Internet). 2011. Disponible en: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/Series_Med_Genericos_Span.pdf
- (16) Krämer J, Steinmetz R y ES. Pharmaceutical Dissolution Testing. CRC Press; 2005. eBook ISBN: 9780429163463.
- (17) U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [Internet]. 1997 [Citado diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
- (18) Chow SC. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat*. 2014;6(4):304-312. <https://doi.org/10.1002/wics.1310>
- (19) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Investigation of Bioequivalence Discussion in the Joint Efficacy and Quality Working Group Discussion on Rev. 1 in the Pk-Group of the Efficacy Working Party 2010.
- (20) Shaikh K, et al. Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Determination of Rivaroxaban in Human Plasma and its Application to a Pharmacokinetic Study. *European Journal of Mass Spectrometry*. 2020;26(2):91-105. <https://doi.org/10.1177/146906671987501>

- (21) Da Fonseca EM, Shadlen KC. Promoting and Regulating Generic Medicines: Brazil in Comparative Perspective. *Rev Panam Salud Publica* 2017;41:1-6. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2017.5>.
- (22) Organización Panamericana de la Salud. Implementación de Estudios de Bioequivalencia en las Américas Estudio Diagnóstico. [Internet]. 2008. Disponible en: https://www3.paho.org/spanish/ad/th/ev/BE_ImpletEstudio04-esp.pdf

Anexos

Anexo 1. Condiciones del perfil de disolución

- Aparato II: Paletas
- Volumen de medio: 900 ml
- Velocidad de agitación: 75 rpm
- Temperatura: $37 \pm 0,5$ °C
- Medio de disolución: Buffer pH 1,2 (1500 ml de solución de cloruro de potasio 0,2 M con 2550 ml de solución de HCl 0,2 M que se llevó a 6000 ml con agua), 4,5 (17,94 g de acetato de sodio, con 84 ml de ácido acético 2 N que se disolvió y diluyó con 6000 ml de agua) y 6,8 (1500 ml de solución de fosfato de potasio monobásico 0,2 M, se agregó 672 ml de solución de NaOH 0,2 M y se llegó a 6000 ml de agua).

Anexo 2. Cronograma para la recolección de muestras del grupo en ayunas

Muestra preadministración (periodos 1, 2, 3 y 4)	Antes de la administración de la medicación = 0 horas (dentro de hasta 2 horas preadministración)
Muestras posadministración (periodos 1, 2, 3 y 4)	0:20, 0:40, 1:00, 1:20, 1:40, 2:00, 2:20, 2:40, 3:00, 3:20, 3:40, 4:00, 5:00, 6:00, 8:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00, 36:00 y 48:00 horas posteriores a la administración del medicamento

Anexo 3: Cronograma para la recolección de muestras del grupo posprandial

Antes de la administración de la medicación = 0 horas (dentro de hasta 2 horas preadministración)	Muestra preadministración (periodos 1 y 2)
0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 2:30, 3:00, 3:30, 4:00, 4:30, 5:00, 5:30, 6:00, 7:00, 8:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00, 36:00 y 48:00 horas posteriores a la administración del medicamento	Muestras posadministración (periodos 1 y 2)

