



# Levotiroxina

100 mcg



Estudio de  
Bioequivalencia



Tecnóquímicas



MEDICAMENTOS  
TOTALMENTE CONFIABLES

# Levotiroxina

100 mcg



Estudio de Bioequivalencia realizado por el CIDEIM

\*CIDEIM (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas)

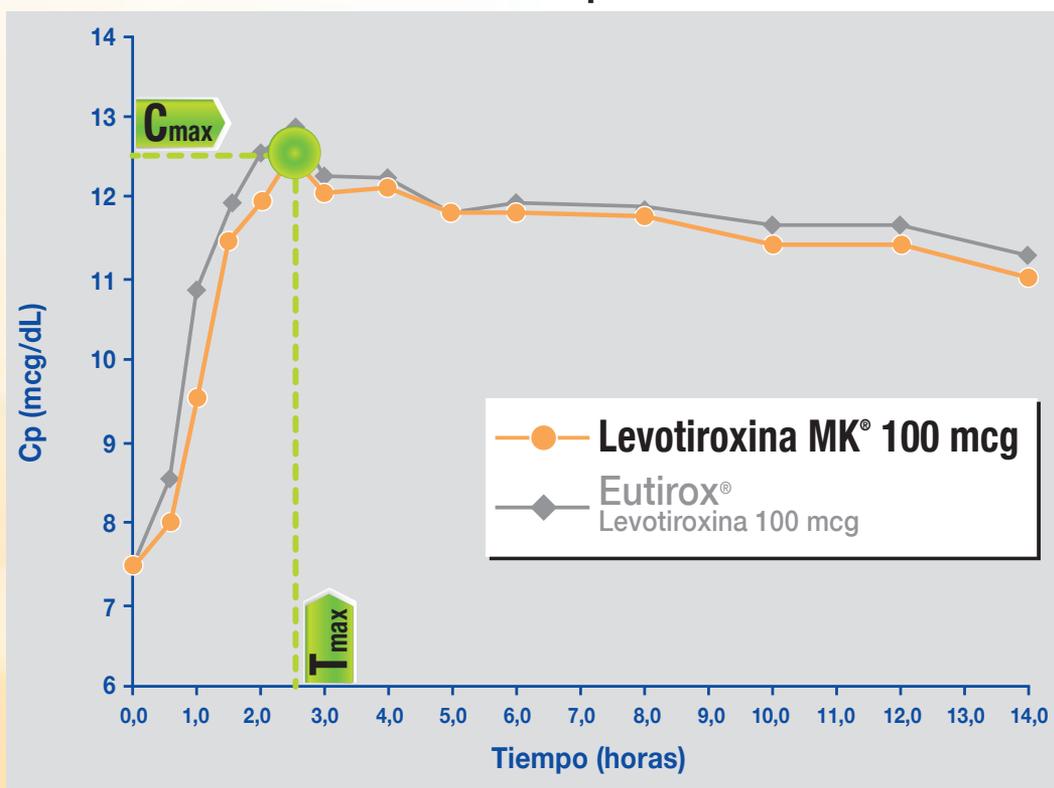


El estudio realizado certifica que Levotiroxina MK<sup>®</sup> es Bioequivalente con el producto Referente.

## Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC <sub>(0-t)</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Levotiroxina MK <sup>®</sup> 100 mcg	157,383	12,52	2,5
Eutirox <sup>®</sup> 100 mcg	161,716	12,87	2,5

## Curvas de Biodisponibilidad



Concentración plasmática (mcg/dL) vs. Tiempo después de la administración oral

# Estudio de Bioequivalencia entre Levotiroxina Sódica MK<sup>®</sup> 100 mcg tabletas del laboratorio Tecnoquímicas S.A. y Eutirox<sup>®</sup> tabletas 100 mcg del laboratorio Merck S.A.

## RESUMEN

### Antecedentes:

Se realizó un ensayo *in vivo* para demostrar las diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones séricas de Levotiroxina en el tiempo, obtenidas con la formulación en tabletas de 100 mcg del producto Levotiroxina Sódica MK<sup>®</sup>, medicamento genérico o producto de Prueba o Test (T), en comparación con Eutirox<sup>®</sup> producto de Referencia (R). La comparación se hizo con base en las variables farmacocinéticas de: Concentración máxima alcanzada ( $C_{m\acute{a}x}$ ), Tiempo para lograrla ( $T_{m\acute{a}x}$ ) y Área Bajo la Curva de la concentración en el tiempo (AUC). Se administraron dosis únicas de 600 mcg por vía oral a 26 voluntarios sanos, en dos periodos de tratamiento y con un intervalo de 28 días entre ellos.

### Métodos:

Los productos en estudio fueron evaluados y se verificó el cumplimiento de los parámetros fisicoquímicos de control de calidad y para determinar su Equivalencia Farmacéutica. En el ensayo de Biodisponibilidad se aplicó el diseño experimental para un estudio cruzado, donde 26 voluntarios sanos con edades entre 18 y 35 años, que cumplieron los requisitos de inclusión estandarizados y consintieron por escrito su participación voluntaria, recibieron aleatoriamente dosis únicas de 600 mcg de cada producto, identificados al azar como A o B para cada secuencia, tratamiento y periodos, con un lapso de 28 días entre los tratamientos. Los productos les fueron administrados en ayunas con 240 mL de agua. Durante cada periodo se extrajeron 16 muestras de sangre de 5 mL, que se sometieron a procedimientos de separación del plasma y cuantificación de la concentración de Levotiroxina total, por el método analítico quimioluminiscente (Roche Diagnostics GmbH para analizadores automatizados cobas e 411<sup>®</sup>). Con los resultados se calcularon y compararon los parámetros farmacocinéticos de Área Bajo la Curva (AUC), Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y Tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ).

### Resultados:

Los ensayos fisicoquímicos, su correlación y los perfiles de disolución con factor de similitud ( $f_2$ ) >50 ( $f_2=70,8$ ) demuestran la no diferencia entre las muestras como criterio para establecer la Equivalencia Farmacéutica. Los datos de concentración de Levotiroxina en plasma se sometieron a los análisis estadísticos para determinar la significancia de las diferencias obtenidas entre las formulaciones comparadas y la cuantificación de la razón de los valores promedio transformados logarítmicamente para las variables farmacocinéticas AUC<sub>0-t</sub> y  $C_{m\acute{a}x}$ , entre 80 a 125%, en el intervalo de confianza de 90% (IC90%), de acuerdo con lo previsto en las normas técnicas avaladas mundialmente. El análisis detallado de los resultados demostró que la razón de los valores promedio transformados para AUC (%Ref) era de 98,08% [92,00 – 104,56] y para  $C_{m\acute{a}x}$  de 99,25% [92,91 – 106,02], lo que confirma su inclusión entre los límites 80% a 125%. Los test estadísticos demostraron la ausencia de diferencias significativas entre ambas formulaciones con Levotiroxina ( $p < 0,0001$ ). El tiempo para obtener la concentración plasmática máxima en los dos productos fue igual a 2,5 horas.

### Conclusiones:

Los resultados del estudio permitieron establecer la Equivalencia Farmacéutica y la Bioequivalencia de los productos comparados y, por lo tanto, su Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad, con base en el cumplimiento de los requisitos dentro de los límites de aceptación para los parámetros fisicoquímicos que evalúan el contenido, uniformidad de contenido y velocidad de disolución de los productos y la ausencia de diferencias significativas entre los valores promedio de las variables farmacocinéticas AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ , en el intervalo de confianza de 90%.

PALABRAS CLAVE: Levotiroxina, Tablet, Biodisponibilidad, Bioequivalencia.

Piedad Restrepo Valencia<sup>1</sup>  
Milena Pérez Guzmán<sup>2</sup>  
Eduar D. Echeverri García<sup>3</sup>  
Gloria Ramírez Correa<sup>4</sup>  
Mauricio Pérez Flórez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Q.F., MSc. Directora del Estudio Investigadora Asociada, CIDEIM piedadrestrepo11@une.net.co

<sup>2</sup> Q.F. Asistente de Investigación, CIDEIM gmilena\_perez@cideim.org.co

<sup>3</sup> MD. Coordinador Clínico, Unidad de Estudios Biofarmacéuticos, CIDEIM eecheverri@cideim.org.co

<sup>4</sup> Q.F. Asistente de Investigación CIDEIM gloriashirley\_ramirez@cideim.org.co

<sup>5</sup> Estadístico, Unidad de Epidemiología y Bioestadística, CIDEIM mauricioperez@cideim.org.co

## SUMMARY

### Background:

This study was designed *in vivo* to demonstrate statistically significant differences between the serum concentrations of Levothyroxine in time, obtained with the formulation in tablets of 100 mcg of "Levothyroxine Sodium MK<sup>®</sup>", generic drug product Testing (T) compared with Eutirox<sup>®</sup>, the Reference product (R). The comparison was based on pharmacokinetic variables: C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub> and AUC, after single dose administration under fasting conditions in healthy subjects. Therefore the design of a randomized, two sequence and cross-over study with a wash-out period of 28 days was used. Were administered single orally doses of 600 mcg to 26 healthy volunteers between 18 and 35 years in two treatment periods.

### Methods:

The study products were evaluated and verified compliance with the physicochemical parameters of quality control and to determine the Pharmaceutical Equivalence. The volunteers in Bioavailability fulfilling the standard inclusion criterias and their voluntary participation in written consent. The subjects received at random: Single doses of 600 mcg of each product, identified as A or B in sequence, and treatment periods and wash-out period of 28 days between treatments. The products were administered under fasting conditions with 240 mL of water. During each period, 16 blood samples extracted from 5 mL were extracted, for separation and quantification of plasma concentrations of Levothyroxine by chemiluminescent analytical method [Roche Diagnostics GmbH - "Cobas e 411<sup>®</sup>"]. With the results were calculated and compared the pharmacokinetic parameters: area under the curve (AUC), the peak plasma concentration (C<sub>máx</sub>) was higher and the time to peak plasma concentration (T<sub>máx</sub>).

### Results:

Physicochemical tests, correlations and the dissolution profiles with similar factor ( $f_2$ ) > 50 ( $f_2 = 70,8$ ) showed no difference between the samples, then they are Pharmaceutical Equivalents. Individual and mean plasma concentration-time profiles of total LT4 and the pharmacokinetic measures including AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>máx</sub> and T<sub>máx</sub>, were computed. For the assessment of bioequivalence between products, both log-transformed AUC<sub>0-t</sub> and C<sub>máx</sub> were analyzed with ANOVA using the statistic SPSS<sup>®</sup> Version 7,5 for Windows procedure. The geometric means and 90 percent confidence intervals of the geometric mean ratio of AUC<sub>0-t</sub> and C<sub>máx</sub> should be presented for the comparison and demonstrated the 90 percent confidence intervals (CI90%), fallen within the 80-125 percent range. The results analysis showed: log-transformed AUC (% Ref) 98,08% [92,00 - 104,56] and log-transformed C<sub>máx</sub> 99,25% [92,91 - 106,02]. The statistical tests showed no significant differences between the two formulations of Levothyroxine (p <0,0001). The time to peak plasma concentration (T<sub>máx</sub>) was equal to 2,5 hours in both products.

### Conclusions:

The results of the study allowed to establish Pharmaceutical Equivalence and Bioequivalence of the products compared and their Therapeutic Equivalence and interchangeability, by the properties within the limits of acceptance for the physicochemical parameters and dissolution rate and the absence of significant differences between the mean values from pharmacokinetic variables AUC and C<sub>máx</sub>, in the confidence interval of 90%.

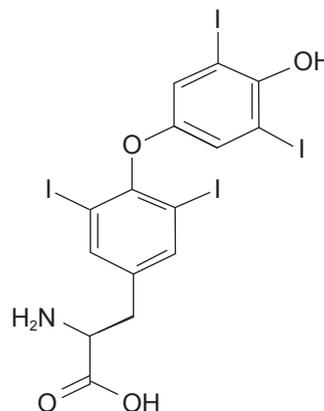
Key words: Levothyroxine Tablets, Bioavailability, Bioequivalence.

## INTRODUCCIÓN

La Levotiroxina (LT4), también denominada L-Tiroxina sintética, es una hormona tiroidea de origen sintético idéntica a la producida por la glándula tiroidea humana. Está indicada en terapia de reemplazo en caso de disminución o ausencia de la función del tiroides como ocurre en el cretinismo, el mixedema, el bocio no tóxico e hipotiroidismos de diverso origen. El organismo es altamente sensible a los efectos de la hormona tiroidea puesto que ésta interviene en los procesos metabólicos celulares estimulando el consumo de oxígeno, el gasto y la producción de energía; de esta manera la hormona participa en la producción y/o gasto de proteínas, lípidos y carbohidratos y regula directamente la función cardíaca, la función del sistema nervioso, el desarrollo y el crecimiento. La LT4 en parte se convierte en Triyodotironina (T3) a nivel periférico, principalmente en el hígado (aproximadamente el 41%). De manera similar, la Levotiroxina administrada terapéuticamente eleva los niveles de T3 circulantes, que es la principal forma hormonal activa<sup>1,2</sup>. El incremento de los niveles sanguíneos de T3 y T4 disminuye la secreción de hormonas liberadora y estimulante del tiroides desde el hipotálamo y la hipófisis respectivamente.

La Levotiroxina sódica es la sal del isómero levógiro de la Tiroxina obtenida de la glándula tiroidea de animales domésticos o por síntesis química. Los extractos de la

glándula tiroidea se han aplicado en el manejo del hipotiroidismo desde 1891. La denominación química de la Levotiroxina es 3,5,3',5'-Tetraiodo-L-thyronine, con fórmula y masa molecular C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>I<sub>4</sub>NNaO<sub>4</sub>, 798,85 g/mol, respectivamente. La fórmula estructural está representada como se muestra a continuación<sup>1,2</sup>:



Regularmente se indican dosis diarias de 112 mcg (100 a 125 mcg) en una sola toma; raramente se requieren dosis mayores a 200 mcg al día. Para estudios de Biodisponibilidad se admiten hasta 600 mcg. Las concentraciones plasmáticas en condiciones normales varían entre 4,5 mcg/dL a 11,0 mcg/dL<sup>3</sup>. La Farmacopea (The United States Pharmacopeia, USP) y otros recursos bibliográficos oficiales describen los requisitos de calidad para los productos de administración oral con Levotiroxina; en ellos incluyen parámetros de contenido (potencia), uniformidad de contenido y velocidad de disolución, así como la determinación de la Biodisponibilidad *in vivo* (BD) en sujetos adultos voluntarios sanos<sup>4</sup>.

De 50 a 80% de la dosis de LT4 se absorbe en el intestino delgado y se incrementa en estado de ayuno. Se une en más de 99% a proteínas del plasma tipo globulina transportadora de tiroxina (TBG), prealbúmina y albúmina. Se metaboliza por conjugación para formación de glucuronidos y sulfatos que se excretan en la bilis. Los conjugados son reabsorbidos en el intestino por recirculación enterohepática. La principal vía de excreción es renal y solo el 20% se elimina en las heces. La vida media promedio de eliminación es de 7 días (6 a 8 días), pero se incrementa por medicamentos que aumentan la actividad del citocromo P450.

Lo efectos farmacológicos y la potencia de LT4 defienden la necesidad de aplicar y demostrar estrictos controles de calidad en las Buenas Prácticas de Manufactura de los medicamentos y de asegurar en ellos el cumplimiento de las propiedades de Biodisponibilidad responsables de la eficacia y seguridad durante la terapia sustitutiva hormonal. Desde 1950 aparecieron en el mercado medicamentos con Levotiroxina y en 1997 la oficina de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos requirió la valoración de los productos con Levotiroxina sódica como nuevas entidades químicas (NDA, siglas en inglés); desde el año 2001 se aprueban nuevos productos como genéricos (ANDA) que deben cumplir los criterios de calidad óptima con las garantías científicas y técnicas de Biodisponibilidad, seguridad y eficacia, como todos aquellos con margen de seguridad estrecho por la naturaleza de su componente activo<sup>5,6,7,8</sup>.

Este estudio se realizó para comparar las Biodisponibilidades de los medicamentos “Levotiroxina Sódica MK®” y “Eutirox®”, los niveles sanguíneos y parámetros farmacocinéticos, con el fin de determinar la Bioequivalencia (BE) o ausencia de diferencias estadísticamente significativas y establecer la Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad entre los mismos. Para ello se aplicaron los criterios farmacocinéticos de similaridad en términos de Concentración máxima (C<sub>máx</sub>) y Área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática en el tiempo, por los cuales se predicen esencialmente resultados terapéuticos similares con el uso de cualquiera de ellos<sup>9,10,11,12,13</sup>.

Establecer la Bioequivalencia disminuye las posibles consecuencias clínicas de riesgo para el paciente, bien sea por subtratamiento o por exceso de fármaco disponible en el organismo. La inequivalencia de los productos por baja Biodisponibilidad puede causar efectos de subdosis asociados con hipotiroidismo como: bradicardia, letargia, fatiga, somnolencia, disfunción mental, depresión, intolerancia al frío, aumento de peso, constipación, disminución del apetito, piel seca, artralgia, disturbios menstruales y parestesias. Por el contrario, un medicamento altamente Biodisponible producirá en el paciente efectos similares a la sobredosificación o hipertiroidismo como angina, taquicardia o arritmias cardíacas.

## MÉTODOS Y MATERIALES

### Voluntarios

Para la ejecución del estudio el Comité de Ética del CIDEIM revisó y aprobó el protocolo del estudio y el consentimiento informado (CI) para los voluntarios, de acuerdo con los requerimientos de la Declaración de Helsinki, última revisión de octubre de 2008, guías actualizadas de la Organización Mundial de la Salud y normas colombianas sobre inclusión de sujetos humanos en investigación (Ministerio de Salud: Resolución 8430 de 1993, Resolución 1400 de 2001, Resolución 2378 de 2008). El CI para voluntarios sanos en estudios de Biodisponibilidad asegura que los derechos y beneficios de los sujetos voluntarios son adecuadamente protegidos por los responsables del estudio; solo fue firmado por el voluntario cuando comprendió los objetivos, riesgos posibles y las precauciones que se tomarían para evitarlos, con la constancia de que podría retirarse en cualquier momento, sin deterioro del derecho a ser atendido por situaciones adversas generadas por su participación.

La convocatoria a participar se hizo por medios verbales y escritos invitando a sujetos sanos de género masculino, con edades entre 18-35 años. En total 109 voluntarios respondieron a la invitación a participar. Algunos fueron excluidos por declarar ser alérgicos, asmáticos, sufrir de hipoglicemias u otro trastorno de salud o por no cumplir con algún requisito de inclusión; otros no asistieron a la cita médica para el examen físico general o desistieron durante el proceso de evaluación médica. Durante la selección se les realizó a los voluntarios exámenes médicos generales, complementados con los resultados de laboratorio clínico para pruebas de función tiroidea, renal, hepática y hematológicas pertinentes. Se descartaron antecedentes de epilepsia o síndromes convulsivos, disfunción tiroidea, hepatitis o afecciones hepáticas, síndromes depresivos o estados autodestructivos y cualquier tipo de alergias a medicamentos. Al ingreso y en el último día de muestreo, a cada voluntario le fue tomado un electrocardiograma.

El grupo de elegidos para participar estuvo finalmente constituido por 30 voluntarios que fueron asignados así: 3 al estudio piloto con el fin de ajustar los parámetros para métodos de análisis y cronograma de muestreo y 27 para participar en la fase clínica del estudio completo de Biodisponibilidad ▶

<sup>1</sup> (<http://www.msd.com.co/msdco/hcp/library/manualmerck.html>)  
<sup>2</sup> [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21210\\_Unithroid\\_medr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21210_Unithroid_medr.pdf)

y Bioequivalencia. Un voluntario solo asistió al primer periodo y desistió del segundo; los datos de éste fueron descartados para el análisis. Un total de 26 voluntarios terminaron el estudio.

Los datos demográficos muestran el promedio ( $\pm$ SD) de: edad de  $24\pm 3,5$  años, peso  $70,31\pm 9,19$  e Índice de Masa Corporal de  $23,33\pm 2,60$  kg/m<sup>2</sup>. La Tabla 1 describe los datos demográficos de los voluntarios participantes en el estudio y la secuencia de tratamiento asignada al azar.

Tabla 1. Descripción Demográfica de los Voluntarios.

No <sup>a</sup>	Edad (años)	Peso (kg)*	Talla (m)	IMC <sup>@</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	Secuencia
P	25	69,5	1,73	23,2	-
P	20	59,0	1,69	20,7	-
P	23	71,0	1,76	22,9	-
1	23	63,0	1,82	19,0	BA
2	19	69,0	1,70	23,9	AB
3	32	85,0	1,77	27,1	AB
4	32	77,0	1,73	25,7	AB
5	29	81,0	1,70	28,0	BA
6	20	74,0	1,77	23,6	AB
7	28	61,0	1,68	21,6	AB
8	23	98,0	1,87	28,0	AB
9	23	66,0	1,75	21,6	AB
10	24	55,0	1,70	19,0	AB
11	23	68,0	1,61	26,2	BA
12	19	69,5	1,80	21,5	BA
14	21	75,0	1,84	22,2	BA
15	26	70,0	1,64	26,0	BA
16	23	67,0	1,76	21,6	AB
17	24	68,0	1,67	24,4	AB
18	21	55,0	1,70	19,0	BA
19	27	72,0	1,68	25,5	AB
20	28	63,0	1,67	22,6	AB
21	24	81,0	1,82	24,5	BA
22	23	72,0	1,75	23,5	BA
23	23	74,0	1,78	23,4	BA
24	21	70,0	1,71	23,9	AB
25	28	67,0	1,82	20,2	AB
26	22	59,0	1,69	20,7	BA
27	26	65,0	1,68	23,0	BA

<sup>a</sup> P: Participante en el estudio piloto.

<sup>@</sup> IMC: Índice de Masa Corporal.

El sujeto con código de aleatorización N° 13, y código de identificación: JAPV-13, se retiró voluntariamente del Estudio.

\* Observación: la consideración de "peso normal" estuvo con el criterio de normalidad para el rango comprendido entre  $\pm 15\%$  del límite superior e inferior del peso ideal, para la talla y el género.

De manera verbal y por escrito les fueron entregadas a los voluntarios las instrucciones y recomendaciones para su participación, entre ellas, las restricciones de ejercicio intensivo e ingesta de bebidas alcohólicas en los 10 días previos al estudio y durante el mismo, fumar o consumir alimentos por fuera del protocolo de alimentación estándar, o administrarse medicamentos sin consultar previamente con los responsables del Estudio.

## PROTOCOLO DEL ESTUDIO

### Productos y Equivalencia Farmacéutica

Una muestra de los productos a comparar, identificados como Levotiroxina MK<sup>®</sup> 100 mcg tabletas del laboratorio Tecnoquímicas S.A y Eutirox<sup>®</sup> tabletas 100 mcg, del Laboratorio Merck S.A. fue enviada al Laboratorio Especializado de Análisis de la Universidad de Antioquia, en la ciudad de Medellín, donde se verificó el cumplimiento de los parámetros farmacopéicos vigentes (USP/NF y BP) y las especificaciones declaradas por el fabricante de Levotiroxina MK<sup>®</sup>. Se compararon, además, los perfiles de disolución de las muestras.

### Método Bioanalítico

Antes del análisis de Levotiroxina en las muestras de sangre se desarrolló un plan de validación para la metodología bioanalítica con base en métodos de inmunoanálisis por inmunoquimioluminiscencia en un sistema cerrado automatizado (Roche Diagnostics GmbH: Analizadores Cobas<sup>®</sup>). En este proceso de revalidación un número determinado de muestras de plasma de voluntarios se prepararon con estándar analítico en diferentes concentraciones, y se determinaron los parámetros de sensibilidad, exactitud, precisión, robustez y linealidad y estabilidad de las muestras en el tiempo bajo condiciones de almacenamiento definidas, según las guías que prescriben al respecto<sup>14</sup>.

### Diseño experimental y conducción del estudio

El diseño experimental de este estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia contó con la asignación al azar de los tratamientos o formulaciones a los sujetos voluntarios sanos, previa codificación aleatorizada de los productos como A o B, teniendo en cuenta para su administración: dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, dosis única y cruzado. A cada uno de los 26 voluntarios se le administraron 600 mcg (6 tabletas de 100 mcg) de ambas formulaciones en dos periodos diferentes, con un intervalo entre los periodos de 28 días. Este diseño garantiza la mínima variabilidad en factores que no se deben a las diferencias entre las formulaciones comparadas, hace evidente la variabilidad causada por las diferencias en las características de los productos y elimina la mayor posibilidad de sesgos y de variabilidad dentro y entre los sujetos<sup>15</sup>.

El día de la prueba los voluntarios tuvieron restricciones para realizar ejercicio físico, levantar

objetos pesados y correr o saltar. Antes de la administración del producto de prueba. Se extrajeron tres muestras de sangre con intervalos de media hora para establecer la concentración promedio basal de Tiroxina, marcada para el análisis de resultados como muestra “cero”. Los voluntarios recibieron 600 mcg de LT4 (6 tabletas de 100 mcg) con 240 mL de agua, permanecieron en reposo durante dos horas, cuando recibieron el desayuno estándar y luego pudieron sentarse, recostarse y caminar trayectos cortos a voluntad. Durante el resto del día se cumplió el programa de alimentación con tres comidas completas y dos refrigerios y consumieron agua a voluntad. A partir del momento de la administración del medicamento correspondiente, durante 14 horas continuas se ejecutó estrictamente el cronograma de toma de muestras hasta ajustar 16 muestras de sangre de 5 mL cada una en el siguiente horario de muestreo: -1.0; -0.5; 0.0; 0.5; 1.0; 1.5; 2.0; 2.5; 3.0; 4.0; 5.0; 6.0; 8.0; 10.0; 12.0; 14.0.

Las muestras fueron debidamente codificadas para protección de la identidad del voluntario. El número de muestras previó las fases de absorción y eliminación y la obtención de la mayor proporción de AUC entre el tiempo cero y el correspondiente a la última muestra. La sangre colectada y debidamente identificada se almacenó a - 70°C hasta el momento del análisis.

Los datos de 26 sujetos favorecen el análisis estadístico de los resultados con respecto a la Concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el Área bajo la curva de concentración en el tiempo (AUC), con un nivel de significancia de 5% y un intervalo de confianza de 90% alrededor de la razón de la media geométrica dentro de los límites de Bioequivalencia de 80%-125% para los datos con transformación logarítmica. Los análisis estadísticos se basaron en las diferencias de los promedios, calculados de datos directos y transformados logarítmicamente, para la concentración de Levotiroxina en plasma.

#### Reactivos y equipos

El estándar de Levotiroxina Sódica fue suministrado por Tecnoquímicas S.A. Para la aplicación del método Bioanalítico en la valoración de Levotiroxina en muestras de sangre, se aplicó una técnica de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en un sistema totalmente automático para inmunoensayos, desarrollado e implementado por Roche Diagnostics (Analizadores Cobas®)<sup>16</sup>. El sistema Bioanalítico en el Analizador “Cobas e 411<sup>®</sup>” incorpora un estuche de reactivos y soluciones constituido entre otros por envases individuales de micropartículas recubiertas y su conservante, anticuerpos policlonales (de oveja) anti-T4 con tampón fosfato de pH 7,4 y su conservante y T4 biotina con tampón fosfato de pH 7,4 y conservante. Los reactivos se acompañan de instrucciones de manipulación y descarte, así como de la prescripción de conservarlos entre 2 y 8 °C, con fecha de caducidad de 8 semanas una vez abiertos.

En la preparación de muestras para la revalidación del método se utilizaron los siguientes equipos: balanza analítica (Ohaus Adventurer), agitador vortex (Fisher Scientific), agitador magnético Multistation (IKA), baño ultrasónico (Fisher Scientific), purificador de agua (Simplicity Millipore), congelador -70°C (Revco), congelador -45°C (Revco), pH-metro (WTW 740 Inolab), microcentrífuga (Eppendorf 5415C).

#### Análisis estadístico

Los parámetros críticos para comparar los productos se basan en las valoraciones de Levotiroxina en las muestras de plasma, en términos de Concentración (mcg/dL) en el tiempo (horas), Concentración máxima obtenida ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y Tiempo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) para alcanzarla.

La Unidad de Epidemiología y Bioestadística del CIDEIM realizó diferentes pruebas estadísticas aplicando el programa SPSS® Version 7,5 para Windows. Chicago Inc. 1996. En el análisis de los datos para validación del método, farmacocinética y Bioequivalencia también se aplicaron otros programas como Statgraphics® Plus for Windows 4,1 Professional by Statistical Graphics Corp., PKSolutions Pharmacokinetics Noncompartmental Data Analysis, Summit Research Services y WinNonlin Professional. Winnonlin Noncompartmental Analysis Program Version 5,2. Pharsight WinNonlin.

Los valores antilogarítmicos de los límites de confianza constituyeron el intervalo de 95% para la razón de las medias geométricas entre los productos **A** y **B**, con aceptación de un nivel de confianza de mínimo 80% y no más de 125%, mediante la aplicación de dos Test de Hipótesis Unilaterales, definidas como:

1. Ho: Razón entre los promedios logarítmicos A/B menor o igual a  $\log(0,8)$  vs Ha: Razón entre los promedios logarítmicos A/B mayor que  $\log(0,8)$ .
2. Ho: Razón entre los promedios logarítmicos A/B mayor o igual a  $\log(1,25)$  vs Ha: Razón entre los promedios logarítmicos A/B menor que  $\log(1,25)$ .

El propósito fue el de rechazar las hipótesis nulas y establecer la Bioequivalencia entre los productos, definida como la diferencia entre los promedios comprendida en el intervalo de 0,8 a 1,25 (80% a 125%), con 5% de significancia.

## RESULTADOS

#### Ensayo de disolución y Equivalencia Farmacéutica

La Tabla 2 resume los criterios o atributos valorados en cada muestra de producto según informes del Laboratorio Especializado de Análisis de la Universidad de Antioquia, Medellín.

**Tabla 2. Resultado del análisis fisicoquímico de dos productos que contienen Levotiroxina**

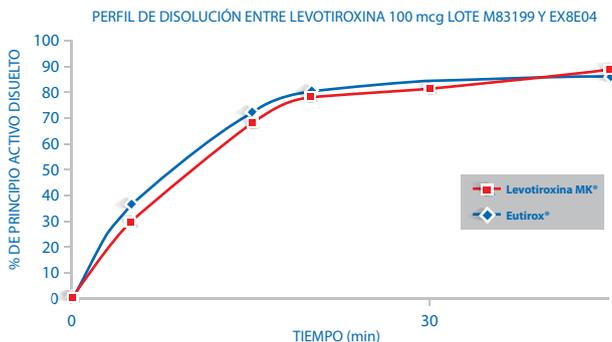
ATRIBUTO	LEVOTIROXINA MK® 100 mcg Tabletas	EUTIROX® 100 mcg Tabletas
Descripción	Blister por 10 unidades	Caja con dos blister con 10 tabletas cada uno
Número de Registro Sanitario	No se Reporta	INVIMA M-10642R1
Número de Lote de Fabricación	EX8E04	M-83199
Fecha de Vencimiento	No reporta	06-2011
Fecha de Fabricación	05-2008	06-2008
Fecha de Análisis	15 de diciembre 2008	15 de diciembre 2008
Peso promedio (g)	0,0909 g/tableta	0,1007 g/comprimido
Dureza Strong Cobb (SC)	6,52 SC	9,85 SC
Dimensiones (mm) Diámetro (D) Altura (Alt)	D: 7,20 ±0,05 Alt: 2,10 ±0,05	D: 7,05 ±0,05 Alt: 2,10 ±0,05
Valoración de Levotiroxina Límites: no menos de 90% ni más de 110% de la cantidad declarada	Método HPLC 101,1 mcg/tableta 100,1% de la cantidad declarada.	Método HPLC 103,4 mcg/tableta 103,4 % de la cantidad declarada.
Uniformidad de dosis (%). Método HPLC Límite: Valor de Aceptación ≤ de 15%	Promedio: 100,3% S: 2,6 Valor: 6,3%	Promedio: 101,3% S: 2,0 Valor: 4,8%

En los resultados de los ensayos fisicoquímicos se verificó el cumplimiento de los requerimientos de control de calidad en los productos terminados administrados a los voluntarios en este estudio. Con el propósito de establecer la Equivalencia Farmacéutica, se procedió a evaluar el perfil de disolución en el tiempo para cada producto. Los resultados se presentan en la Tabla 3. La valoración del Factor de Similitud ( $f_2$ ), con criterio de aceptación:  $f_2 > 50$ , se llevó a cabo con las siguientes prescripciones: Aparato: 2, 50 rpm, Tiempo de muestreo: 5, 15, 20, 30 y 45 min en el medio de disolución: Lauril Sulfato de Sodio 1% en HCl 0,01N, 500 mL, en 37°C de temperatura.

**Tabla 3. Valoración del Perfil de Disolución de Productos con Levotiroxina.**

Tiempo (min)	LEVOTIROXINA® MK 100 mcg Tabletas			EUTIROX® 100 mcg Tabletas		
	% Disuelto	S	RSD	% Disuelto	S	RSD
0	0			0		
5	29	4,2	14,5	36	4,7	13,2
15	68	8,3	12,2	72	5,2	7,2
20	78	7,3	9,4	80	6,4	8,1
30	81	6,3	7,8	84	3,8	4,6
45	89	4,3	4,8	87	3,6	4,2
Sumatoria	345			359		
Factor de Diferencia ( $f_1$ )	3,9					
Factor de Similitud ( $f_2$ )	70,8					

En estos resultados se describe un Factor de Similitud ( $f_2$ ) de 70,8. La representación gráfica de los resultados (Figura 1) apoya la no diferencia significativa entre el perfil de disolución de las muestras del producto Levotiroxina MK® 100 mcg tabletas y el perfil de disolución del producto Eutirox® 100 mcg tabletas ( $f_2 > 50$ ).



**Figura 1. Comparación de Perfiles de Disolución de dos formulaciones que contienen Levotiroxina.**

La Figura 1 permite inferir la similitud entre los atributos críticos de contenido y velocidad de disolución que regulan la Biodisponibilidad de los medicamentos. El análisis estadístico para comparar la razón de los porcentajes promedios de Levotiroxina disuelta permite establecer que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos productos (Levotiroxina MK® y Eutirox®) en el intervalo de confianza del 95%. El coeficiente de correlación obtenido tras la regresión lineal entre los porcentajes promedios de Levotiroxina disuelta en cada producto fue de 0,9960 (P value < 0,01 en el intervalo de confianza de 99%). Lo anterior confirma las relaciones estadísticamente significativas entre las muestras. De esta manera se demuestra la semejanza entre los atributos críticos que regulan la Biodisponibilidad de los productos en el organismo, declarada como cumplimiento de los criterios de

conformidad para la valoración en contenido de Levotiroxina, la uniformidad de dosis, el porcentaje de disolución en un fluido estándar simulado, de acuerdo con las especificaciones previstas: tipo de aparato de disolución y revoluciones por minuto por cada producto y en conjunto, con lo cual cumplieron el criterio del límite de aceptación.

#### Método analítico

Los procedimientos desarrollados para la validación del método por el cual se valoraron las muestras de plasma y la verificación y el análisis de significancia para el cumplimiento de los parámetros indicados mostraron los resultados que se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de la Validación del Método Bioanalítico.

ENSAYO Y CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DECISIÓN
LINEALIDAD DEL SISTEMA $r \geq 0,80$	$r = 0,9934$ $p < 0,01$	Aceptado
PRECISIÓN DEL SISTEMA $CV < 15\%$	$CV = 0,298\%$	Aceptado
PRECISIÓN DEL MÉTODO $CV < 15\%$	$CV = 2,12\%$	Aceptado
EXACTITUD DEL MÉTODO ANALÍTICO Desviación menor de 30% respecto de la media.	Promedio de la desviación respecto de la media = 6,23% $P < 0,05$	Aceptado
LINEALIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO $r \geq 0,80$	$r = 0,9981$ $p < 0,01$	Aceptado
ESPECIFICIDAD No presencia de interferencias significativas en las mismas condiciones que para Levotiroxina	No se detectaron señales o respuestas significativas para otros constituyentes de las muestras diferentes a Levotiroxina	
LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN Información suministrada por el proveedor del Sistema "cobas e411®"	0,42 - 24,86 mcg/dL	Aceptado
Sistema —cobas e411®		

De igual manera, los diferentes ensayos para determinar la estabilidad del analito en las muestras, tras su sometimiento a diferentes ciclos de congelamiento, descongelamiento y almacenamiento durante 30, 60 y 90 días (Prueba de significancia  $t > 0,05$ ), comprobaron que las muestras de plasma deben ser descongeladas a temperatura ambiente y analizadas en el menor tiempo posible, y no deben ser sometidas a ciclos de congelamiento y descongelamiento ni almacenarse por largos periodos de tiempo.

#### Evaluación farmacocinética

Los datos promedio de concentración plasmática de Levotiroxina en el tiempo se muestran en la Tabla 5. Se describen la Concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de Levotiroxina y el Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) obtenidos del gráfico de concentración plasmática de

Levotiroxina versus tiempo. El Área Bajo la Curva ( $AUC_{0-t}$ ) fue calculada por el método de los trapecios y con base en ello se valoraron las Áreas bajo el primer momento de la curva (AUMC) y el Tiempo medio de residencia en el organismo (MRT). La representación gráfica de estos resultados se muestra en la Figura 2. La vida media de eliminación se obtuvo de la pendiente de la curva en la fase de eliminación.

Tabla 5. Concentración de Levotiroxina y Áreas Bajo la Curva de los productos A y B. 26 voluntarios.

TIEMPO (h)	PRODUCTO DE PRUEBA (T) (mcg/dL)	PRODUCTO DE REFERENCIA (R) (mcg/dL)
0,0	7,41	7,55
0,5	7,86	8,46
1,0	9,46	10,73
1,5	11,48	12,07
2,0	12,14	12,62
2,5	12,52	12,87
3,0	12,08	12,29
4,0	12,08	12,17
5,0	11,65	11,73
6,0	11,61	11,84
8,0	11,55	11,71
10,0	11,22	11,52
12,0	11,13	11,48
14,0	10,81	11,16

Los anteriores resultados, representados comparativamente en la Figura 2, demuestran el comportamiento farmacocinético similar de ambos productos.

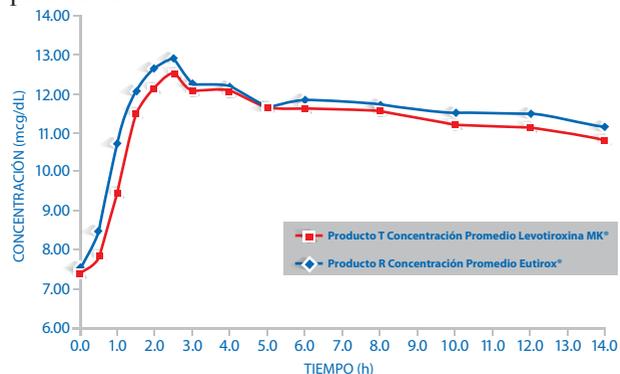


Figura 2. Concentración promedio de Levotiroxina en Plasma. Productos A y B. 26 voluntarios.

En el cuadro siguiente se describen los datos farmacocinéticos calculados para los productos.

**Resultados estudiados del Análisis Farmacocinético de Levotiroxina en plasma:**

PRODUCTO	AUC <sub>0-t</sub> Observada (mcg/dL.h)	C <sub>máx</sub> promedio (mcg/dL)	T <sub>máx</sub>	MRT <sub>área</sub>	AUMC <sub>0-t</sub> [(mcg/dL.h).h]	AUC <sub>0-∞</sub> (mcg/dL.h)
Levotiroxina MK <sup>®</sup> (B)	157,383	12,52	2,5	69,00	1108,83	894,58
Eutirox <sup>®</sup> (A)	161,716	12,87	2,5	71,32	1136,30	948,92

La comparación de las Biodisponibilidades del producto Test (T, código B para este estudio) y el producto Referencia (R, código A para este estudio) se hizo con base en los valores de datos primarios de concentración de Levotiroxina en el tiempo, y de los datos secundarios para el parámetro farmacocinético del Área Bajo la Curva de concentración plasmática entre el tiempo cero y t.

Con base en el análisis de dos pruebas de hipótesis unilaterales para la razón de medias de las variables transformadas logarítmicamente, se establece que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos productos (A y B), en la valoración de las variables farmacocinéticas AUC y C<sub>máx</sub>, con base en la razón entre los valores promedio en los intervalos de confianza de 90%, con los rangos de Bioequivalencia comprendidos entre 0,80 y 1,25: Ln AUC: 98,08 [92,00 – 104,56] y Ln C<sub>máx</sub>: 99,25 [92,91– 106,02]; para la comparación de la variable Tiempo de máxima concentración se aplicó la prueba de rangos con Test de Wilcoxon para la variable original T<sub>máx</sub>, se estableció que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos productos (A y B) dado que el valor p de la prueba es mayor de 0,05 (p=0,252) con un nivel de confianza del 95%.

El análisis de correlación entre el comportamiento *in vitro* vs el comportamiento *in vivo* de ambas muestras de medicamentos se realizó con la tendencia de los resultados obtenidos como fracción o porcentaje disuelto en el lapso de tiempo comprendido entre 0 y 45 minutos con 6 datos, y la tendencia de la proporción o fracción del Área bajo la curva entre el tiempo cero y 2,5 horas que correspondió con el Tiempo de concentración máxima. Las tendencias enunciadas y el análisis de regresión lineal demostraron para cada producto los siguientes coeficientes de correlación:

**Producto A:** Coeficiente de correlación entre el perfil de disolución y el AUC de 0,0 a 2,5 horas: 0,968697.

**Producto B:** Coeficiente de correlación entre el perfil de disolución y el AUC de 0,0 a 2,5 horas: 0,946092.

El análisis de regresión para el modelo lineal descrito en cada producto demostró un P valor < 0,01, por lo cual se establece la relación estadísticamente significativa entre la fracción del [AUC] y la fracción o porcentaje de disolución de cada producto respectivamente, entre el tiempo cero y 2,5 horas o T<sub>máx</sub>, en un intervalo de confianza de 99,9%.

Los productos comparados cumplen la prescripción para los medicamentos sólidos de administración oral, para los que el parámetro de disolución califica *in vitro* su disponibilidad para liberar el principio activo a los fluidos biológicos, de acuerdo con el factor de similitud ( $f_2$ ). Por lo tanto, los productos comparados son Equivalentes Farmacéuticos. Además, se confirma esta Equivalencia con el comportamiento lineal y la función predictiva de la concentración plasmática con base en los resultados de porcentajes de disolución y coeficientes de correlación > 0,90, en el perfil de disolución en los periodos de tiempo previstos para el proceso de absorción de Levotiroxina en cada producto, limitado por el Tiempo de concentración máxima en plasma.

Los anteriores resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los productos A y B en cuanto a la proporción de Levotiroxina disuelta y la que alcanza la circulación sistémica entre el tiempo cero y la concentración máxima, después de administrar una dosis de 600 mcg por vía oral a sujetos sanos, con un nivel de confianza de 95% y significancia mayor de 0,05.

## DISCUSIÓN

La prescripción en denominación genérica es una manera efectiva de facilitar el acceso a los medicamentos. Sin embargo, cuando se trata de medicamentos con estrecho margen de seguridad y/o de principios activos que afectan el sistema endocrino, como en el caso de la Levotiroxina sódica, se afirma, por parte de expertos, patrocinadores y clínicos, que debe establecerse la Biodisponibilidad y la Bioequivalencia entre los productos, con el fin de proponer el uso intercambiable entre ellos sin comprometer la seguridad, calidad ni eficacia en quienes los necesitan. De ahí las exigencias y requerimientos para el cumplimiento de los criterios de calidad de las materias primas, buenas prácticas de manufactura durante su producción, prácticas adecuadas de almacenamiento y distribución, y el aseguramiento de la correcta prescripción clínica. Con esas condiciones se disminuyen posibles consecuencias adversas en el paciente por causa del producto que recibe, bien sea por exceso del fármaco disponible o por subtratamiento.

Los resultados de los ensayos fisicoquímicos y la comparación de los perfiles de disolución (Factor de similitud > 50), en este estudio, demostraron la no diferencia entre las muestras A y B comparadas; por lo tanto, se estableció la Equivalencia Farmacéutica entre ellas. El comportamiento *in vitro* vs el comportamiento *in vivo* de ambas muestras de medicamentos, analizados como fracción o porcentaje disuelto en el lapso de tiempo entre 0 horas y 45 minutos vs la tendencia de la proporción o fracción del Área bajo la curva entre el tiempo cero y 2,5 horas (Tiempo de concentración máxima), demostró una

correlación entre ellos mayor a 90%, lo que permite predecir un comportamiento lineal entre la fracción a absorberse con base en el porcentaje de disolución en el tiempo. Los resultados descritos en este informe y los análisis referidos en las tablas correspondientes, sobre el ensayo de Biodisponibilidad Comparada para establecer la Bioequivalencia entre los productos A y B, permiten inferir la Bioequivalencia entre ambos productos. El enunciado anterior se hace con base en la comparación de sus Biodisponibilidades individuales, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ), aplicadas a la valoración de las variables farmacocinéticas AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  transformadas logarítmicamente para su comparación, debido a que la media y el intervalo de confianza del 90% de la razón entre los dos productos están contenidos dentro del rango de Bioequivalencia del 80% al 125% para ambos parámetros farmacocinéticos.

La aplicación de los criterios aceptados en la literatura y la reglamentación referenciada en este estudio demostró, para los datos resultantes de su transformación logarítmica, que los productos A y B, que la razón entre el Área bajo la curva de concentración de Levotiroxina en el tiempo y la razón entre la Concentración máxima obtenida con cada producto, estuvieron dentro de los límites de aceptación. Los análisis para la  $T_{m\acute{a}x}$  en sus valores originales no demostraron diferencias entre ambos productos.

Los conceptos vigentes sobre Biodisponibilidad, Bioequivalencia, Equivalencia Farmacéutica e Intercambiabilidad aparecen descritos en múltiples documentos técnicos y legales. Aquí se precisa lo descrito para Equivalencia Terapéutica, base de la intercambiabilidad entre medicamentos, en las páginas de dominio público de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos<sup>17</sup> y Canadá<sup>18</sup>, que en lo fundamental coinciden con la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) de la Unión Europea<sup>19,20</sup> y la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>21</sup>. Según lo allí establecido, se considera a un medicamento Equivalente Terapéutico de otro u otros cuando:

1. Es Equivalente Farmacéutico, porque tiene el mismo principio activo aunque difiera en sus excipientes; cumple los requerimientos de calidad en cuanto a potencia, calidad, pureza, e identidad; está en la misma forma de dosificación y se administra del mismo modo y para las mismas indicaciones.
2. Es elaborado de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).
3. Ha demostrado ser Bioequivalente con el producto con que se pretende intercambiar.

El cumplimiento de los anteriores requisitos permite que la autoridad sanitaria admita la declaración de sustitución e intercambiabilidad entre ellos durante la dispensación para el uso terapéutico.

## CONCLUSIÓN

Con base en los resultados aquí presentados sobre la verificación del cumplimiento de las características fisicoquímicas y farmacocinéticas del producto Levotiroxina MK® Tabletas de 100 mcg, del laboratorio Tecnoquímicas S.A., y la comparación con las características valoradas para el producto Eutirox® Tabletas de 100 mcg, del laboratorio Merck S.A., se concluye la no diferencia estadísticamente significativa y, por lo tanto, el cumplimiento de los criterios de Equivalencia Farmacéutica, Bioequivalencia e Intercambiabilidad entre ellos.

Los anteriores hallazgos permiten concluir que los dos productos son intercambiables para el uso terapéutico.

## REFERENCIAS

1. Levothyroxine. The drugs.com drug database is powered by Micromedex™, Facts & Comparisons™ and Multum™. Micromedex data last updated 24 July 2008. Multum data last updated 20 August 2008.  
<http://www.drugs.com/pro/levothyroxine.html?printable=1>
2. Farmacopea de los Estados Unidos de América y Formulario Nacional (USP 29 – NF 24). Monografías Oficiales. 2006: 1400
3. Brunton, Laurence L., Lazo, John S., Parker, Keith L. Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima Edición. McGraw.Hill. España., ISBN 0-07-142280-3. 2006: 1515
4. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Levothyroxine Sodium Tablets, In Vivo Pharmacokinetic and Bioavailability Studies and In Vitro Dissolution Testing. 2000. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071946.pdf>
5. Duffy Eric P., Levothyroxine sodium Tablets. Joint Public Meeting. Co-sponsored with the American Thyroid Association, The Endocrine Society, and the American Association of Clinical Endocrinologists. United States of America, 23 May 2005. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/DOCKETS/05n0137/05n-0137-1st0001.pdf>
6. Gross, Neal R. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Equivalence of Levothyroxine Sodium Products. Joint Public Meeting Co-sponsored with the American Thyroid Association, The Endocrine Society, and the American Association of Clinical Endocrinologists. United States of America. 23 May 2005. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/DOCKETS/05n0137/05n-0137-tr00001.pdf>
7. Advisory Committee for Pharmaceutical Science. Abbott Laboratories. Levothyroxine Bioequivalence Advisory Committee Meeting. March 2003. Disponible en:  
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3926B1\\_02\\_A-Abbott%20.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3926B1_02_A-Abbott%20.htm)
8. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Levothyroxine sodium tablets - in vivo pharmacokinetic and bioavailability studies and in vitro dissolution testing. February 2001. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/991149gd.pdf>
9. World Health Organization. WHO Technical Report Series 937. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Annex 7: Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. Geneva. 2006: 347 – 390. Disponible en:  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf)
10. European Medicines Agency. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System. EMEA/CHMP/ICH/214732/2007. June 2008. Disponible en:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/21473207en.pdf>
11. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Staff. Program Guidance Manual For Chapter 48 Bioresearch Monitoring Human Drugs. In Vivo Bioequivalence. 27 March 2000. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/UCM133760.pdf>
12. Ministerio de Protección Social. INVIMA. Resolución Número 1400. Por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995. 24 de agosto 2001. Disponible en:  
<http://www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/library/documents/DocNewsNo252511.pdf>
13. Shargel I., Wo-Pong s. And Yu B.C. A. Applied Biopharmaceutics And Pharmacokinetics. Fifth Edition. McGraw Hill. United States of America. ISBN 0-07- 137550-3. 2005.
14. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Bioanalytical method validation. May 2001. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf>
15. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Levothyroxine sodium Tablets In Vivo Pharmacokinetics and Bioavailability Studies and In vitro Dissolution Testing. December 2000. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071946.pdf>

16. Diagnostics Roche. Detección Electroquimioluminiscente. Disponible en:  
[http://www.centralizediagnostics.cl/Equipos/02EquiposInmunologia\\_E01.php](http://www.centralizediagnostics.cl/Equipos/02EquiposInmunologia_E01.php)>
17. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Therapeutic Equivalence of Generic Drugs. Letter to Health Practitioners. January 28, 1998. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073182.htm>
18. Minister of Public Works and Government Services Canada. Health Products and Food Branch. Draft Guidance For Industry. Preparation of Comparative Bioavailability Information for Drug Submissions in the CTD Format. 12 May 2004. Disponible en:  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/draft\\_ebauche\\_ctdbe-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/draft_ebauche_ctdbe-eng.pdf)
19. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. March 2003. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>
20. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Draft Guideline on the Investigation of Bioequivalence london, 24 july 2008.  
Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. Disponible en:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf>
21. WHO. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (generics) Products: A Manual For Drug Regulatory Authorities. WHO/DMP/RGS/98,5. 1998: 10 y ss. Disponible en:  
<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2273e/>





MEDICAMENTOS  
TOTALMENTE CONFIABLES



Metabolismo

# Levotiroxina



Tecnóquímicas



**MEDICAMENTOS  
TOTALMENTE CONFIABLES**



*Tecniquímicas*