



Montelukast

10 mg



**Estudio de
Bioequivalencia**



Tecnóquímicas



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

Montelukast

10 mg



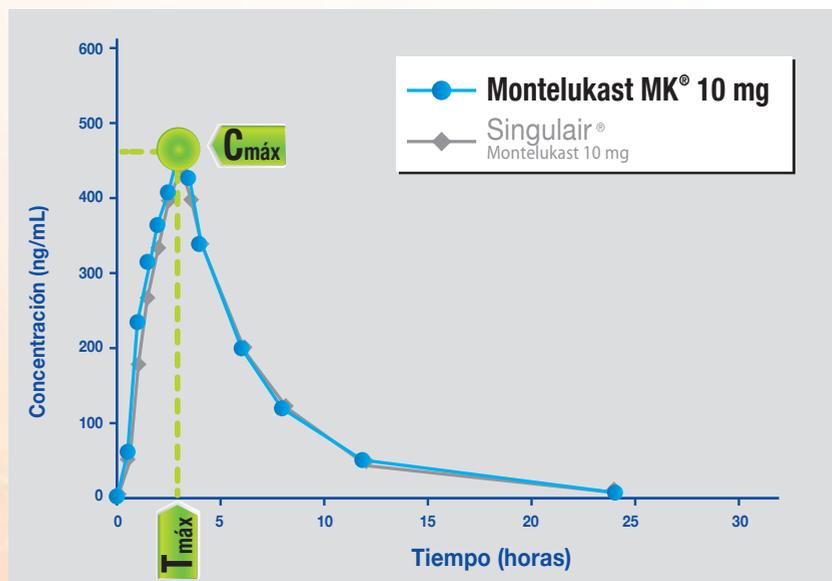
Estudio de **Bioequivalencia** realizado por el **CECIF**¹

► Certifica que Montelukast MK[®] es Bioequivalente con el producto Referente.

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC ₍₀₋₂₄₎	C _{máx}	T _{máx}
Montelukast MK [®] 10 mg	3251,6	460,5	2,5
Singulair [®] 10 mg	3162,5	440,6	3,0

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Montelukast ng/mL en el tiempo.

1. CECIF (Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica). Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico, autorizado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia para la realización de estudios de Biodisponibilidad comparativa en humanos.

Indicación:

- Profilaxis y manejo del asma crónica en niños y adultos.
- Prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio.
- Rinitis alérgica crónica.

Presentaciones:

Montelukast MK[®], caja por 10 tabletas masticables de 4 mg ó 5 mg
Montelukast MK[®], caja por 10 tabletas cubiertas de 10 mg

Estudio de Bioequivalencia de Montelukast MK® 10 mg Tabletas de liberación inmediata producido por Tecnoquímicas S.A. versus Singulair® Tabletas 10 mg en voluntarios sanos

RESUMEN

Se desarrolló un estudio Bioequivalencia para comparar la Biodisponibilidad de dos formulaciones de Montelukast 10 mg Tabletas de liberación inmediata en veinticuatro voluntarios sanos. El producto Test fue Montelukast MK® desarrollado por Tecnoquímicas S.A. y el producto de Referencia fue Singulair® (Montelukast) desarrollado por Merck Sharp & Dohme Ltda (Northumberland – Reino Unido). Se empleó un diseño cruzado 2 x 2 aleatorizado de dosis única, con dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias y con un periodo de lavado de una semana. Las muestras de sangre se recolectaron desde las 0,5 hasta las 24 horas luego de la administración de la dosis. La determinación del Montelukast en plasma se realizó mediante un método bioanalítico por cromatografía líquida de alta resolución con detector de fluorescencia (HPLC-FLD) previamente validado. Mediante las curvas de concentración de Montelukast vs tiempo medidas en el plasma de los voluntarios se determinó para ambos productos los parámetros farmacocinéticos y la Bioequivalencia. Los valores farmacocinéticos determinados en el estudio para el producto de Referencia y el Test fueron C_{\max} $440,6 \pm 227,4$ ng/ml, $460,5 \pm 170,9$ ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ $3196,5 \pm 1546,8$ ng/h.ml $3284,9 \pm 1270,0$ ng/h.ml y AUC_{0-24} $3162,5 \pm 1537,6$ ng/h.ml, $3251,6 \pm 1221,8$ ng/h.ml respectivamente. Para el Montelukast con un intervalo de confianza del 90%, la relación de la transformación logarítmica producto Test/Referencia, para $AUC_{0-\infty}$ fue de 94,5 a 110,9 y la relación Test/Referencia de las C_{\max} fue de 89,0 a 110,4. Todos los intervalos están dentro del rango de Bioequivalencia establecido y por lo tanto se determina que la formulación Test es intercambiable o Bioequivalente a la formulación Referencia.

Palabras clave: Montelukast; Bioequivalencia; Farmacocinética; Cromatografía Líquida de Alta Presión; Fluorescente.

SUMMARY

A Bioequivalence study was developed to compare the Bioavailability of two formulations of Montelukast 10 mg tablets in twentyfour healthy volunteers. The Test product was Montelukast MK® made by Tecnoquímicas S.A. (Jamundí – Colombia) and the Reference product was Singulair® (Montelukast) made by Merck Sharp & Dohme Ltda. (Northumberland – United Kingdom). A crossover design 2 x 2 of single-dose, with two treatments, two periods, two sequences and with a washout period of one week was used. Blood samples were collected from 0,5 to 24 hours after dosing. The determination of Montelukast in plasma was performed using a bioanalytical method for high resolution liquid chromatography with fluorescence detector (HPLC-FLD) previously validated. Through Montelukast concentration curves versus time measured in the plasma of the volunteers, the pharmacokinetic parameters and Bioequivalence was determined for both products. The pharmacokinetic parameters determined in this study to the Reference product and Test product were C_{\max} $440,6 \pm 227,4$ ng/ml, $460,5 \pm 170,9$ ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ $3196,5 \pm 1546,8$ ng/h.ml $3284,9 \pm 1270,0$ ng/h.ml y AUC_{0-24} $3162,5 \pm 1537,6$ ng/h.ml, $3251,6 \pm 1221,8$ ng/h.ml respectively. For Montelukast, with confidence interval of 90% the ratio of the logarithmic transformation Test product / Reference product for $AUC_{0-\infty}$ were from 94,5 to 110,9 and the ratio Test product / Reference product for C_{\max} were from 89,0 to 110,4. These intervals are within the range of Bioequivalence established and therefore it is determined that the Test formulation is interchangeable or Bioequivalent to the Reference formulation.

Key words: Montelukast, Bioequivalence, Chromatography High Resolution, Pharmacokinetics, Spectrophotometry, Fluorescence.

Enrique Muñoz Carnago¹
Daniel Horacio Ocampo Osorio²
Edgar Emilio Espinal Lopez³
Natalia Yepes Jiménez⁴

¹ Coordinador de Estudios Clínicos
CECIF
estudiosbiofarmaceuticos@cecif.org

² Investigador
CECIF

³ Investigador
CECIF

⁴ Investigador
CECIF

INTRODUCCIÓN

El Montelukast sódico es un polvo higroscópico, ópticamente activo, fotolábil y de color blanco a blanquecino con fórmula química: $C_{35}H_{35}ClN_2O_3SNa$ ^(1,2) (Figura 1). Es un compuesto potente con propiedades antiinflamatorias, activo por vía oral, que mejora significativamente los parámetros de la inflamación asmática. Se une con gran afinidad y selectividad a los receptores CysLT₁; con preferencia respecto a otros receptores de prostanoïdes, colinérgicos o β-adrenérgicos. El Montelukast inhibe potentemente las acciones fisiológicas de los leucotrienos LTC₄, LTD₄, LTE₄ en los receptores CysLT₁ sin ninguna actividad agonista⁽³⁻⁵⁾. Por esto es indicado para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma en adultos y pacientes pediátricos de 12 meses de edad o mayores y ayuda a controlar los síntomas de la rinitis alérgica estacional y perenne⁽³⁾.

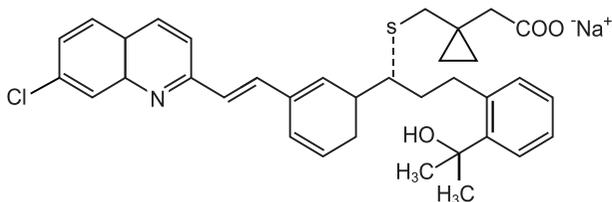


Figura 1: Montelukast sódico. [R-(E)-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]acido ciclopropanoacético, sal monosodio. Tomado de Drugbank⁽⁶⁾].

El Montelukast se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzándose la concentración máxima en plasma de aproximadamente 500 ng/ml entre 3 a 4 horas luego de la ingesta de una tableta de 10 mg a adultos en ayunas. Su Biodisponibilidad oral promedio es del 64% y no es modificada por una comida estándar al igual que la C_{max}. Este fármaco se une a proteínas plasmáticas en más de un 99% y es metabolizado extensamente con metabolitos indetectables en el estado de equilibrio en las concentraciones plasmáticas. La depuración plasmática del Montelukast en adultos sanos en promedio de 45 ml/min y es casi exclusivamente por vía biliar⁽³⁻⁵⁾. Se ha reportado para una dosis de Montelukast 10 mg tabletas un tiempo de vida media entre las 3,5 y 5,0 horas⁽⁶⁻¹⁰⁾.

El objetivo de este estudio es establecer la Bioequivalencia de dos formulaciones de Montelukast, comparando la Biodisponibilidad de una dosis única de tabletas de Montelukast MK[®] 10 mg elaboradas por Tecnoquímicas S.A. (producto Test) frente a una dosis única de tabletas de Singulair[®] 10 mg elaboradas por Merck Sharp & Dohme Ltda. (producto de Referencia).

ESTUDIOS DE LOS PRODUCTOS

Del producto Test, Montelukast MK[®] 10 mg Tabletatas cubiertas de liberación inmediata se emplearon los lotes 2J2389A, 2R3789A y 2E1775, estos fueron elaborados por Tecnoquímicas S.A (Jamundí - Colombia). Del producto de Referencia, Singulair[®] 10 mg Tabletatas recubiertas de liberación inmediata se empleó el lote H011579, fabricado por Merck Sharp & Dohme Ltda. (Northumberland – Reino Unido). Todos los medicamentos se consiguieron en farmacias de la ciudad de Medellín – Colombia.

Previo al desarrollo del estudio de Bioequivalencia, los productos se compararon en cuanto a las presentaciones, los rótulos y prospectos y a la descripción de las Tabletatas, también se evaluó a través de métodos analíticos la identidad del principio activo, el contenido del principio activo, la uniformidad de unidades de dosificación, el test de disolución y los perfiles de disolución en cuatro medios diferentes, siguiendo una monografía borrador de la farmacopea Británica, propuesta para ser publicada en el 2014 y la guía de la FDA^(11,12). Todo esto con la finalidad de determinar la Equivalencia Farmacéutica del medicamento Test respecto al de Referencia.

Los productos se aceptaron como Equivalentes Farmacéuticos y adecuados para el estudio de Bioequivalencia, si el análisis de identidad del principio activo el tiempo de retención del pico de Montelukast de los productos coincide con el del estándar, en el estudio de contenido del principio activo y de uniformidad de unidades de dosificación los productos tienen entre 95,0 y 105,0% de la cantidad declarada, en el test de disolución el porcentaje disuelto en 20 minutos no es menor de 80% y si en los perfiles de disolución se obtienen valores de f_1 “diferencias de punto a punto” entre 0 a 15 y f_2 “pruebas de similitud” entre 50 a 100 y coeficientes de variación para el Montelukast disuelto de máximo 20% en el primer tiempo de muestreo y menos de 10 % para los tiempos restantes^(11,12).

SUJETOS Y MÉTODOS

Sujetos

Los voluntarios se reclutaron por convocatoria abierta realizada por el CECIF en diferentes universidades de la región, en línea mediante el sitio web: www.cecifcolombia.org y mediante charla informativa del estudio. Estos fueron colombianos sanos de ambos sexos con edad entre 18 y 55 años. Con un límite de diferencia de peso de un 15% de acuerdo con la talla⁽¹³⁾ y con índice de masa corporal entre 20 y 25 kg/m².

Se evaluó para la inclusión de los sujetos en el estudio comprendido ningún antecedente previo de enfermedad hepática, cardíaca, renal, sanguínea, del sistema nervioso central o respiratorio. Presión sanguínea normal (en adultos la presión sistólica debe ser menor de 120 – 130 mmHg y la presión diastólica de 80 – 90 mmHg), ritmo cardíaco adecuado (el ritmo normal en reposo es de 60 a 100 pulsaciones por minuto) y la espirometría normal. Resultados normales de los exámenes clínicos practicados (Hemograma completo, glucemia en ayunas, análisis de transaminasas, colesterol total, creatinina sérica, triglicéridos séricos, prueba de VIH, albúmina sérica, citoquímico de orina) y prueba de embarazo negativa.

Se informó a los voluntarios la naturaleza del estudio y se obtuvo un consentimiento informado escrito de cada uno de ellos. Se les solicitó no ingerir ningún medicamento, inductor enzimático e incluso anticonceptivos por lo menos dos semanas antes del primer periodo de la toma de muestras⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, evitar consumir alimentos o bebidas que contienen xantinas; chocolates, té, café y bebidas colas, no consumir productos alcohólicos y cigarrillos 48 horas antes de la administración de la dosis. Los voluntarios presentaron ayuno de 12 horas antes de la administración de la Tabletas de Montelukast y se les permitió desayunar sólo 2 horas y media después de la administración de la dosis.

Diseño del estudio

El protocolo y el consentimiento informado para este estudio fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Sede Investigación Universitaria de la Universidad de Antioquia CBE-SIU, Medellín, Colombia; el cual está regido por la resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia⁽¹⁷⁾, que establece las normas científicas y administrativas para la investigación en salud y sigue las pautas de la resolución 002378 de junio 25 de 2008 del Ministerio de la Protección Social⁽¹⁸⁾, la cual establece las buenas prácticas clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. Además se ajusta a los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en la declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2008⁽¹⁹⁾ y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de los sujetos humanos, del departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991)⁽²⁰⁾.

Para este estudio se utilizó un diseño cruzado 2x2 aleatorio, de dosis única, con dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias y un tiempo de lavado suficiente entre los dos periodos que fue de una semana, a cada sujeto se asignó aleatoriamente una secuencia de tratamiento y todos recibieron el producto de Montelukast Test y el de Referencia.

Administración del medicamento

Los voluntarios fueron reunidos por más de 12 horas en un área de la Corporación para estudios en salud, Clínica CES (Medellín – Colombia) para llevar a cabo la toma de muestras. Fueron sometidos a condiciones de alojamiento idénticas tales como la ingestión de alimentos, volumen de líquido ingerido, actividad física, posición al acostarse, entre otras. Una hora antes de la administración de la dosis se colocó un catéter intravenoso a cada voluntario y se tomó una muestra blanco de sangre. La dosis les fue administrada vía oral, con 240 mL de agua.

Obtención de muestras

Las muestras de sangre fueron tomadas de la vena antecubital de cada voluntario en tubos de ensayo con anticoagulante (Heparina sódica), a los siguientes tiempos: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12 y 24 horas. En un rango de tiempo aproximado de 20 min después de tomar las muestras, los tubos se centrifugaron a 3500 rpm para obtener el plasma sanguíneo, este se almacenó en tubos estériles cubiertos con el fin de dar protección a la luz ultravioleta debido a la alta fotosensibilidad del Montelukast^(21,22) y se llevaron inmediatamente a -20°C hasta el momento de su análisis.

Durante ambos periodos del estudio los voluntarios estuvieron bajo el cuidado médico con monitoreo de los signos vitales permanente para prevenir o contrarrestar cualquier reacción adversa.

Análisis de las muestras de plasma

Las concentraciones de Montelukast en plasma se midieron mediante un método bioanalítico por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) previamente validado por el CECIF siguiendo los lineamientos establecidos en guías internacionales de validación de métodos analíticos⁽²³⁻²⁵⁾, para demostrar una adecuada sensibilidad, especificidad, linealidad, exactitud y precisión.

Las condiciones de extracción del Montelukast desde el plasma y las condiciones cromatográficas para su cuantificación, fueron determinadas por la revisión previa de lo reportado en la literatura y realizando modificaciones necesarias hasta su optimización^(7, 8, 10, 21, 26-28).

La preparación de las muestras se realizó mediante precipitación de proteínas con acetonitrilo y su análisis se realizó empleando un cromatógrafo líquido con detector de fluorescencia (FLD). Para esto se utilizó un equipo Shimadzu UFLC-NEXERA. La adquisición de los datos se desarrolló usando el software labSolutions 2008-2010 Shimadzu Corporation. La separación del analito se logró con una guardacolumna Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6x12,5 mm, 5 µ acoplada a una columna

cromatográfica Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6 mm ID x 150 mm (5 µm) a temperatura de 40°C. Se realizó elución isocrática con fase móvil compuesta por acetonitrilo: buffer acetato de sodio trihidratado 25 mM a pH =4,0; 75:25, a un flujo constante de 1 ml/min. El tiempo total de los corridos fue 10 min. El Montelukast fue monitoreado a la longitud de onda de emisión de 350 nm y de excitación 3910 nm y se inyectaron 25 µl en el HPLC.

Análisis de los parámetros farmacocinéticos

Los niveles de Montelukast en el plasma para cada uno de los voluntarios en cada uno de los tiempos fueron tabulados y con base a estos datos se realizaron las curvas de concentración de Montelukast en el plasma vs tiempo para las dos formulaciones. Los parámetros farmacocinéticos que se compararon en este estudio de Bioequivalencia de dosis única para ambas formulaciones son los siguientes: $C_{máx}$ y $T_{máx}$ que corresponden al pico de la curva, AUC_{0-24} calculada por el método de los trapecios, área bajo la curva desde el último tiempo de muestreo t hasta infinito ($AUC_{0-\infty}$) determinada mediante la ecuación $AUC_{t-\infty} = C_{24}/K_e$, $AUC_{0-\infty}$ por lo tanto, $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-24} + AUC_{24-\infty}$. La K_e fue hallada con la pendiente de la fase final de eliminación de la curva, además del $t_{1/2}$.

El método estadístico empleado para determinar la Bioequivalencia entre las formulaciones se basó en un procedimiento denominado prueba doblemente unilateral (two one-sided test) para determinar si son comparables los valores promedio transformados de los parámetros farmacocinéticos medidos después de la administración de los dos productos, Test y Referencia ⁽²⁹⁾.

Para el análisis estadístico de los datos derivados de este estudio *in vivo* se emplearon los procedimientos generales paramétricos de modelos lineales (teoría normal) y se realizó un análisis de varianza (ANOVA) utilizando el paquete estadístico Phoenix™ WinNonlin® versión 6.3 del 2/13 a partir de los parámetros farmacocinéticos $C_{máx}$ y $LnAUC_{0-\infty}$, tomando en cuenta los perfiles promedio de concentración de los voluntarios agrupados por categorías, además se incluyeron algunas fuentes de variación tales como: ciclos y tratamientos, según lo establece la División de Bioequivalencia de la FDA ⁽³⁰⁾.

Se concluye que las formulaciones son Bioequivalentes; si la relación de $LnAUC_{0-\infty}$ y $C_{máx}$ entre el producto Test y el de Referencia para un intervalo de confianza de 90% está dentro de los rangos de Bioequivalencia de 80 a 125 establecidos por la FDA ^(30, 32-34).

RESULTADOS

La comparación de las presentaciones, los rótulos y prospectos y las tabletas no mostraron diferencias relevantes entre ambos productos. El análisis de la identidad del principio activo mostró tiempo de retención de Montelukast para el estándar en fase móvil y las cuatro muestras preparadas a partir del lote del medicamento de Referencia y los tres lotes de medicamento de ensayo demostrando la identidad del Montelukast. Los resultados analíticos del contenido del principio activo, la uniformidad de dosificación y el test de disolución, se resumen en la Tabla 1 mostrando cumplimiento con las especificaciones ^{21,11,12)}. En cuanto a los perfiles de disolución se observó comportamiento similar entre el perfil del medicamento de Referencia y el del medicamento de ensayo. Mostrando pocas diferencias punto a punto y similitud en la forma. Cumpliendo con los factores de diferencia y similitud f_1 y f_2 .

Tabla 1: Resultados de los controles del contenido de principio activo, uniformidad de unidades de dosificación y test de disolución para el lote del medicamento de referencia y lotes del medicamento de test.

Producto	Contenido de principio activo %SDV	Uniformidad de unidades de dosificación %SDV	Test de disolución % Disuelto promedio en 20 min
Referencia H011579	98,56 ± 0,02	95,12	96,10
Ensayo 2R3789A	104,23 ± 0,05	104,13	96,40
Ensayo 2E1775	103,16 ± 0,02	102,94	97,60
Ensayo 2J2389A	103,85 ± 0,06	104,50	96,40
Especificación	% SDV:95 - 1055	%SDV:95 - 1056	% Disuelto promedio en 20 min debe ser no menos del 80% de la cantidad declarada
Resultado	Cumplen	Cumplen	Cumplen

Voluntarios

Para el estudio se seleccionaron 24 colombianos sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre los 18 y 30 años. Los pesos y las estaturas estuvieron en promedio en 62,70 ± 10,15 kg y en 1,68 ± 0,07 m, respectivamente. No se observó ningún evento adverso grave durante el desarrollo del estudio que impidiera la participación de algún sujeto.

Dos de las voluntarias de sexo femenino no asistieron al estudio por problemas personales, por lo tanto se

retiraron 2 voluntarios de sexo masculino para contar con secuencias pares y lograr realizar el tratamiento estadístico sin afectar el resultado final luego de haber efectuado la prueba de aleatorización correspondiente, por lo tanto el estudio se realizó en 20 sujetos.

Validación del método bioanalítico

El método fue selectivo; ya que en el análisis de seis muestras de blancos de plasma de diferentes procedencias, más uno hemolizado y otro lipídico no se encontró interferencias entre el analito y los componentes endógenos de la matriz. La curva de calibración de Montelukast en el plasma mostró ser lineal en el rango de concentración de 10 a 1000 ng/ml con un coeficiente de correlación de 1,0. El límite de detección para estudio fue 1,1 ng/ml y el límite de cuantificación fue 1,9 ng/ml. La precisión expresada en coeficientes de variación intra día fue 1,1%, 1,75 y 1,65 para 50 ng/ml, 250 ng/ml y 750 ng/ml respectivamente e inter día fue 2,9%, 1,0% y 1,0% para 50 ng/ml 250 ng/ml y 750 ng/ml respectivamente. En cuanto a la recuperación del método se obtuvo 87,9%, 94,7% y 97,55 para 50 ng/ml, 250 ng/ml y 750 ng/ml respectivamente. El Montelukast mostró ser estable a las diferentes condiciones propuestas por la FDA⁽²⁴⁾.

Análisis farmacocinético y estadístico

El promedio de los perfiles farmacocinéticos de concentración de Montelukast en plasma vs tiempo de los 20 voluntarios se muestra en la figura 2 y los parámetros farmacocinéticos promedio se describen en la Tabla 2.

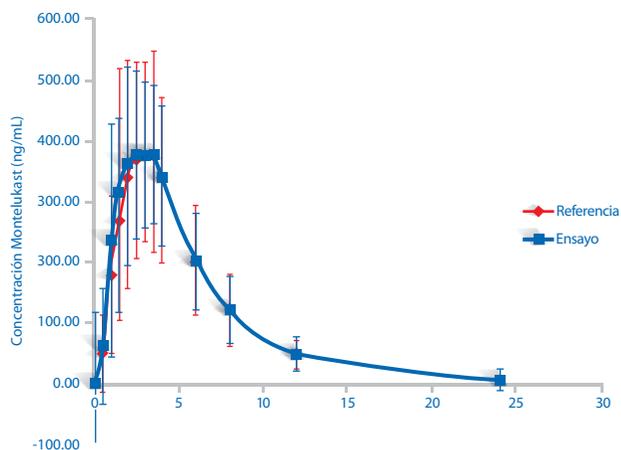


Figura 2: Promedio de los perfiles farmacocinéticos de la concentración de Montelukast en plasma vs tiempo de 0 a 24 horas de 20 voluntarios, luego de la administración de una dosis del producto Test y el de Referencia de Montelukast Tabletas 10 mg.

Los resultados de ANOVA mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a las variables: ciclos y tratamientos en términos de C_{max} y $LnAUC_{0-\infty}$.

Tabla 2: Promedio de los parámetros farmacocinéticos del Montelukast tabletas luego de la administración de una dosis de 10 mg del producto Test y el de Referencia a 20 voluntarios.

Parámetros	Media ± DS	
	Producto Test	Producto de Referencia
T_{max} (h)	2,5 ± 1,5	3,0 ± 2,0
C_{max} (ng/ml)	460,5 ± 170,9	440,6 ± 227,4
AUC_{0-24} (ng/h.ml)	3251,6 ± 1221,8	3162,5 ± 1537,6
$AUC_{0-\infty}$ (ng/h.ml)	3284,9 ± 1270,0	3196,5 ± 1546,8
Ke 1/2 (h)	0,204 ± 0,144	0,203 ± 0,1636
$t_{1/2}$ (h)	3,4 ± 1,6	3,4 ± 1,4

En un intervalo de confianza de 90% el promedio de la relación de C_{max} y $LnAUC_{0-\infty}$ entre el producto Test y el de Referencia para los 20 voluntarios se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Intervalos de confianza de 90% y promedio de la relación de C_{max} y $LnAUC_{0-\infty}$ entre el producto Test y el de Referencia de Montelukast MK[®] tabletas 10 mg.

Parámetro	Relación Producto Test/Producto de Referencia	Intervalo de confianza 90%
C_{max} (ng/ml)	99,7	89,0 - 110,4
$LnAUC_{0-\infty}$ (ng,h/ml)	102,4	94,5 - 110,9

Discusión

Veinte voluntarios completaron el estudio, ninguno presentó reacciones adversas.

El tamaño de la muestra se escogió siguiendo las guías del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) que sugiere un número mínimo de 12 individuos y otras referencias bibliográficas que sugieren que el tamaño real de la muestra nunca debe ser menor a 12 voluntarios^(14, 16, 31). Por lo tanto la participación de veinte voluntarios fue adecuado para el estudio.

Se validó un método bioanalítico para la cuantificación de Montelukast en plasma por HPLC-FLD, el cual demostró ser selectivo, específico, preciso y exacto para el rango de trabajo. Obteniendo resultados que cumplen los criterios de aceptación definidos en las guías internacionales. Por otra parte se evidenció que el Montelukast es estable en plasma durante el proceso de muestreo a temperatura ambiente por 8 horas, en el almacenaje a - 20°C, durante ciclos de congelación y descongelación y en el automuestreador luego de procesada la muestra cumpliendo con la especificación de la FDA donde se enfatiza en que los coeficientes de variación y porcentajes de error deben ser menores a 20%.

El estudio de Bioequivalencia entre las Tabletas de Montelukast MK[®] 10 mg desarrollado por Tecnoquímicas S.A. (Product Test) y Singulair[®] elaboradas por Merck Sharp & Dohme Ltd. (producto de Referencia) se llevó a cabo satisfactoriamente en 20 voluntarios sanos, a quienes se les administró una dosis única de cada formulación en el estudio permitiendo comparar el valor de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con los publicados en los artículos científicos relacionados con la farmacocinética, y/o Biodisponibilidad de este medicamento⁽⁶⁻¹⁰⁾ observando comportamientos similares de los parámetros Área bajo la curva, Concentración máxima, Tiempo en alcanzar la concentración máxima, tiempo de vida medio, etc. (Tabla 2)

En cuanto a la Bioequivalencia de las dos formulaciones, en la Tabla 3 se observa para un intervalo de confianza de 90% que la relación entre el producto Test y el de Referencia de la $C_{máx}$ y el $LnAUC_{0-∞}$ se encuentran dentro de los rangos de Bioequivalencia de 80 a 125 establecidos por la FDA (30).

CONCLUSIÓN

Se concluye que la formulación Test Montelukast MK[®] 10 mg Tabletas cubiertas de Tecnoquímicas S.A., es intercambiable y/o Bioequivalente a la formulación Referencia Singulair[®] 10 mg Tabletas recubiertas elaborada por Merck Sharp & Dohme Ltda.

BIBLIOGRAFÍA

1. DrugBank. Montelukast sodium. (Sitio de Internet). MERCK & CO. INC. Whitehouse Station NJ 08889 USA. Hallado en URL: http://www.drugbank.ca/system/fda_labelsDB00471.pdf?1265922815 Acceso en: 03 Noviembre 2012
2. LookChem. Montelukast sodium. (Sitio de internet). Hangzhou Weiku information & Technology Co, Ltd, Hangzhou - China. Hallado en URL: http://www.lookchem.com/product_30698/CasNo_151767-02-1/Montelukast-sodium.html. Acceso en: 01 Noviembre 2012
3. MERCK. SINGULAIR Montelukast sodium, The Patient Product Information for SINGULAIR. (Sitio de internet). Merck Sharp & Dohme Corp. Hallado en URL: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/singulair/singulair_ppi.pdf Acceso en: 01 Noviembre 2012
4. MERCK. SINGULAIR Montelukast sodium, The Prescribing Information for SINGULAIR. [Sitio de internet]. Merck Sharp & Dohme corp. hallado en URL: http://www.merck.com/product/usa/pi_singulair/singulair_pi.pdf Acceso en: 01 Noviembre 2012
5. PLM SINGULAIR Montelukast de sodio. [Sitio de internet]. México – Distrito federal. Hallado en URL: http://www.medicamentosplm.com/productos/singulair_comprimidos_masticables.htm Acceso en: 01 Noviembre 2012
6. Pattana Sripalakit, Bungon Kongthong, Aurasorn Saraphanchotiwithaya. A simple bioanalytical assay for determination of montelukast in human plasma: application to a pharmacokinetic study. *J Chromatogr B* 2008;869:38-44
7. Raju D. Amin, Haiyung Cheng, j. Douglas Rogers. Determination of MK-0476 in human plasma by liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1995;13(2):155-158
8. Lida Liu, haiyung Cheng, Jaime J. Douglas Rogers. Determination of montelukast (Mk-0476) and its S-enantiomer in human plasma by stereoselective high-performance liquid chromatography with column-switching. *J Pharm Biomed Anal* 1997;15:631-638
9. Balasekhara Reddy Challa, Bahlul Z. Awen, Babu Rao Chandu, Mukkanti Khagga, Chandrasekhar Bannoth Kotthapalli. Method Development and Validation of Montelukast in Human Plasma by HPLC Coupled with ESI-MS/MS: Application to a Bioequivalence Study. *Sci Pharm.* 2010;78:411-422.
10. Alireza Shafaati, Afshin Zarghi, Seyed Mohsen Foroutan, Arash Khoddam, Babak Madadian. Rapid and Sensitive Determination Of Montelukast in human Plasma by High Performance Liquid Chromatographic Method Using Monolithic Column: Application to Pharmacokinetic Studies. *J Bioequiv Availab.* 2010;2 (6):135-138
11. British Pharmacopoeia. Draft monograph subject to change. Montelukast tablets.
12. Food and drug Administration. Guidance for industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Form, 1997.
13. Metropolitan Life Insurance Company Statistical Bulletin, 1983. DOCUMENTA GEIGY TABLAS CIENTIFICAS. Pag 634.
14. Guia de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos. Acta 51 de 1997, Resolución 1400 de 2001 INVIMA, Colombia
15. D. F. Schoors, M. De Smet, T. Reiss, D. Margolskee, H. Cheng, P. Larson, R. Amin & G. Somers. Single dose pharmacokinetics, safety and tolerability of MK-0476, a new leukotriene D4 – receptor antagonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40:277-280
16. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug product; 2003
17. Colombia, Ministerio de salud. Republica de Colombia. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución N°008430 de 1993. Bogotá – Colombia; 1993
18. Colombia, Ministerio de protección social. Resolución No 2378 de 2008. Bogotá – Colombia; 2008
19. Korea, 59th World Medical Association 2008. Declaración de Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Seoul – Korea; 2008
20. Estados Unidos, Departamento de salud y servicios humanos, Institutos nacionales de salud y Oficina para la protección de riesgos de investigación. Código de reglamentos federales título 45, Bienestar Social. Sección 46,

protección de sujetos humanos. Junio 18 de 1991. Estados Unidos; 1991.

21. Sammer Al – Rawithi, Sulaiman Al-Gazlan, Wijdan Al-Ahmadi, Ibrahim A. Alshowaier, Ahmed Yusuf, Dale A. Raines. Expedient liquid chromatographic method with fluorescence detection for montelukast sodium in micro-samples of plasma. *J Chromatogr B* 2001;754:527-531
22. Mahmoud M. Al Omari, Rufaida M. Zoubi, Enas I. Hasan, Tariq Z. Khader, Adnan A. Badwan. Effect of light and heat on the stability of montelukast in solution and in its solid state. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 45:465-471
23. ICH Q2A Text on validation of Analytical Procedures: definitions and terminology, 1 June 1995
24. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Bioanalytical Method Validation; 2001
25. Cartula perales MC., Celma Lezano C., Encina Garcia G., Jansat Rufach JM., Nieto Abad C., Pérez Cuadrado JA., Rovira Guerin M., Tost Robusté D. Métodos en Bioanálisis. En: España, Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de Métodos Analíticos. Barcelona; 2001. Pp. 209 – 248
26. Chester J. Kitchen, Amy Q. Wang, Donald G. Musson, Amy Y. Yang, Alison L. Fisher. A semi-automated 96 well protein precipitation method for the determination of montelukast in human plasma using high performance liquid chromatography/fluorescence detection. *J Pharm Biomed Anal* 2003;31:647-654
27. B Chauhan, Shubha Rani, M Nivsarkar, H Padh. A new liquid Extraction method for determination of montelukast in small volume human plasma samples using HPLC with fluorescence detector Indian J Pharma Sci. 2006; 68(4): 517-520.
28. Alsarra I, Kahl NY, Sultan M, Zal-Ashban R, Belal F. Spectrofluorometric determination of montelukast in dosage form and spiked human plasma. *Pharmazie*. 2005; 60: 823-826.
29. Walpore Myers. Probabilidad y Estadística, Cuarta edición Editorial McGraw – Hill
30. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Statistical approaches to establishing bioequivalence 2001
31. Estévez Carrizo F. E. Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. *Rev Med Uruguay* 2000;16:133-143
32. Gibaldi M. and Perrier M. Pharmacokinetics. 2nd Edition. Marcel Dekker. New York. 1982.
33. Rowland M and Tozer T. Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications. 3rd Edition. Lea and Febiger. 1997
34. Wagner JG. Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist. Technomic Publishing Co. 1993.



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES



Respiratorio

Montelukast

4 mg - 5 mg - 10 mg



Tecnóquímicas



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**



Tecnoquímicas