

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**CONTROL DE CALIDAD Y COMPARACIÓN DE PERFIL DE
DISOLUCIÓN DE FORMULACIONES SÓLIDAS ORALES DEL
ANTICONVULSIVANTE LAMOTRIGINA COMERCIALIZADAS EN
MÉXICO**

T E S I S

Presenta

Q.F.B. Arianna Rodríguez Cal y Mayor

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias

En la especialidad de

Farmacología

Directores de Tesis

Dr. Gilberto Castañeda Hernández

Dra. Leticia Cruz Antonio

México, DF.

Diciembre, 2013.

El presente trabajo de investigación se desarrolló bajo la dirección del Dr. Gilberto Castañeda Hernández y la Dra. Leticia Cruz Antonio. Los experimentos se realizaron en el Laboratorio 34 del Departamento de Farmacología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Zacatenco y en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la UNAM.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Gilberto Castañeda Hernández por su gran aportación para mi desarrollo personal y profesional, por sus consejos, tiempo y apoyo.

A la Dra. Leticia Cruz Antonio por el invaluable apoyo, atención, disposición y amabilidad brindada en la realización del proyecto.

A mi Comité Tutorial: Dra. Liliana Favari Perozzi y al Dr. Carlos M. Cerda García-Rojas, por sus aportaciones para la realización de este trabajo.

A los chicos de la FES Zaragoza, que en su momento me ayudaron en la realización de este trabajo.

A todos mis compañeros del Laboratorio 34 por compartir sus conocimientos, experiencias y amistad.

A Ma. de Lourdes González Flores por su asistencia técnica, y su apoyo a lo largo de mi estancia en el Laboratorio.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo económico brindado durante la maestría (No. Registro Becario 270346).

A mi Papá, Mamá y Hermana por creer siempre en mí.

A mi familia por impulsarme a seguir adelante y formar parte de mis logros y mi vida.

A mis amigos de Generación de la Maestría por su gran amistad, cariño y apoyo en todo momento.

A mis amigas incondicionales que aunque lejos, siempre están a mi lado.

DEDICATORIA

A mi familia y amigos.

Todo esfuerzo es al final una recompensa.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	<i>i</i>
ÍNDICE DE FIGURAS	<i>iv</i>
ÍNDICE DE TABLAS	<i>v</i>
RESUMEN	<i>vi</i>
ABSTRACT	<i>vii</i>
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 EPILEPSIA	1
1.1.1 Tratamiento de la Epilepsia	2
1.2 LAMOTRIGINA	3
1.2.1 Mecanismo de Acción	4
1.2.2 Farmacocinética	5
1.2.2.1 Absorción	5
1.2.2.2 Distribución	5
1.2.2.3 Metabolismo	5
1.2.2.4 Eliminación	6
1.2.3 Efectos Adversos	6
1.3 SITUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS	7
1.4 CONTROL DE CALIDAD	8
1.4.1 Apariencia	9
1.4.2 Peso Promedio	9
1.4.3 Friabilidad	9
1.4.4 Dureza	9
1.4.5 Desintegración	10
1.4.6 Valoración del Principio Activo	10
1.4.7 Uniformidad de Contenido	10
1.4.8 Impurezas	10
1.5 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR EL FÁRMACO DISUELTO	11
1.5.1 Parámetros de Validación del Sistema, con el Fármaco	11
1.5.1.1 Linealidad	11
1.5.1.2 Precisión	12
1.5.1.3 Estabilidad de la Muestra	12
1.5.2 Parámetros de Validación del Método, con el Medicamento de Referencia y de Prueba	12
1.5.2.1 Linealidad	12
1.5.2.2 Exactitud	12
1.5.2.3 Precisión	13
1.5.2.3.1 Repetibilidad	13
1.5.2.3.2 Reproducibilidad	13
1.5.2.4 Influencia del Filtro	13
1.5.2.5 Selectividad	13

1.6 DISOLUCIÓN	14
1.6.1 Perfil de Disolución	14
1.6.2 Factor de Similitud (f_2)	15
1.7 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (BCS)	16
2 JUSTIFICACIÓN	18
3 HIPÓTESIS	19
4 OBJETIVOS	19
4.1 OBJETIVO GENERAL	19
4.2 OBJETIVOS PARTICULARES	19
5 MATERIALES Y MÉTODOS	20
5.1 FÁRMACOS Y REACTIVOS	20
5.2 CONTROL DE CALIDAD	21
5.2.1 Apariencia	21
5.2.2 Peso Promedio	21
5.2.3 Friabilidad	21
5.2.4 Dureza	22
5.2.5 Desintegración	22
5.3 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE LAMOTRIGINA	23
5.3.1 Valoración del Principio Activo	23
5.3.2 Uniformidad de Contenido	25
5.3.3 Sustancias Relacionadas y/o Impurezas	26
5.4 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO	27
5.4.1 SISTEMA	28
5.4.1.1 Linealidad	28
5.4.1.2 Precisión	28
5.4.2 MÉTODO	28
5.4.2.1 Linealidad	29
5.4.2.2 Exactitud	29
5.4.2.3 Precisión	29
5.4.2.3.1 Repetibilidad (intra-día)	30
5.4.2.3.2 Reproducibilidad (inter-día)	30
5.4.3 Estabilidad de la Muestra	30
5.4.4 Influencia del Filtro	30
5.4.5 Selectividad	31
5.5 PERFIL DE DISOLUCIÓN	31
5.5.1 Cálculo del Factor de Similitud (f_2)	32
6 RESULTADOS	33
6.1 CONTROL DE CALIDAD	33
6.1.1 Apariencia	34
6.1.2 Peso Promedio	34
6.1.3 Friabilidad	35
6.1.4 Dureza	35
6.1.5 Desintegración	36

6.2 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE LAMOTRIGINA	36
6.2.1 Valoración de Principio Activo	36
6.2.2 Uniformidad de Contenido	38
6.2.3 Sustancias Relacionadas y/o Impurezas	38
6.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO POR ESTÁNDAR ADICIONADO	41
6.3.1 SISTEMA	41
6.3.1.1 Linealidad	41
6.3.1.2 Precisión	41
6.3.2 MÉTODO	42
6.3.2.1 Linealidad	42
6.3.2.2 Exactitud	43
6.3.2.3 Precisión	44
6.3.2.3.1 Repetibilidad	44
6.3.2.3.2 Reproducibilidad	44
6.3.2.4 Influencia del Filtro	48
6.3.2.5 Estabilidad de la Muestra	48
6.3.2.6 Selectividad	50
6.4 DISOLUCIÓN	51
6.4.1 Perfiles de Disolución de Kendrick	51
6.4.2 Perfiles de Disolución de Solara	53
6.4.3 Perfiles de Disolución de TEVA	55
6.4.4 Perfiles de Disolución de Lamictal® GSK	57
6.4.5 Evaluación de los Perfiles de Disolución por el Factor de Similitud (f_2)	63
7 DISCUSIÓN	64
8 CONCLUSIONES	73
9 REFERENCIAS	74

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Estructura química de la Lamotrigina.</i>	3
<i>Figura 2. Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivos.</i>	4
<i>Figura 3. Clasificación de los fármacos de acuerdo al BCS.</i>	16
<i>Figura 4. Barrido espectral de Lamotrigina 10 y 50 µg/mL en HCl 0.1 N.</i>	27
<i>Figura 5. Presentaciones de Lamotrigina 100 mg, 28 Tabletas Dispersable.</i>	33
<i>Figura 6. Apariencia de las tabletas para cada formulación analizada.</i>	34
<i>Figura 7. Cromatogramas de LTG a una concentración de 50 µg/mL.</i>	37
<i>Figura 8. Cromatogramas de Impurezas en las formulaciones.</i>	39
<i>Figura 9. Linealidad del Sistema.</i>	42
<i>Figura 10. Precisión del Sistema a partir del Factor Respuesta.</i>	42
<i>Figura 11. Linealidad del Método para cada Formulación.</i>	43
<i>Figura 12. Estabilidad de la Muestra a la Temperatura Ambiente.</i>	49
<i>Figura 13. Estabilidad de la Muestra a la Temperatura de 4°C.</i>	49
<i>Figura 14. Espectros UV de la Lamotrigina a partir de LTG Estándar más LTG del Medicamento.</i>	50
<i>Figura 15. Perfiles de Disolución individual de 12 tabletas de Kendrick.</i>	52
<i>Figura 16 Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de Kendrick.</i>	53
<i>Figura 17. Perfiles de Disolución individuales de 12 tabletas de Solara.</i>	54
<i>Figura 18. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de Solara.</i>	55
<i>Figura 19. Perfiles de Disolución individual de 12 tabletas de TEVA.</i>	56
<i>Figura 20. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de TEVA.</i>	57
<i>Figura 21. Perfiles de Disolución individual de 12 tabletas de Lamictal® GSK.</i>	58
<i>Figura 22. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de Lamictal® GSK.</i>	59
<i>Figura 23. Perfiles de Disolución individual de 12 tab del segundo lote de Lamictal® GSK.</i>	60
<i>Figura 24. Perfil de Disolución del promedio de 12 tab. del segundo lote de Lamictal® GSK.</i>	61
<i>Figura 25. Comparación del Perfil de Disolución promedio entre los lotes de Lamictal® GSK.</i>	62
<i>Figura 26. Comparación del Perfil de Disolución promedio de las 4 formulaciones.</i>	63

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Medicamentos adquiridos para el estudio.</i>	20
<i>Tabla 2. Condiciones Cromatográficas para la Determinación del Principio Activo.</i>	23
<i>Tabla 3. Preparación de las Soluciones Prueba de LTG para el Método.</i>	29
<i>Tabla 4. Condiciones para el Perfil de Disolución.</i>	31
<i>Tabla 5. Resultados del Peso Promedio.</i>	34
<i>Tabla 6. Resultados de la Prueba de Friabilidad.</i>	35
<i>Tabla 7. Resultados de la Prueba de Dureza.</i>	35
<i>Tabla 8. Resultados del Tiempo de Desintegración.</i>	36
<i>Tabla 9. Resultados de la Valoración del Principio Activo.</i>	37
<i>Tabla 10. Resultados de la Uniformidad de Contenido.</i>	38
<i>Tabla 11. Resultados de Sustancias Relacionadas y/o Impurezas.</i>	39
<i>Tabla 12. Propiedades físicas y contenido de Lamotrigina de las tabletas analizadas.</i>	40
<i>Tabla 13. Exactitud y Precisión intra-día para Lamictal® GSK.</i>	45
<i>Tabla 14. Exactitud y Precisión intra-día para Kendrick.</i>	45
<i>Tabla 15. Exactitud y Precisión intra-día para Solara.</i>	45
<i>Tabla 16. Exactitud y Precisión intra-día para TEVA.</i>	46
<i>Tabla 17. Exactitud y Precisión inter-día para Lamictal® GSK.</i>	46
<i>Tabla 18. Exactitud y Precisión inter-día para Kendrick.</i>	46
<i>Tabla 19. Exactitud y Precisión inter-día para Solara.</i>	47
<i>Tabla 20. Exactitud y Precisión inter-día para TEVA.</i>	47
<i>Tabla 21. Resultados de la Influencia del Filtro.</i>	48
<i>Tabla 22. Datos de los Perfiles de Disolución de Kendrick.</i>	52
<i>Tabla 23. Datos de los Perfiles de Disolución de Solara.</i>	54
<i>Tabla 24. Datos de los Perfiles de Disolución de TEVA.</i>	56
<i>Tabla 25. Datos de los Perfiles de Disolución de Lamictal® GSK.</i>	58
<i>Tabla 26. Datos de los Perfiles de Disolución del segundo lote de Lamictal® GSK.</i>	60
<i>Tabla 27. Resultados de la Prueba de Desempeño.</i>	61
<i>Tabla 28. Variabilidad de los datos en el Perfil de Disolución.</i>	62

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica caracterizada por crisis convulsivas recurrentes no provocadas, como resultado de una actividad eléctrica excesiva y anormal causada por alteraciones estructurales o bioquímicas que afectan la corteza cerebral. La Lamotrigina es una feniltiazina que ha demostrado ser efectiva como anticonvulsivo, se considera de amplio espectro, con mayor tolerancia y menos efectos tóxicos que otros agentes. En México se comercializan diversas presentaciones farmacéuticas que contienen Lamotrigina como principio activo, las cuales se les denomina Medicamentos Genéricos, comprobando así ser equivalentes farmacéuticos y cumplir con el perfil de disolución, herramienta útil para determinar el comportamiento *in vivo* de un fármaco, tal como lo establece la NOM-177-SSA1-2013. Se ha reportado en otros países acerca de las repercusiones clínicas que tiene el hecho de que medicamentos antiepilépticos no cumplan con los estándares de calidad y de bioequivalencia.

Por lo tanto el objetivo de este estudio es evaluar la calidad y los perfiles de disolución de las formulaciones sólidas orales de Lamotrigina que son comercializadas en México como medicamentos genéricos de laboratorios Kendrick, Solara y TEVA, considerando como referencia al producto innovador Lamictal® de GlaxoSmithKline.

Las pruebas de control de calidad como producto terminado demostraron que todos los medicamentos analizados cumplen con los criterios establecidos en la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos). El método analítico por estándar adicionado para la cuantificación de Lamotrigina en el perfil de disolución fue validado conforme a la NOM 177-SSA1-2013.

De acuerdo al Factor de Similitud (f_2), los perfiles de disolución realizados en HCl 0.1 N para la formulación de Solara mostraron un comportamiento similar con respecto al innovador Lamictal®, no así para las formulaciones de Kendrick y TEVA. No obstante existe una gran variabilidad de los datos obtenidos en el perfil de disolución para Lamictal®, los cuales no se ajustan con lo establecido en la misma norma.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by recurrent unprovoked seizures as a result of excessive and abnormal electrical activity caused by structural or biochemical abnormalities that affect the cerebral cortex. Lamotrigine is a phenyltriazine that has proven to be an effective anticonvulsant agent. It is considered a broad-spectrum drug, with an improved tolerability and lower toxicity than other agents. In Mexico, various dosage forms containing the active ingredient Lamotrigine are marketed. These formulations are considered as generics. Hence, they should be pharmaceutical equivalents and exhibit equivalent dissolution profiles. The dissolution profile is a useful tool for the *in vivo* determination of the absorption behavior of a drug, as established by the Mexican official norm NOM -177- SSA1- 1998.

In other countries, such as Canada, there is evidence that purported Lamotrigine generics do not meet quality standards and bioequivalence. Therefore the aim of this study is to evaluate the quality and the dissolution profiles of generic solid oral formulations of Lamotrigine marketed in Mexico by Kendrick, Solara and TEVA Laboratories. The reference product was the innovator product: Lamictal® (GlaxoSmithKline).

The quality control tests of finished products showed that all analyzed drugs meet the criteria established by Mexican Pharmacopeia (FEUM). The active ingredient was determined by an analytical method of added standard for the quantification of Lamotrigine in the dissolution profile. This procedure was validated according to NOM 177- SSA1- 2013.

According to the similarity factor (f_2), the dissolution profiles performed in 0.1N HCl for the Solara formulation showed a similar behavior with respect to Lamictal®. This, however, was not the case for the Kendrick and TEVA formulations. It should be mentioned that there was an important variability in the dissolution profile of Lamictal®. Therefore, this product does not comply with the requisites established in the Mexican regulation.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EPILEPSIA

La epilepsia es un trastorno cerebral que involucra crisis epilépticas repetitivas y espontáneas de cualquier tipo. Las crisis epilépticas son episodios de alteración de la función cerebral que producen cambios en la atención o el comportamiento y son causados por una excitación anormal de las señales eléctricas en el cerebro.

Esta enfermedad es de origen desconocido, no existe causa orgánica conocida aun, puede deberse en su mayor parte a alteraciones cerebro vasculares (11%), traumatismos craneoencefálicos (4%), alteraciones del desarrollo (5%), tumores (4%), infecciones y enfermedades degenerativas del SNC (3%) y otras causas, incluyendo las genéticas (5%), desconociéndose la causa en el 68% de los casos.¹

Se calcula que tiene una incidencia de 50 casos por cada 100 000 personas, considerándose un problema de salud pública en todo el mundo y especialmente en Latino América, el Caribe y algunos países de África.^{2,3} Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) afecta al 1% de la población de países industrializados y en México, es la 8va. causa de mortalidad en edad pre-escolar (1-4 años).⁴

Las convulsiones son súbitas y repentinas y a menudo generan pérdida de la conciencia, lo que deja al paciente en riesgo de algún accidente o lesión corporal y por lo tanto, obstaculizan sus actividades en el trabajo, estudio, casa, etc.⁵

En el tratamiento de la epilepsia, los medicamentos anticonvulsivos tienen como fin inhibir las crisis convulsivas. Aunque no existe una cura para esta enfermedad, los pacientes pueden llevar una vida normal una vez que logren controlar los ataques epilépticos con el tratamiento farmacológico adecuado.

1.1.1 Tratamiento de la Epilepsia

El manejo inicial de la epilepsia es generalmente con fármacos antiepilépticos que dependiendo del tipo de crisis epiléptica o del síndrome epiléptico, se elige el fármaco para el tratamiento.⁶ Aproximadamente, un 70% de los pacientes con epilepsia requieren de un solo fármaco antiepiléptico para su control y solo el 5% de las epilepsias serán refractarias al tratamiento médico y de difícil control.^{7,8}

Actualmente, existe una gran variedad de fármacos antiepilépticos, se hace referencia al fenobarbital, la fenitoína, la primidona, la etosuximida, la carbamazepina, el diazepam, el ácido valproico y el clonazepam como fármacos antiepilépticos “tradicionales” o de “primera generación” (introducidas en los 70s o antes), considerándose como “novedosos” o de “segunda generación” a agentes tales como la vigabatrina, la lamotrigina, el felbamato, la gabapentina, el topiramato y la tiagabina, entre otros (comercializados desde los 90s).^{5,9}

Todos los anticonvulsivos han demostrado ser efectivos en la mayoría de los casos pero con un gran número de efectos adversos, en general se describen numerosos síntomas dermatológicos, gastrointestinales, alteraciones hematológicas, suelen ser hepatotóxicos y presentar también problemas neuropsicológicos como disfunción cognitiva, depresión generalizada, irritabilidad y pueden producir retraso en el aprendizaje, entre otros.^{1, 5}

Los efectos tóxicos en estos medicamentos son muy frecuentes y están relacionados con la dosis y las concentraciones sanguíneas¹⁰, debido a que la mayoría son de ventana terapéutica estrecha, por lo que se requiere de la monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas del agente anticonvulsivo con el propósito de evitar los efectos secundarios, realizar el ajuste de dosis y evaluar la conformidad del paciente para lograr una respuesta clínica óptima, ya que se ha observado que existe una gran variabilidad interpacientes.¹¹

1.2 LAMOTRIGINA

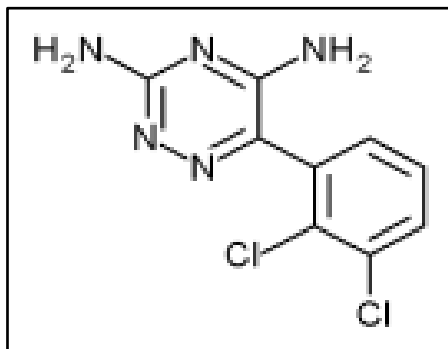


Figura 1. Estructura química de la Lamotrigina.
(3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina)

La Lamotrigina (LTG) es una feniltriazina (Figura 1) que ha demostrado ser efectiva como anticonvulsivo. Fue sintetizada por primera vez en 1970 y en 1994 se aprobó su comercialización en el mercado estadounidense para el tratamiento de la epilepsia.¹² En el 2003, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso para el tratamiento del trastorno bipolar.

Se considera como un antiepiléptico de amplio espectro, presenta mayor tolerancia en adultos y ancianos.⁶ Además, es útil en el tratamiento de niños con crisis convulsivas de ausencia de diagnóstico reciente¹³ y en el trastorno bipolar con eventos de manías, hipomanías y depresión¹² y epilepsias asociadas al síndrome Lennox-Gastaut. Sus efectos adversos son leves en comparación con otros agentes, demostró ser equivalente en eficacia a la fenitoína¹⁴ e incluso superior a la carbamazepina¹⁵. Su uso puede ser como monoterapia o en combinación con otros fármacos y su dosificación puede ser una o dos veces al día de acuerdo con las necesidades del paciente.

La dosis de LTG varía entre 5 a 15 mg/kg/día y el intervalo comúnmente utilizado está entre 300 – 500 mg/día. Se ha propuesto un intervalo terapéutico de 1–4 µg/mL, sin embargo, algunos toleran concentraciones mayores a 10 µg/mL, sin presentar toxicidad clínica. Presenta una dosis letal 50 entre 250-640 mg/kg.¹⁶

De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, se ha reportado a la Lamotrigina como fármaco de clase I ^{17,18}, es decir alta permeabilidad y baja solubilidad, aunque en otros reportes se marca como de clase II ^{19,20,21}, baja solubilidad y alta permeabilidad. La LTG presenta un log P de 2.54 y una solubilidad en agua de 0.17 mg/mL.²⁰

1.2.1 Mecanismo de Acción

Su mecanismo de acción no está muy bien elucidado aun, pero supone al igual que otros agentes anticonvulsivos el bloqueo de los canales de sodio activados por voltaje estabilizando las membranas neuronales (Figura 2), incrementa la inhibición sináptica mediada por GABA e inhibe la liberación presináptica de neurotransmisores excitatorios tales como glutamato y aspartato.^{12,22} Sin embargo también ha demostrado modulación en los canales de calcio dependientes del voltaje.²³

La Lamotrigina evita el cúmulo excesivo, rápido y repetitivo de impulsos eléctricos. De esta forma, la actividad nerviosa eléctrica en el cerebro se estabiliza, previniendo ataques epilépticos y manteniendo la actividad cerebral.

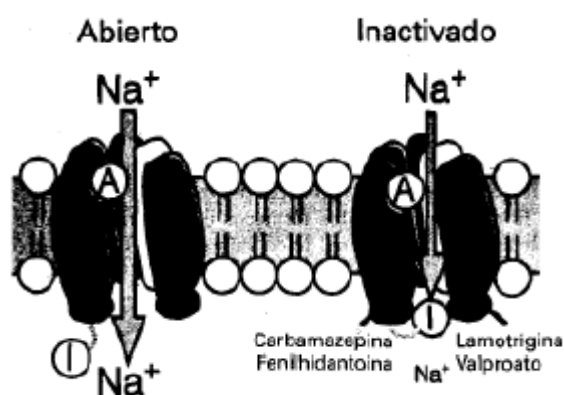


Figura 2. Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivos.

También es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, enzima encargada de la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato. La inhibición de esta enzima puede interferir en la biosíntesis de ácidos nucleicos.⁵

1.2.2 Farmacocinética

1.2.2.1 Absorción

Presenta una completa y rápida absorción a nivel del tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan aproximadamente 2.5 horas después de la administración oral con una biodisponibilidad del 98%.²² El tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima se retarda ligeramente por la presencia de alimentos pero el grado de absorción no se modifica.²⁴ La farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis de 5 -700 mg.²⁵

1.2.2.2 Distribución

Se une en un 55% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de 1.25 a 1.47 l/kg.²⁵

1.2.2.3 Metabolismo

Presenta un metabolismo hepático del 95%, las enzimas responsables de su metabolismo son las UDP-glucuronil transferasas.²² Los principales metabolitos son 2-N-glucurónido (70%), 5-N-glucurónido (10%). 2-N metilo (0.14%), los cuales no presentan actividad farmacológica.^{22, 25}

1.2.2.4 Eliminación

La depuración promedio en estado estable en adultos sanos es de 39 ml/min y se lleva a cabo por el metabolismo con eliminación subsecuente de los glucurónidos conjugados en orina.

Se excreta por vía renal en un 71-94%, menos del 10% es eliminado en forma inalterada y 2% del fármaco es excretado en las heces.²⁵

Su vida media promedio es de 29 horas, los agentes con capacidad inductora de las enzimas metabolizadoras hepáticas (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) pueden reducir hasta un 50% la vida media de Lamotrigina. El ácido valproico, por el contrario, disminuye su metabolismo y puede prolongar su vida media por más de 60 horas, haciendo necesaria la reducción de la dosis.^{22, 26}

1.2.3 Efectos Adversos

Durante las primeras 8 semana de tratamiento, los efectos adversos reportados son leves y de resolución espontánea, en su mayoría de naturaleza cutánea. Los más comunes son rash, astenia, diploplía, cefalea, somnolencia, ataxia y en con menor frecuencia mareos, náuseas y nerviosismo.¹²

El temblor puede ser un signo de dosis alta. No obstante, también se han reportado casos aislados de erupciones cutáneas graves, rash cutáneo generalizado, eritematoso morbidiforme. Así como necrólisis epidérmica tóxica siendo de riesgo potencial para la vida, por lo que se requiere hospitalización y la discontinuación de la LTG.²⁷

En menos del 1% puede ocurrir el Síndrome de Stevens-Johnson, aunque en los últimos años ha aumentado esta cifra, relacionado principalmente con el aumento brusco de la dosis de LTG. Estas reacciones adversas se reportan con mayor frecuencia en los niños que en los adultos y el uso concomitante con otros anticonvulsivos aumenta su incidencia.²²

1.3 SITUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

En México, de acuerdo al reglamento de insumos para la salud define a un medicamento genérico como aquella especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalente a las del medicamento de referencia.

Por lo que entonces, un genérico puede ser diferente en cuanto a precio, apariencia, excipientes y laboratorio que lo fabrica, pero debe ser igual con respecto al medicamento de referencia en dosis, eficacia, seguridad y calidad, siendo cuestionadas estas tres últimas y otorgando como atributo principal el bajo costo de los medicamentos genéricos.

Según la Norma Oficial Mexicana 177-SSA1-2013 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, define a un equivalente farmacéutico como aquella especialidad farmacéutica con el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que cumple con las especificaciones farmacopéicas u otros estándares internacionales. Los aditivos pueden ser diferentes a los del medicamento de referencia.²⁸

Existen al menos 2 productos genéricos por cada medicamento innovador en el mercado, los cuales si bien pueden considerarse equivalentes farmacéuticos por su cumplimiento en cuanto a la calidad farmacopéica y por tener el mismo ingrediente activo, podrían no tener una biodisponibilidad comparable para ser considerados como medicamentos bioequivalentes. La bioequivalencia es establecida utilizando ya sea un estudio *in vitro* (perfiles de disolución) o estudios *in vivo*, dependiendo del fármaco, de acuerdo con las directrices establecidas en esta norma.

A fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento genérico deberá poseer las mismas propiedades del innovador y al igual que éste cumplir con las pruebas de control de calidad. De esta manera, la sustitución de un medicamento de patente por uno genérico, no debería implicar ningún riesgo para la salud ya que ambas formulaciones serán bioequivalentes.

Sin embargo, existen reportes que evidencian la bioinequivalencia de una gran variedad de medicamentos genéricos, entre ellos los anticonvulsivos donde diferencias en el desempeño durante la prueba de disolución marcadamente impactan la biodisponibilidad del fármaco tras una administración oral y por tanto diferencias en la eficacia y la seguridad.^{29 30}

Se destaca particularmente la situación de los medicamentos con ventana terapéutica estrecha como los anticonvulsivos, en especial de la Lamotrigina, donde al hacer el cambio entre el uso del medicamento de patente al medicamento genérico se presentan fallas terapéuticas, es decir, pérdida total del control de las crisis epilépticas, teniendo serias consecuencias clínicas y tóxicas debido a pequeños cambios en la concentración del fármaco^{17, 31}, y dichas consecuencias a la larga generan costos mayores ya que aumenta el número de ingresos al hospital así como su permanencia en él, y hay una mayor prescripción de medicamentos antiepilépticos y de otro tipo, observando en la mayoría de los casos, el regreso al tratamiento con el medicamento de patente restableciéndose el control de las crisis epilépticas.³²

1.4 CONTROL DE CALIDAD

La calidad de los productos farmacéuticos es un factor de suma importancia para la industria farmacéutica para asegurar la eficacia y seguridad del efecto terapéutico. Cuya finalidad es unificar los criterios orientados a obtener y asegurar un producto de calidad, verificar su elaboración paso a paso y su reproducibilidad lote a lote de los productos que se fabrican.

El control de calidad como producto terminado para tabletas o comprimidos comprende diversos parámetros, los cuales están descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

1.4.1 Apariencia

Es la inspección visual de una muestra representativa de tabletas para determinar la ausencia de manchas, puntos o contaminantes macroscópicos presentes, siendo todas uniformes en cuanto a tamaño y apariencia, apreciando de este modo la elegancia farmacéutica que caracteriza a las formas de dosificación sólidas orales.³³

1.4.2 Peso Promedio

Se determina el peso promedio de una serie de tabletas del lote de producción a analizar y cuya variación no debe ser mayor al 10%. Indica la posible variación en relación con la dosis del comprimido.³³⁻³⁴

1.4.3 Friabilidad

La friabilidad mide la capacidad de resistir el desgaste por rozamiento o choque durante el envase, la manipulación y el transporte. La especificación indica que los comprimidos convencionales no deben perder más de 1% de su peso.³³⁻³⁴

1.4.4 Dureza

La dureza permite conocer la resistencia a la manipulación. En un durómetro se mide la fuerza requerida para fracturar la tableta al aplicar diametralmente en ella la fuerza generada por un resorte.³³⁻³⁴

1.4.5 Desintegración

Mide el tiempo que tarda una tableta en convertirse en pequeñas partículas o gránulos para aumentar el área superficial. Esta prueba es útil para determinar si las tabletas se desintegran en un plazo establecido cuando se colocan en un medio líquido, bajo condiciones controladas.³³⁻³⁴

1.4.6 Valoración del Principio Activo

La valoración del principio activo sirve para determinar si las tabletas de un lote en conjunto contienen la cantidad de principio activo que indica el marbete del medicamento. Es el porcentaje del contenido de una muestra de al menos 10 tabletas.³³

1.4.7 Uniformidad de Contenido

El método de uniformidad de contenido se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis únicas, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos.³³

1.4.8 Impurezas

Se consideran impurezas a aquellas sustancias que pueden generarse durante el proceso de manufactura o almacenamiento del fármaco, y contaminantes a aquellas sustancias adicionales durante el proceso de manufactura del preparado farmacéutico. En las monografías de las farmacopeas se establecen los niveles de aceptación de las impurezas u otros contaminantes.³³

1.5 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR EL FÁRMACO DISUELTO

Validar un método analítico deriva de la importancia de obtener y proporcionar resultados fiables, con el propósito de generar métodos reproducibles y confiables, y de este modo cumplir con la finalidad perseguida en el análisis.

La validación de un procedimiento analítico establece pruebas documentales que demuestran científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño que son adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. Implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al azar de un procedimiento, no sólo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales.³⁵

Los principios, procedimientos y criterios de aceptación para validar el método analítico para la cuantificación de fármacos en el perfil de disolución están descritos en la NOM-177-SSA1-2013.

1.5.1 Parámetros de Validación del Sistema, con el Fármaco

1.5.1.1 Linealidad

Es la capacidad de un método analítico, en un intervalo de concentraciones, para obtener una respuesta que sea proporcional a la concentración del analito en la muestra. Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un coeficiente de variación debido a la regresión no mayor que el 2%.

1.5.1.2 Precisión

Se denomina así al grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra. A partir de los datos de linealidad del sistema se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

1.5.1.3 Estabilidad de la Muestra

Es la capacidad de un fármaco o medicamento por analizar de conservar sus características fisicoquímicas y la concentración de la sustancia de interés, desde el momento del muestreo hasta su análisis final. Determina las condiciones de temperatura y tiempo entre otras, en las que el fármaco permanece estable. La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual al 3%.

1.5.2 Parámetros de Validación del Método, con el Medicamento de Referencia y de Prueba

1.5.2.1 Linealidad

El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un coeficiente de variación debido a la regresión no mayor que el 3%.

1.5.2.2 Exactitud

Es la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia, el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad del método no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3% en cada punto.

1.5.2.3 Precisión

La precisión del método se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.

1.5.2.3.1 Repetibilidad

Se le denomina a la precisión del método analítico que expresa bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo. El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación obtenido del análisis dentro de un mismo día no debe ser mayor al 3%.

1.5.2.3.2 Reproducibilidad

Evalúa el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como diferentes días, analistas o equipos. Se debe realizar el análisis al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor al 3%.

1.5.2.4 Influencia del Filtro

Se evalúa la inexistencia de la adherencia que pudiera tener el fármaco al filtro que es usado en el procedimiento de la toma de muestras durante el ensayo de disolución. La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.

1.5.2.5 Selectividad

Es la capacidad de un método analítico para demostrar la cuantificación exacta y específica del fármaco por analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra, como es el caso de los excipientes. Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en la precisión y la exactitud.

1.6 DISOLUCIÓN

La absorción del fármaco desde una forma de dosificación sólida oral después de su administración depende de la liberación de la sustancia farmacológica a partir del producto farmacéutico, la disolución y solubilidad del fármaco en condiciones fisiológicas, y de la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de los dos primeros pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del rendimiento *in vivo* de un medicamento.

En base a esta consideración, los ensayos de disolución *in vitro* para las formas de dosificación sólidas orales de liberación inmediata, tales como las tabletas, los comprimidos y las cápsulas, se utilizan para (1) evaluar la calidad lote a lote de un producto farmacológico; (2) el desarrollo de una nueva formulación, y (3) para asegurar la continuidad en la calidad del producto y el rendimiento después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el lugar de fabricación, y la ampliación del proceso de fabricación.³⁶

1.6.1 Perfil de Disolución

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.²⁸

Un perfil de disolución al considerar diversos tiempos de muestreo permite establecer la velocidad de la disolución. Se ha demostrado que al realizar una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, de acuerdo con un procedimiento establecido, aquellos equivalentes farmacéuticos mostrarán comportamientos semejantes en relación con sus características de velocidad de disolución y probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable.

Los requisitos para realizar un perfil de disolución de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata están descritos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, entre los cuales están:

- Utilizar como medicamento de referencia el indicado por la Secretaría de Salud a través del área competente, el cual debe estar comercialmente disponible y vigente.
- Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.
- Seleccionar por lo menos 5 tiempos de muestreo que describan bien el comportamiento de la disolución.
- Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia, si no se tienen disponibles los placebos realizar la validación mediante el método de estándar adicionado.
- La evaluación de los perfiles de disolución se realiza usando el factor de similitud (f_2).

1.6.2 Factor de Similitud (f_2)

El factor de similitud se basa en comparar la diferencia entre el porcentaje de fármaco disuelto por unidad de tiempo de una formulación de referencia y una formulación de prueba. Este factor de ajuste es denotado por f_2 y puede ser definido por:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo

R_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

T_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

El factor f_2 es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma del cuadrado del error y es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas.

Dos curvas pueden ser consideradas similares cuando el valor de f_2 esté cercano a 100, en un intervalo entre 50 y 100, siempre que se cumpla que el coeficiente de variación de los valores medios de la disolución en el primer tiempo de muestreo no debe ser mayor o igual que el 20% y para el resto de los tiempos no debe exceder el 10%.²⁸

1.7 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (BCS)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés) es un marco científico para clasificar las sustancias medicamentosas en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto medicamentoso, el BCS toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.³⁷

Según este sistema propuesto por Amidon en 1995, los fármacos se clasifican considerando la solubilidad y permeabilidad descritos en 4 grupos (Figura 3).³⁸

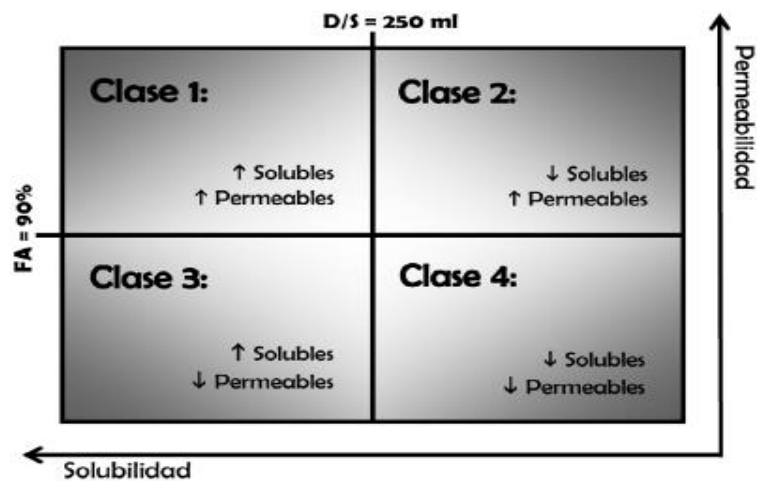


Figura 3. Clasificación de los fármacos de acuerdo al BCS.
FA: fracción absorbida. D/S: relación dosis/solubilidad

Se considera de alta solubilidad, cuando el fármaco en su mayor dosis (recomendada por la OMS o disponible en el mercado como forma sólida oral) es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un intervalo de pH de 1.2-7.5, según la FDA y de 1.2-6.8, según la OMS), y se clasifica como altamente permeable, si la cantidad absorbida en los humanos es mayor al 85%, según la OMS, y 90%, según la FDA).³⁷

El BCS permite establecer los requerimientos que deben satisfacer las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, para garantizar la eficacia y seguridad, considerando las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y la fisiología del tracto gastrointestinal.

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo* – *in vitro* (IVIVC) exitosa que permita sustituir los ensayos realizados en humanos por ensayos de disolución *in vitro*, de acuerdo con la clasificación obtenida para el fármaco.³⁹

El BCS correlaciona la solubilidad y la permeabilidad de un fármaco con la velocidad y magnitud de la absorción. Dado que la disolución del fármaco y la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal son los dos factores principales que afectan a la absorción del fármaco a partir de una forma de dosificación sólida, la disolución *in vitro* se utiliza para predecir la disolución *in vivo*.

2 JUSTIFICACIÓN

La Lamotrigina es un fármaco que se considera de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, como clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad) o de clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad), donde en ambos casos la disolución del producto farmacéutico es un proceso crucial y limitante para que se lleve a cabo la liberación del principio activo. Dado que es un fármaco de ventana terapéutica estrecha, la realización de la prueba *in vitro* de perfil de disolución en este tipo de fármacos es relevante para determinar y predecir el rendimiento del medicamento *in vivo*.

Existen evidencias internacionales acerca de la importancia en la calidad de los medicamentos antiepilépticos, en especial la Lamotrigina^{17, 31-32} y de las repercusiones clínicas que tiene el hecho de que las formulaciones genéricas no cumplen con los mismos criterios de calidad, seguridad y eficacia que el producto innovador.

Aunado al hecho que en México existe el registro ante la Secretaría de Salud y COFEPRIS de al menos 12 medicamentos genéricos cuyo principio activo es la Lamotrigina, de los cuales la mayoría son ampliamente comercializados en nuestro país. Se desconoce aun información suficiente donde se determine la calidad y las pruebas de equivalencia por las cuales estos medicamentos demostraron su intercambiabilidad con el medicamento innovador Lamictal® de GlaxoSmithKline.

3 HIPÓTESIS

Las formulaciones sólidas orales de Lamotrigina comercializadas en México cumplen con los criterios de calidad y sus perfiles de disolución son equivalentes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la calidad y los perfiles de disolución de las formulaciones sólidas orales de Lamotrigina considerando como referencia al producto innovador Lamictal®.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

Verificar la calidad de las formulaciones sólidas orales de Lamotrigina como producto terminado: apariencia, peso promedio, friabilidad, dureza y tiempo de desintegración.

Evaluar la uniformidad de contenido, valoración del principio activo e identificar sustancias relacionadas de acuerdo a los criterios farmacopéicos.

Validar un método analítico por espectrofotometría de UV para la cuantificación de Lamotrigina para el perfil de disolución en base a lo establecido en la NOM 177-SSA1-2013.

Obtener los comportamientos de disolución *in vitro* de las diversas formulaciones farmacéuticas de Lamotrigina.

5 MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 FÁRMACOS Y REACTIVOS

Se compraron en la farmacia 4 formulaciones de Lamotrigina de 100 mg en presentación de tableta dispersable de diversos laboratorios farmacéuticos comercializadas en México (Tabla 1).

Tabla 1. Medicamentos adquiridos para el estudio.

Descripción	Laboratorio	Lote	Caducidad	Tipo de medicamento
Lamictal® Lamotrigina 100 mg 28 Tableta Dispersable	GlaxoSmithKline	1231800067	AGO 2015	Innovador
Lamotrigina 100 mg 28 Tableta Dispersable	Kendrick	1LSC10	NOV 2013	Genérico
Lamotrigina 100 mg 28 Tableta Dispersable	Solara	SA12010	ENE 2014	Genérico
Lamotrigina 100 mg 28 Tableta Dispersable	TEVA	KE070F	NOV 2013	Genérico

El estándar de Lamotrigina pura (L3791- 50 mg) se adquirió a través del proveedor Sigma-Aldrich®.

El agua (AH365-4) y los disolventes metanol (AH230-4) y acetonitrilo (AH015-4) fueron grado HPLC adquiridos de Burdick & Jackson.

Los reactivos acetato de amonio (A1542-500G) de SIGMA® y el ácido acético glacial (9507) y el ácido clorhídrico (9535-02) de J.T. Baker.

5.2 CONTROL DE CALIDAD

5.2.1 Apariencia

Se observaron cuidadosamente las tabletas tomadas al azar de cada uno de las formulaciones a analizar, verificando su apariencia visual tomando en consideración características como la forma, color, tamaño y presencia de puntos, manchas así como contaminantes macroscópicos.

Se estableció como criterio de aceptación la ausencia de puntos, manchas o deformación alguna, siendo todas las tabletas uniformes.

5.2.2 Peso Promedio

Se tomaron al azar 10 tabletas de cada formulación, las cuales se pesaron cuidadosamente de forma individual en la balanza analítica registrándose los pesos, y se calculó el peso promedio, la desviación estándar y el porcentaje de variación, debiendo cumplir con una variación de peso entre las tabletas de cada formulación entre el 90-110%.

5.2.3 Friabilidad

Se eligieron 10 tabletas al azar de cada formulación, a las cuales se les registró el peso inicial de la muestra. Posteriormente, se colocaron en el equipo Fragilizador marca ELECSA sometiéndolas a 100 revoluciones, es decir a 25 rpm durante 4 min. Una vez que se cumplió con este tiempo, se retiraron las tabletas y con ayuda de una brocha suave se eliminaron las partículas de polvo que pudieran existir y se pesaron nuevamente en la balanza analítica.

El porcentaje de friabilidad se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\% f = (1 - Po/Pf) * 100$$

Donde:

%f= Porcentaje de friabilidad

Po= Peso inicial

Pf= Peso final

Se consideró aceptable para esta prueba una pérdida de peso de no más del 1%.

5.2.4 Dureza

La dureza de cada una de las diferentes formulaciones a analizar se realizó con un durómetro automatizado marca ERWEKA, la medición se hizo con 6 tabletas de cada formulación al azar. Se calculó el valor promedio, la desviación estándar, el valor mínimo y máximo registrado expresado en kgFza.

5.2.5 Desintegración

En un desintegrador marca KINET, utilizando como liquido de inmersión agua a 37°C, se eligieron 6 tabletas al azar y se depositaron en los seis tubos de la canastilla del aparato con sus respectivos discos, posteriormente se puso en movimiento el equipo.

Se registró el tiempo, mediante un cronómetro, que tarda en desintegrarse la tableta cuando visualmente no se detectara un núcleo firme de la misma. La prueba se realizó en cada una de las formulaciones de Lamotrigina.

5.3 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE LAMOTRIGINA

5.3.1 Valoración del Principio Activo

La valoración del principio activo se determinó a partir de tabletas pulverizadas de cada una de las formulaciones a analizar mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), bajo las condiciones descritas en la Tabla 2, por el método de comparación con un estándar.

Se ocupó un equipo cromatográfico con las siguientes características: Bomba marca Waters 515 HPLC, Inyector marca Rheodyne 7725i con un Loop de 20 μ L y Detector UV marca Waters 484.

Para preparar el buffer, se pesaron 0.8 g de acetato de amonio, se le agregó agua hasta el volumen de 1 L, posteriormente se ajustó el pH de la solución a 4.5, adicionándole ácido acético glacial.

La fase móvil se preparó en un frasco reservorio de 1 L, se adicionaron 600 mL de metanol y 400 mL de buffer de acetato de amonio pH=4.5, se mezcló y filtró al vacío con membrana de 0.45 μ m, posteriormente se sonicó durante 5 minutos.

Tabla 2. Condiciones Cromatográficas para la Determinación del Principio Activo.

Detector	UV
Longitud de onda	210 nm
Columna	C18; 4.6 x 100 mm; 3.5 μ m (Waters, XTerra®)
Fase móvil	60% Metanol 40% Buffer de acetato de amonio, pH=4.5 (ajuste de pH con ácido acético glacial)
Velocidad de flujo	0.8 mL/min
Tiempo de retención	1.95 min aprox.

Procedimiento general para el análisis de las muestras.

Se prepararon las siguientes soluciones siguiendo la monografía para Lamotrigina de la USP 34– NF 29, 2011.

- Solución Estándar de Lamotrigina

Se pesaron con exactitud 2.5 mg de Lamotrigina pura, la sustancia de referencia, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se adicionaron 5 mL de metanol, se sonicó durante 5 min, posteriormente, se adicionó 30 mL de fase móvil, se sonicó 15 min más y finalmente se llevó al volumen deseado con la fase móvil. Esta solución contiene 50 µg/mL de Lamotrigina.

- Preparación de la solución muestra

Se trituraron 20 tabletas de cada formulación por separado hasta obtener un polvo fino y homogéneo. Se pesó en cada caso con exactitud el equivalente a 100 mg de Lamotrigina por cada una de las presentaciones considerando el peso promedio. Se transfirió cada pesada a un matraz volumétrico de 50 mL adicionando 5 mL de metanol, se sonicó durante 5 min, posteriormente se agregaron 30 mL de fase móvil, se agitó en vortex durante 30 seg, se colocó a sonicar durante 15 minutos más en un baño a 37 °C y se llevaron al aforo con fase móvil. Esta solución contiene 2 mg/mL de Lamotrigina.

Se transfirió todo el contenido de la solución muestra de Lamotrigina (2 mg/mL) a tubos cónicos de 50 mL tipo Falcon, centrifugando solución durante 15 min a 4500 rpm. De la solución centrifugada, se tomaron 250 µL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 mL llevándolos al aforo con fase móvil y se agitó en el vortex; de esta manera, la concentración final de la solución muestra a partir de cada una de las formulaciones fue de 50 µg/mL de Lamotrigina.

Las soluciones muestra y la solución estándar se analizaron en el HPLC para determinar el tiempo de retención de la señal correspondiente a la Lamotrigina y así obtener las alturas de dichas señales.

El porcentaje del contenido del principio activo se determinó por comparación con el estándar a partir de las alturas de la señal correspondiente a la solución estándar y las soluciones muestra, con respecto a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ PA} = (r_u/r_s) * (C_s/C_u) * 100$$

Donde:

%PA= Porcentaje del principio activo

r_u = Altura del pico de la solución muestra

r_s = Altura del pico de la solución estándar

C_s = Concentración de LTG de la solución estándar ($\mu\text{g/mL}$)

C_u = Concentración de LTG de la solución muestra ($\mu\text{g/mL}$)

Con base en los criterios farmacopéicos se acepta una variación entre el 90-110 % de Lamotrigina con respecto a la dosis nominal.

5.3.2 Uniformidad de Contenido

Se calculó el contenido de Lamotrigina de 10 tabletas elegidas al azar, se pesaron en la balanza analítica, posteriormente, se pulverizaron de forma individual. Se siguió el mismo procedimiento de análisis por HPLC descrito para la valoración del principio activo de cada tableta, por cada formulación.

De igual manera, el contenido del principio activo de las tabletas se cuantificó por la comparación de las alturas correspondientes a las señales de Lamotrigina con respecto al estándar, como se realizó en la valoración del principio activo.

Se acepta una variación entre el 90-110% de Lamotrigina con respecto a la dosis nominal.

5.3.3 Sustancias Relacionadas y/o Impurezas

Para determinar la presencia de las sustancias relacionadas y/o las impurezas en las diferentes formulaciones, se utilizó una fase móvil alterna sugerida en la monografía de la USP 34 –NF 29, 2011, la cual estuvo constituida por las siguientes proporciones:

10% Acetonitrilo
30% Metanol
60% Buffer de acetato de amonio, pH=4.5

Para el análisis, se prepararon soluciones de 400 µg/mL de LTG a partir de las tabletas pulverizadas de cada formulación y una solución estándar de 100 µg/mL y se identificó la posible presencia de alguna otra señal diferente a la proporcionada por la Lamotrigina.

El porcentaje de las impurezas individuales se calculó conforme a la USP 34– NF 29, 2011, con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Impureza} = (r_U/r_S) * (C_S/C_U) * (1/F) * 100$$

Donde:

r_U = Altura del pico de la impureza individual de la solución muestra

r_S = Altura del pico de LTG en la solución estándar

C_S = Concentración de LTG de la solución estándar (µg/mL)

C_U = Concentración de LTG de la solución muestra (µg/mL)

F= Factor de respuesta relativa correspondiente a la impureza

El porcentaje de impurezas totales no debe ser mayor de 0.75%.

5.4 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Se montó y validó un método analítico para la cuantificación de la Lamotrigina por espectrofotometría UV, por la técnica de estándar adicionado para cada una de las formulaciones de este estudio, siguiendo los parámetros y especificaciones de la NOM 177-SSA1-2013.

El equipo que se utilizó fue un espectrofotómetro ultravioleta modelo PerkinElmer Lambda XLS+.

La validación del método analítico de cuantificación para la Lamotrigina en la prueba de disolución se llevó a cabo en el medio de disolución, el cual fue ácido clorhídrico 0.1 N a un pH de 1.2.

Para el análisis espectrofotométrico, se realizó previamente un barrido espectral, para determinar la longitud de onda con la mayor absorbancia y que fuera específica para realizar el estudio, resultando ser a 267 nm. Se utilizó medio de disolución, ácido clorhídrico 0.1 N, como blanco (Figura 4).

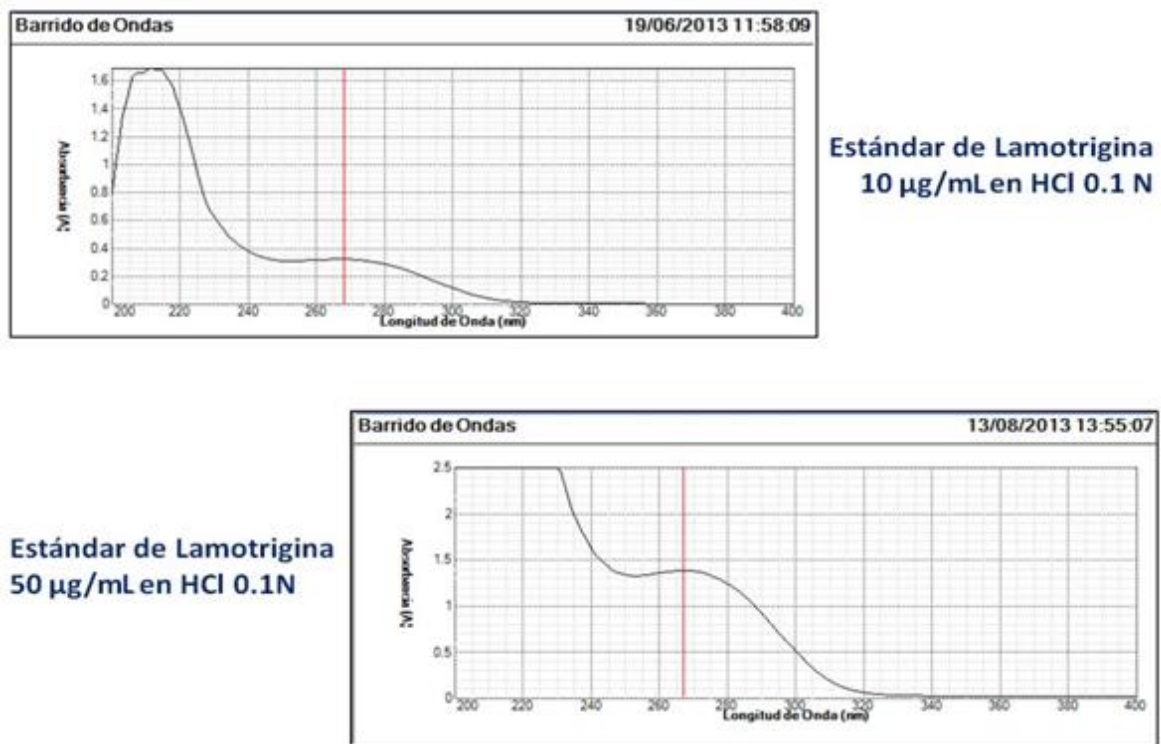


Figura 4. Barrido espectral de Lamotrigina 10 y 50 µg/mL en HCl 0.1 N.

5.4.1 SISTEMA

Se preparó una solución concentrada de estándar de LTG 100 µg/mL de la siguiente manera: se pesaron 2.5 mg de LTG pura y se colocaron en un matraz volumétrico de 25 mL. Se agregó 5 mL de metanol, se sonicó unos minutos y posteriormente se llevó al aforo con medio de disolución.

Para obtener las soluciones patrón, se diluyó la solución concentrada del estándar utilizando como disolvente el medio de disolución para finalmente obtener concentraciones de 5, 10, 20, 30, 40 y 50 µg/mL de LTG.

5.4.1.1 Linealidad

Se prepararon por duplicado las soluciones patrón a diferentes concentraciones y se definió la curva de calibración para el fármaco en el intervalo lineal de 5, 10, 20, 30, 40 y 50 µg/mL. Se determinó el coeficiente de correlación y de determinación.

5.4.1.2 Precisión

Con los datos obtenidos de la linealidad del sistema, se calculó el porcentaje del coeficiente de variación (CV) del factor de respuesta. El factor respuesta es la relación de la absorbancia medida entre la concentración nominal de LTG de la solución patrón.

5.4.2 MÉTODO

Se prepararon soluciones prueba de LTG a partir de una solución muestra concentrada de LTG (100 µg/mL) de cada formulación. A matraces volumétricos de 10 mL, se agregaron los volúmenes correspondientes para obtener las concentraciones de 5, 15, 25, 35, 45 µg/mL, posteriormente se adicionó de manera constante en cada solución el volumen correspondiente a 5 µg/mL de una solución estándar de LTG (50 µg/mL), para finalmente obtener concentraciones de LTG de 5, 10, 20, 30, 40 y 50 µg/mL (Tabla 3).

Tabla 3. Preparación de las Soluciones Prueba de LTG para el Método.

Concentración final de Lamotrigina (µg/mL) Muestra + STD	Solución Muestra (µg/mL)	Solución Estándar (µg/mL)
5	0	5
10	5	5
20	15	5
30	25	5
40	35	5
50	45	5

5.4.2.1 Linealidad

Se evaluaron por triplicado las soluciones muestra a las diferentes concentraciones y se definió la curva de calibración en el intervalo lineal de 5 – 50 µg/mL. Se determinó el coeficiente de correlación y de determinación.

La respuesta para el método es la concentración recuperada determinada por la interpolación en la curva de calibración de las absorbancias medidas.

5.4.2.2 Exactitud

Se calculó el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad y el porcentaje del CV con respecto a la cantidad nominal en cada punto, el cual no debe ser mayor al 3%.

5.4.2.3 Precisión

Se efectuó el análisis intra-día e inter-día para determinar la precisión del método y se calculó el porcentaje del CV de los datos obtenidos, el cual no debe ser mayor al 3%.

5.4.2.3.1 Repetibilidad (intra-día)

Se prepararon soluciones prueba de LTG por triplicado en un solo día, se analizaron en el espectrofotómetro y se interpolaron las absorbancias medidas en la curva de calibración obtenida en el día del análisis, de este modo se determinó la cantidad cuantificada y el porcentaje de recuperación.

5.4.2.3.2 Reproducibilidad (inter-día)

Se prepararon soluciones prueba de LTG por triplicado durante 3 días subsecuentes, se determinó la cantidad cuantificada por interpolación en la curva de calibración de cada día del análisis.

5.4.3 Estabilidad de la Muestra

Esta prueba se desarrolló bajo dos condiciones: tiempo y temperatura. Se preparó una solución estándar de LTG a una concentración de 50 µg/mL que se fraccionó en 6 partes, 3 partes se almacenaron a temperatura ambiente y 3 en refrigeración (4 °C), se analizaron al momento de su preparación y durante 4, 24 y 96 horas. La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual al 3%.

5.4.4 Influencia del Filtro

La influencia del filtro se probó por medio de un análisis espectrofotométrico del promedio de soluciones filtradas y sin filtrar de una concentración de LTG 50 µg/mL a partir de cada formulación, calculándose la diferencia absoluta entre el promedio de los datos de 6 muestras de la solución filtrada y sin filtrar, el cual debe ser igual o menor al 2%.

5.4.5 Selectividad

Se evaluó la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la formulación, al determinar la respuesta de soluciones de LTG preparadas a una misma concentración de 50 µg/mL a partir de la sustancia de referencia, de LTG proveniente de cada formulación y de LTG proveniente de cada formulación más LTG estándar.

5.5 PERFIL DE DISOLUCIÓN

La disolución se desarrolló en un equipo disolutor marca VARIAN 705 DS verificado y calibrado según la NOM 177-SSA1-2013.

El ensayo del perfil de disolución se llevó a cabo a 12 tabletas de cada una de las formulaciones a estudiar, conforme a lo establecido en la monografía farmacopéica USP 34-NF29 2011, y tomando en consideración lo indicado por la NOM 0177-SSA1-2013, especificaciones que se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Condiciones para el Perfil de Disolución.

Aparato	Paletas (II)
Medio de Disolución	900 mL HCl 0.1 N 37°C
Temperatura del Baño	37°C
Velocidad de Agitación	50 rpm
Tiempo de Muestreo	2.5, 5, 10, 15, 20, 30 y 40 min.
Volumen Alícuota	5 mL
Reemplazo del Medio	No

Se prepararon 12 litros del medio de disolución ácido clorhídrico 0.1 N pH 1.2, se sonicó durante 15 min y calentó a 37 °C.

Las alícuotas durante el ensayo se tomaron en un mismo punto: a la mitad de la superficie del fondo del vaso y al punto medio entre el eje de la paleta y la pared lateral del vaso disolutor.

Se tomó 1 mL de las alícuotas obtenidas en el perfil de disolución y se diluyeron en matraces de 5 mL con medio de disolución. Se midió la absorbancia de las muestras a la longitud de onda establecida en el método de 267 nm, utilizando como blanco medio de disolución. Para obtener la concentración disuelta a cada tiempo de muestreo se interpoló la absorbancia medida en la curva de calibración del método.

El porcentaje del fármaco disuelto se calculó en base a la concentración nominal establecida en el marbete y la concentración de principio activo obtenida de las muestras tomadas a cada tiempo de muestreo, determinado a través del método analítico por espectrofotometría de UV a 267 nm, previamente estandarizado y validado.

Para obtener el comportamiento de los perfiles de disolución de cada una de las formulaciones, se graficó el porcentaje disuelto obtenido en cada tiempo.

5.5.1 Cálculo del Factor de Similitud (f_2)

Para comparar los perfiles de disolución de las tabletas dispersables de LTG de las formulaciones genéricas con respecto al medicamento innovador se utilizó el factor de similitud (f_2) como lo estipulan los requerimientos oficiales en la NOM 177-SSA1-2013, para determinar si dos medicamentos son intercambiables.

Si el valor de f_2 es mayor o igual a 50 en el medio de disolución, según se realicen los perfiles de disolución, se consideran similares.

El cálculo del factor de similitud se realizó conforme a la siguiente fórmula:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo

R_t = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el tiempo de muestreo t .

T_t = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el tiempo de muestreo t .

6 RESULTADOS

6.1 CONTROL DE CALIDAD

Se verificó la calidad como producto terminado de las formulaciones sólidas orales de Lamotrigina involucradas en este estudio, que consistió en la presentación de la tableta dispersable de Lamotrigina de 100 mg, tanto del producto innovador Lamictal® fabricado por GlaxoSmithKline y los productos genéricos de los laboratorios Kendrick, Solara y TEVA (Figura 5).



Figura 5. Presentaciones de Lamotrigina 100 mg, 28 Tabletas Dispersable.

Todos los criterios del control de calidad del producto terminado son delimitados por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

6.1.1 Apariencia

La muestra de tabletas elegida al azar de cada formulación sometida a inspección visual no presentó puntos, manchas o deformación alguna, ni se observó la presencia de contaminantes macroscópicos, siendo todas uniformes en cuanto a la apariencia, el color y el tamaño, entre las tabletas de la misma formulación (Figura 6).

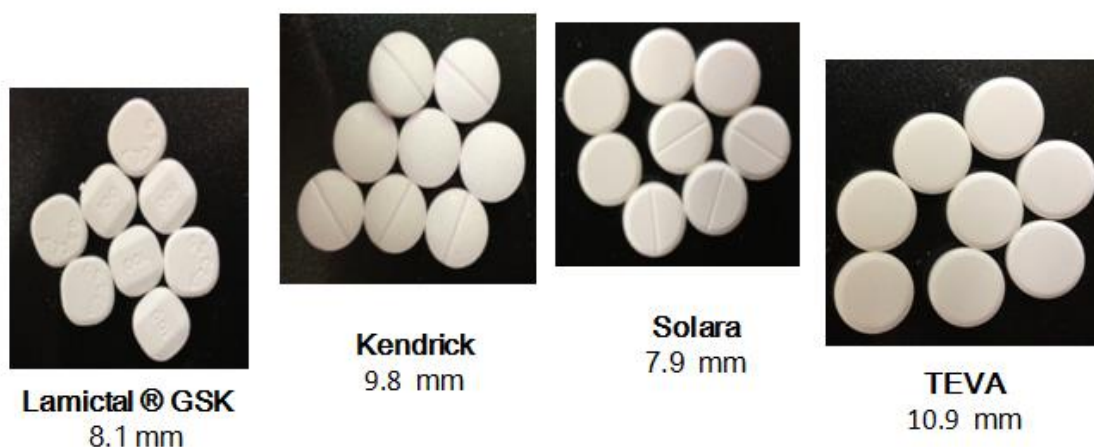


Figura 6. Apariencia de las tabletas para cada formulación analizada.

6.1.2 Peso Promedio

Se registró el peso individual de 10 tabletas de cada formulación analizada, las cuales mostraron todas un peso promedio dentro del intervalo de variación permitido del 10%, cumpliendo satisfactoriamente con este parámetro (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados del Peso Promedio.

Peso	Lamictal® GSK	Kendrick	Solara	TEVA
Promedio (g)	0.252	0.399	0.198	0.330
SD	0.004	0.003	0.002	0.001
% C.V.	1.635	0.847	1.153	0.342

6.1.3 Friabilidad

Las cuatro formulaciones estudiadas: Lamictal® GSK, Kendrick, Solara y TEVA mostraron tener gran resistencia a los golpes y la abrasión provocada durante esta prueba, ya que todas tuvieron un porcentaje de friabilidad menor al 0.5%, teniendo como criterio de aceptación no más del 1% (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de la Prueba de Friabilidad.

Peso	Lamictal® GSK	Kendrick	Solara	TEVA
Inicial (g)	2.520	4.009	1.980	3.311
Final (g)	2.512	4.004	1.971	3.299
% Friabilidad	0.313	0.127	0.434	0.341

6.1.4 Dureza

Las tabletas de las cuatro marcas de Lamotrigina resultaron tener una resistencia a la ruptura muy variable, cuyos valores reportados en kgFza fueron de 11.4 para Lamictal® y 12.8, 6.9 y 9.9 para los productos de Kendrick, Solara y TEVA, respectivamente (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de la Prueba de Dureza.

Dureza	Lamictal® GSK	Kendrick	Solara	TEVA
Promedio (KgFza)	11.40	12.80	6.90	9.90
SD	2.04	0.38	0.52	1.68
Mín. (KgFza)	9.60	12.20	6.40	7.50
Máx. (KgFza)	15.20	13.10	7.70	11.80

6.1.5 Desintegración

El desempeño de las tabletas en la prueba del tiempo de desintegración fue muy rápido en todas y cada una de las presentaciones, los registros fueron de alrededor de los 30 segundos como máximo, y se determinó hasta que visualmente se dejara de ver una masa residual o un núcleo firme de la tableta (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados del Tiempo de Desintegración.

Desintegración	Lamictal® GSK	Kendrick	Solara	TEVA
Tiempo (seg)	32.0	17.8	19.5	36.7

6.2 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE LAMOTRIGINA

Para la determinación del contenido de LTG y la presencia de impurezas se siguieron los criterios delimitados en la monografía correspondiente a la Lamotrigina en la United States Pharmacopeia (USP, por sus siglas en inglés) 34 - NF 29, 2011.

6.2.1 Valoración de Principio Activo

Se determinó el porcentaje de Lamotrigina a cada formulación por la técnica de comparación con un estándar por Cromatografía Líquida de Alta Resolución. La señal obtenida correspondiente a la LTG tuvo un tiempo de retención aproximado de 1.95 minutos, tanto para el estándar como para los medicamentos (Figura 7).

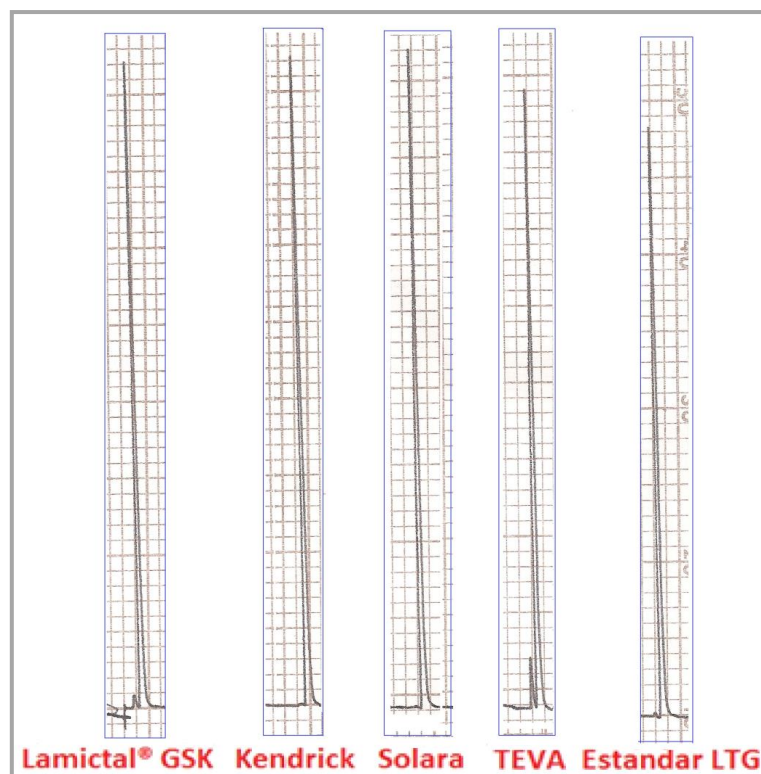


Figura 7. Cromatogramas de LTG a una concentración de 50 µg/mL.

El porcentaje de LTG promedio con respecto a la dosis nominal que contiene el medicamento innovador Lamictal® GSK fue de 107.53 y para los medicamentos genéricos de 105.29 Kendrick, 101.12 Solara y 100.96 TEVA. El promedio del porcentaje del principio activo que se obtuvo para el lote analizado de cada formulación no mostró una variación mayor a la permitida, estando dentro del intervalo de 90-110% (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados de la Valoración del Principio Activo.

Valoración del PA	Lamictal® GSK	Kendrick	Solara	TEVA
% de Lamotrigina	107.53	105.29	101.12	100.96
SD	7.73	2.68	2.90	4.27
% C.V.	7.19	2.54	2.87	4.23

6.2.2 Uniformidad de Contenido

Las tabletas examinadas del lote de cada formulación a las cuales se les determinó el contenido de LTG de manera individual con respecto al indicado en el marbete, mostraron porcentajes promedio que en el caso de Lamictal® GSK fue 95.50, Kendrick 92.95 y TEVA 92.48, estando dentro del intervalo de aceptación de 90-110%, y en cuanto a Solara fue de 89.22 cuyo valor promedio está por debajo del límite inferior de la variación permitida (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de la Uniformidad de Contenido.

Uniformidad de Contenido	Lamictal® GSK	Kendrick	Solara	TEVA
% de Lamotrigina Promedio	95.50	92.95	89.22	92.48
SD	2.84	5.54	1.02	1.91
% C.V.	2.97	5.96	1.14	2.06

6.2.3 Sustancias Relacionadas y/o Impurezas

Con el método cromatográfico utilizando la fase móvil alterna se observó la presencia de una señal con el tiempo de retención de 1 min aproximadamente, en todas las formulaciones e incluso en el estándar de LTG, siendo de mayor intensidad en las presentaciones de Lamictal® GSK y TEVA, la cual es atribuida al ácido 2,3-diclorobenzoico, reactivo de la síntesis de la Lamotrigina, por lo cual se considera como una sustancia relacionada (Figura 8).

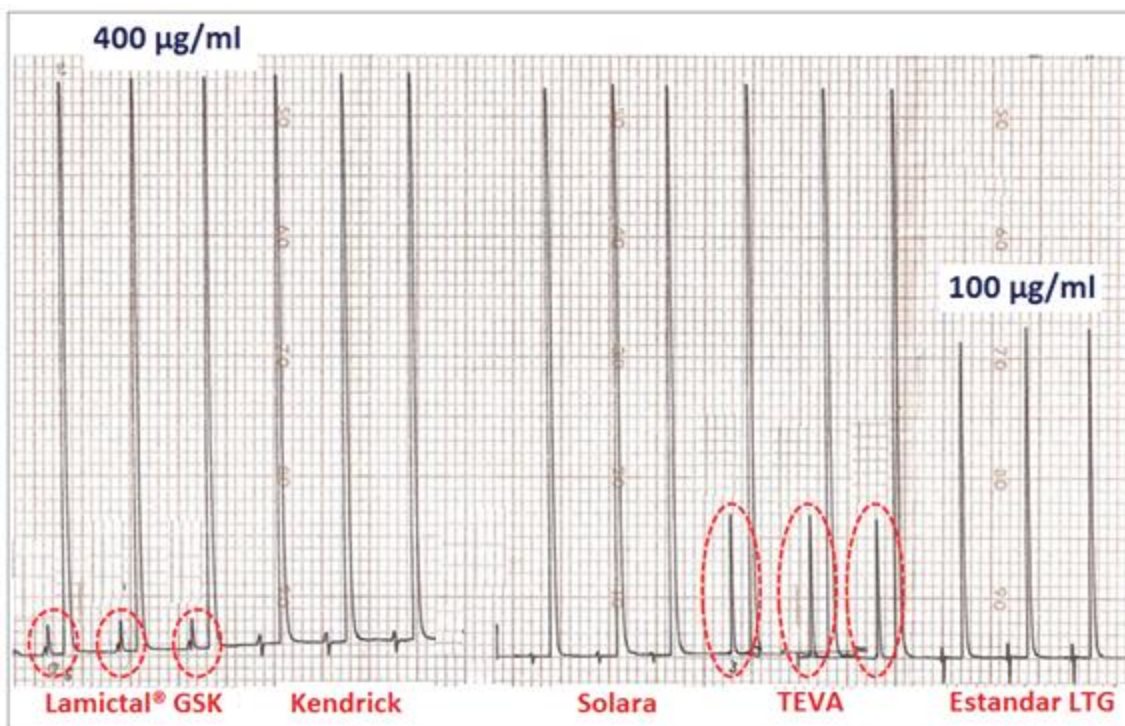


Figura 8. Cromatogramas de Impurezas en las formulaciones.
 LTG a 400 µg/mL para Lamictal®, Kendrick, Solara y TEVA, y 100 µg/mL para el Estándar.

Se realizó la estimación del porcentaje de impurezas totales presentes en dichas formulaciones, considerando para su cálculo la fórmula y el criterio de aceptación que marca la USP34–NF29 2011 (no más de 0.75%), las formulaciones de Lamictal® GSK y TEVA no cumplen con esta especificación (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de Sustancias Relacionadas y/o Impurezas.

Sust. Rel. y/o Impurezas	Lamictal® GSK	Kendrick	Solara	TEVA
% Impurezas totales	2.85	---	---	14.28

En la tabla 12 se muestra la recopilación de los resultados globales de las pruebas realizadas para describir el control de calidad de las tabletas dispersables de las cuatro formulaciones de Lamotrigina de 100 mg.

Tabla 12. Propiedades físicas y contenido de Lamotrigina de las tabletas analizadas. Los datos se expresan como la media (SD). ^a El contenido de Lamotrigina se expresa como porcentaje de la dosis nominal.

Parámetro	Lamictal® GSK	Kendrick	Solara	TEVA
Apariencia	Uniforme	Uniforme	Uniforme	Uniforme
Peso Promedio (g)	0.252 (0.004)	0.399 (0.003)	0.198 (0.002)	0.330 (0.001)
Dureza (KgFza)	11.40 (2.04)	12.80 (0.38)	6.90 (0.52)	9.90 (1.68)
Friabilidad (%)	0.313	0.127	0.434	0.341
Desintegración (seg)	32.0	17.8	19.5	36.7
^a Valoración del PA (%)	107.53 (7.73)	105.29 (2.68)	101.12 (2.90)	100.96 (4.27)
^a Uniformidad de contenido (%)	95.50 (2.84)	92.95 (5.54)	89.22 (1.02)	92.48 (1.91)
Sustancias relacionadas y/o impurezas	2.85	---	---	14.28

6.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO POR ESTÁNDAR ADICIONADO

El método analítico validado se realizó por estándar adicionado para la cuantificación de Lamotrigina en la prueba de disolución. La absorbancia medida fue a una longitud de onda de 267 nm, a las diferentes concentraciones realizadas.

6.3.1 SISTEMA

6.3.1.1 Linealidad

A partir de una solución estándar concentrada de LTG pura se prepararon soluciones de concentraciones de 5, 10, 20, 30, 40 y 50 µg/mL de LTG, realizándose por duplicado y se obtuvieron en el espectrofotómetro las absorbancias de dichas concentraciones. Se graficó la concentración de LTG contra la respuesta promedio obtenida. Realizando una regresión lineal de los datos se obtuvo el coeficiente de correlación de $r=0.9999$ (Criterio $r \geq 0.99$) y el coeficiente de determinación de $r^2=0.9999$ (Criterio $r^2 \geq 0.99$), mostrando ser lineal en estos puntos (Figura 9).

6.3.1.2 Precisión

Con los datos de linealidad se calculó la precisión obteniendo el porcentaje del coeficiente de variación global del factor respuesta, el cual fue de 1.19% (Criterio $CV \leq 2\%$) (Figura 10).

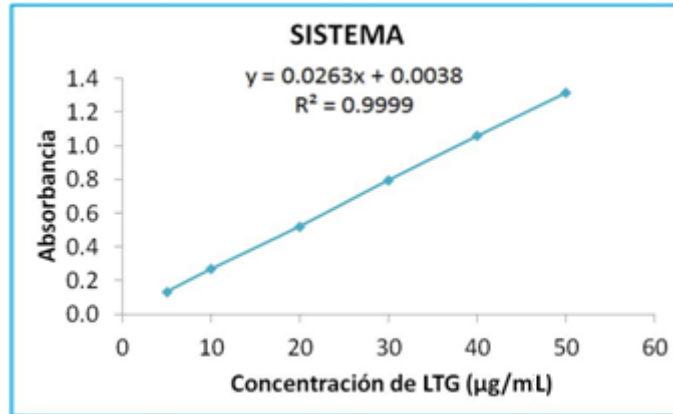


Figura 9. Linealidad del Sistema.

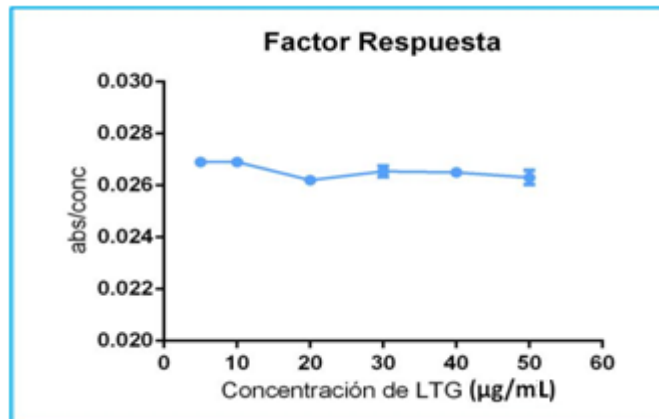


Figura 10. Precisión del Sistema a partir del Factor Respuesta.

6.3.2 MÉTODO

6.3.2.1 Linealidad

Se obtuvo la regresión lineal de la relación proporcional entre la concentración adicionada y la concentración recuperada de LTG en el intervalo de concentración de 5 a 50 µg/mL, obteniéndose coeficientes de correlación de 0.9999, 0.9999, 0.9998 y 0.9999 para Lamictal® GSK, Kendrick, Solara y TEVA, respectivamente (Criterio $r \geq 0.99$) y coeficientes de determinación en el mismo orden de 0.9999, 0.9999, 0.9997 y 0.9999 (Criterio $r^2 \geq 0.99$). Esto demuestra que el método para cada formulación fue lineal en un intervalo de concentración de 5 a 50 µg/mL (Figura 11).

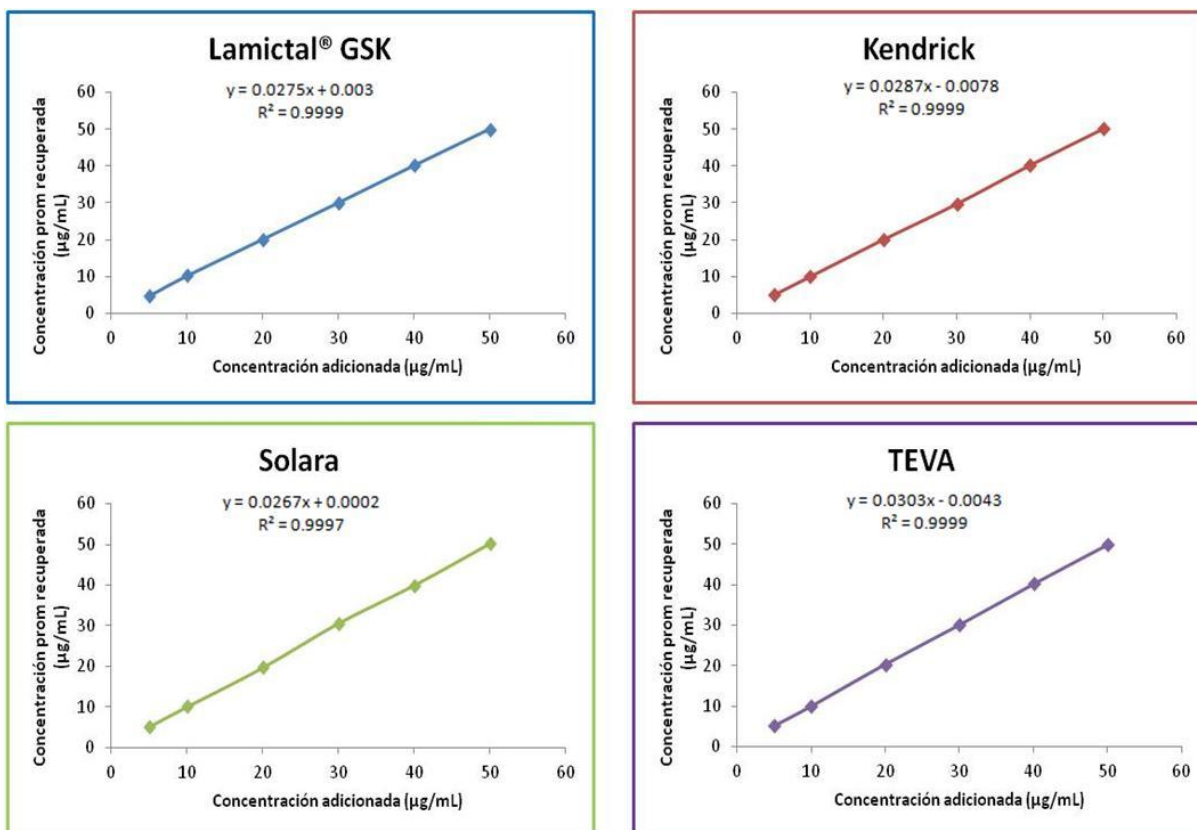


Figura 11. Linealidad del Método para cada Formulación.

6.3.2.2 Exactitud

Se obtuvo la exactitud a partir de los datos de la linealidad del método calculándose el promedio del porcentaje de recuperación de las muestras por triplicado.

En las tablas 17, 18, 19 y 20 se muestran los promedios de los resultados del porcentaje del recobro obtenido en cada nivel de concentración de las curvas preparadas en la linealidad del método. Para Lamictal® GSK fue 99.85%, Kendrick 99.79%, Solara 99.94% y TEVA 99.92%. En ninguno de los casos el porcentaje recuperado tuvo una variación mayor al 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto (Criterio $CV \leq 3\%$).

6.3.2.3 Precisión

6.3.2.3.1 Repetibilidad

En el análisis intra-día para demostrar la repetibilidad del método se calculó el coeficiente de variación del porcentaje del recobro de los datos obtenidos en un solo día, por triplicado, determinándose la concentración recuperada por la interpolación en la curva de calibración.

En las tablas 13, 14, 15 y 16 se muestran los coeficientes de variación obtenidos, de Lamictal® GSK, Kendrick, Solara y TEVA los cuales fueron 0.56%, 0.57%, 0.72% y 1.20%, respectivamente cumpliendo satisfactoriamente (Criterio $CV \leq 3\%$).

6.3.2.3.2 Reproducibilidad

Se evaluó el efecto inter-día en precisión y exactitud del método en todos los niveles de concentración por tres días diferentes. Para comprobar dicha condición, se calcularon los porcentajes de concentración recuperada en cada día del análisis, teniendo coeficientes de variación global menor al 3%, conforme al criterio establecido.

En las tablas 17, 18, 19 y 20 se muestran los coeficientes promedios obtenidos durante los tres días, para Lamictal® GSK fue de 1.30%, Kendrick 1.08%, Solara 1.49% y TEVA 1.26%.

Tabla 13. Exactitud y Precisión intra-día para Lamictal® GSK.

Lamictal® GSK

Conc LTG adicionada (µg/mL)	Recup 1	Recup 2	Recup 3	%C.V.	%Recup prom
5	4.77	4.66	4.81	1.60	94.94
10	10.31	10.16	10.16	0.82	102.11
20	20.11	20.14	20.00	0.38	100.42
30	30.05	29.94	29.98	0.19	99.97
40	40.03	40.11	40.03	0.11	100.15
50	50.02	49.76	49.94	0.26	99.81
				0.56	99.57

Prom %C.V. Prom %Recup

Tabla 14. Exactitud y Precisión intra-día para Kendrick.

Kendrick

Conc LTG adicionada (µg/mL)	Recup 1	Recup 2	Recup 3	%C.V.	%Recup prom
5	5.01	4.97	5.04	0.70	100.18
10	10.03	10.13	9.99	0.72	100.50
20	20.34	19.99	19.89	1.18	100.36
30	29.82	29.71	29.54	0.47	98.96
40	40.24	40.06	40.20	0.23	100.41
50	50.06	49.96	50.03	0.11	100.03
				0.57	100.07

Prom %C.V. Prom %Recup

Tabla 15. Exactitud y Precisión intra-día para Solara.

Solara

Conc LTG adicionada (µg/mL)	Recup 1	Recup 2	Recup 3	%C.V.	%Recup prom
5	5.16	5.05	5.09	1.12	101.97
10	10.10	9.99	9.92	0.94	100.03
20	19.61	19.65	19.54	0.29	98.01
30	30.81	30.25	30.36	0.98	101.57
40	39.61	39.76	40.02	0.52	99.49
50	49.79	50.02	50.28	0.49	100.06
				0.72	100.19

Prom %C.V. Prom %Recup

Tabla 16. Exactitud y Precisión intra-día para TEVA.

TEVA

Conc LTG adicionada (µg/mL)	Recup 1	Recup 2	Recup 3	%C.V.	%Recup prom
5	4.82	5.09	4.99	2.68	99.31
10	9.67	9.83	10.03	1.84	98.44
20	20.12	20.25	20.31	0.50	101.13
30	29.77	30.00	30.20	0.71	99.98
40	39.70	40.22	40.42	0.93	100.28
50	49.62	49.81	50.14	0.53	99.72
				1.20	99.81

Prom %C.V. Prom %Recup

Tabla 17. Exactitud y Precisión inter-día para Lamictal® GSK.

Lamictal® GSK

Día	Concentración adicionada (µg/mL)							
	5	10	20	30	40	50		
1	4.77	10.31	20.11	30.05	40.03	50.02		
	4.66	10.16	20.14	29.94	40.11	49.76		
	4.81	10.16	20.00	29.98	40.03	49.94		
2	5.03	10.10	20.25	30.77	40.01	50.37		
	4.88	9.74	20.07	30.40	39.43	50.19		
	4.99	9.89	19.71	29.75	40.12	49.29		
3	5.08	10.08	19.88	29.80	39.89	50.13		
	5.05	9.86	19.99	29.91	39.97	50.17		
	4.97	10.15	20.21	29.94	39.78	50.13		
Promedio	4.92	10.05	20.04	30.06	39.93	50.00		
% Recuperación	98.34	100.50	100.20	100.20	99.83	100.00	99.85	Prom %Recup
%C.V.	2.93	1.81	0.84	1.08	0.54	0.64	1.30	Prom %C.V.

Tabla 18. Exactitud y Precisión inter-día para Kendrick.

Kendrick

Día	Concentración adicionada (µg/mL)							
	5	10	20	30	40	50		
1	5.01	10.03	20.34	29.82	40.24	50.06		
	4.97	10.13	19.99	29.71	40.06	49.96		
	5.04	9.99	19.89	29.54	40.20	50.03		
2	4.92	10.01	20.02	29.99	40.50	49.87		
	4.81	9.91	19.95	30.03	39.90	49.15		
	4.96	10.19	19.88	30.35	40.22	50.33		
3	4.89	9.87	20.13	29.75	40.22	49.52		
	4.71	9.80	20.27	30.14	40.57	49.52		
	4.96	9.91	20.41	30.00	40.64	49.69		
Promedio	4.92	9.98	20.10	29.93	40.28	49.79		
% Recuperación	98.40	99.83	100.49	99.75	100.70	99.58	99.79	Prom %Recup
%C.V.	2.09	1.25	0.99	0.82	0.61	0.72	1.08	Prom %C.V.

Tabla 19. Exactitud y Precisión inter-día para Solara.

Solara								
Día	Concentración adicionada (µg/mL)							
	5	10	20	30	40	50		
1	5.16	10.10	19.61	30.81	39.61	49.79		
	5.05	9.99	19.65	30.25	39.76	50.02		
	5.09	9.92	19.54	30.36	40.02	50.28		
2	4.97	9.88	20.05	29.92	40.04	49.80		
	5.16	9.96	20.28	30.18	39.70	50.17		
	4.97	9.85	20.01	29.88	40.08	50.10		
3	4.78	10.43	20.23	29.87	39.29	49.93		
	4.86	10.08	20.53	30.14	39.79	50.69		
	4.71	9.89	19.81	30.25	39.98	49.74		
Promedio	4.97	10.01	19.97	30.18	39.81	50.06		
% Recuperación	99.44	100.12	99.84	100.61	99.52	100.11	99.94	Prom %Recup
%C.V.	3.23	1.79	1.70	0.98	0.64	0.60	1.49	Prom %C.V.

Tabla 20. Exactitud y Precisión inter-día para TEVA.

TEVA								
Día	Concentración adicionada (µg/mL)							
	5	10	20	30	40	50		
1	4.82	9.67	20.12	29.77	39.70	49.62		
	5.09	9.83	20.25	30.00	40.22	49.81		
	4.99	10.03	20.31	30.20	40.42	50.14		
2	4.98	9.96	20.16	29.87	40.30	50.01		
	4.88	9.93	20.06	30.04	40.17	50.08		
	4.91	9.96	20.16	29.97	40.27	49.29		
3	5.04	9.45	20.14	29.51	39.58	50.27		
	5.20	9.71	20.01	30.17	40.60	49.58		
	5.27	9.87	20.37	30.07	40.34	49.81		
Promedio	5.02	9.82	20.18	29.96	40.18	49.85		
% Recuperación	100.38	98.24	100.88	99.86	100.44	99.69	99.92	Prom %Recup
%C.V.	2.94	1.88	0.58	0.71	0.82	0.63	1.26	Prom %C.V.

6.3.2.4 Influencia del Filtro

Después de analizar por sextuplicado una concentración de LTG 50 µg/mL de cada medicamento, antes y después de filtrarla a través de un filtro grado 541 marca WHATMAN® (20-25 µm), los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 21. La diferencia absoluta entre ambas determinaciones fue de 0.87 y 0.08% para Lamictal® GSK y Solara, y de 2.49 y 2.96 % para Kendrick y TEVA (Criterio CV ≤ 2%).

Tabla 21. Resultados de la Influencia del Filtro.

Concentración de LTG 50 µg/mL	Lamictal® GSK	Kendrick	Solara	TEVA
Promedio Solución sin filtrar	50.23 (100.45%)	48.43 (96.85%)	49.42 (98.84%)	49.27 (98.54%)
Promedio Solución filtrada	49.79 (99.58%)	47.18 (94.36%)	49.46 (98.92%)	47.79 (95.58%)
Diferencia Absoluta (%)	0.87	2.49	0.08	2.96

6.3.2.5 Estabilidad de la Muestra

Las Figuras 12 y 13 presentan los resultados obtenidos de la estabilidad de una solución de concentración 50 µg/mL de LTG, a las 0, 4, 24 y 96 horas de análisis, a temperatura ambiente y en refrigeración (4±2°C). La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final en ambas condiciones fue menor al 3% (Criterio CV ≤ 3%).

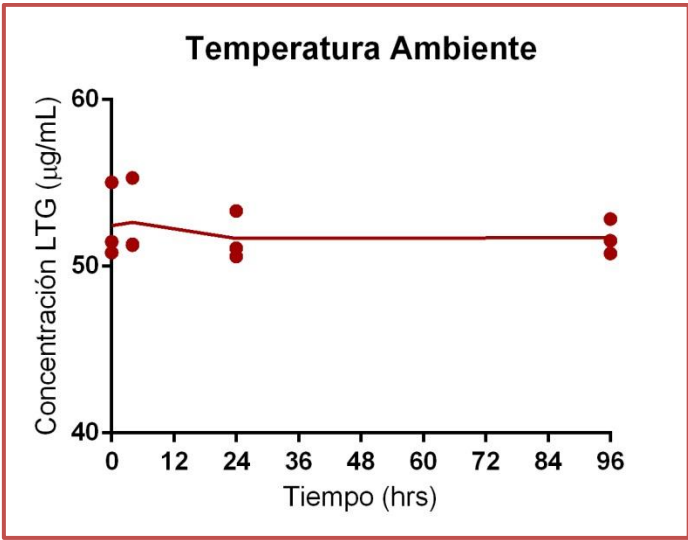


Figura 12. Estabilidad de la Muestra a la Temperatura Ambiente.

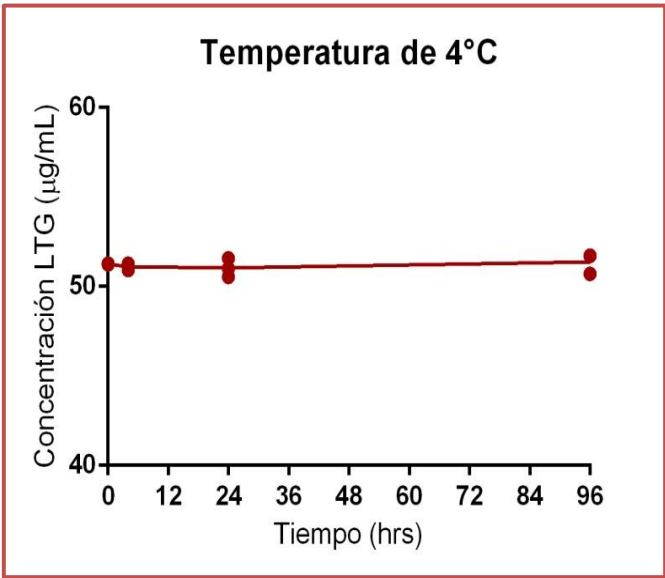


Figura 13. Estabilidad de la Muestra a la Temperatura de 4°C.

6.3.2.6 Selectividad

La selectividad del método se verificó por estándar adicionado, para ello se obtuvieron los siguientes espectros UV a 267 nm de las soluciones de Lamotrigina 50 µg/mL, preparadas a partir del estándar, del medicamento y del estándar más el medicamento. Las absorbancias, en todos los casos, fueron muy parecidas sin mostrar una diferencia significativa, demostrándose que no hay interferencia por parte de los excipientes de la formulación y la sustancia de interés en el método utilizado en este trabajo (Figura 14).

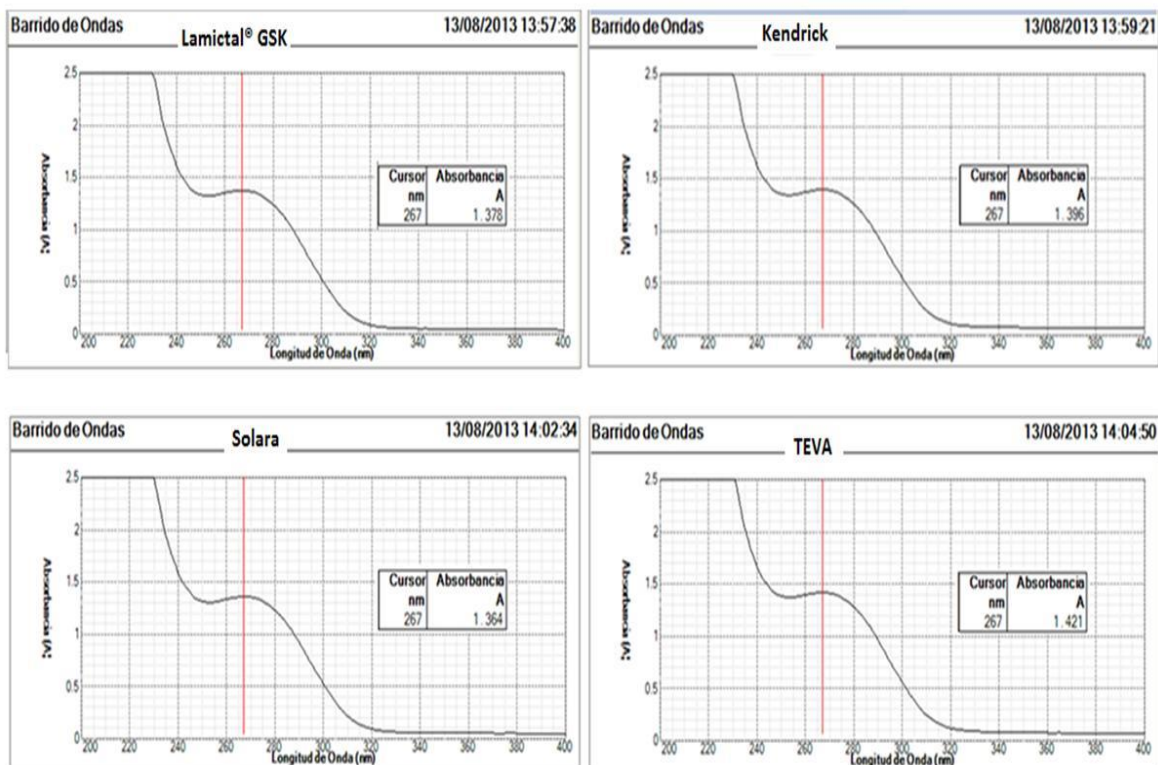


Figura 14. Espectros UV de la Lamotrigina a partir de LTG Estándar más LTG del Medicamento.

6.4 DISOLUCIÓN

Una vez validado el método para la cuantificación de Lamotrigina se realizó el perfil de disolución de los medicamentos a evaluar.

Se evaluó el perfil de disolución de 12 tabletas de cada formulación en HCl 0.1 N pH 1.2 ± 0.2 como medio de disolución y los tiempos de muestreo a los 2.5, 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos. El porcentaje disuelto de LTG se calculó interpolando la absorbancia obtenido de las alícuotas en la curva de calibración y considerando la dosis nominal del fármaco con respecto a lo indicado en el marbete.

La NOM 177-SSA1-2013 marca como criterio de aceptación para realizar la comparación entre los perfiles de disolución que el coeficiente de variación del porcentaje disuelto debe ser menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes.

6.4.1 Perfiles de Disolución de Kendrick

En la Tabla 22 se presenta el promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas del medicamento genérico marca Kendrick en los diferentes tiempos de muestreo y el porcentaje del coeficiente de variación obtenido en cada punto. La representación gráfica del comportamiento individual de las 12 tabletas de 100 mg de LTG, y el promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo se presenta en las Figuras 15 y 16, respectivamente.

Estos datos muestran que las tabletas de Kendrick tienen una disolución muy rápida ya que a los 5 minutos se tiene un 87% del fármaco disuelto, cumpliendo con la prueba de desempeño indicada en la farmacopea, que establece que el 80% del fármaco debe disolverse antes de los 30 min (Tabla 27).

Tabla 22. Datos de los Perfiles de Disolución de Kendrick.

Tiempo (min)	Promedio % Disuelto	SD	%C.V.	Máx	Mín
0	0	0	0	0	0
2.5	76.76	2.58	3.36	80.71	72.40
5	87.40	1.79	2.05	90.24	84.63
10	91.84	1.70	1.85	95.01	89.43
15	93.29	1.29	1.38	95.71	90.77
20	93.52	1.19	1.28	95.32	91.49
30	93.90	1.40	1.49	96.30	92.34
40	93.71	1.56	1.67	96.51	90.75

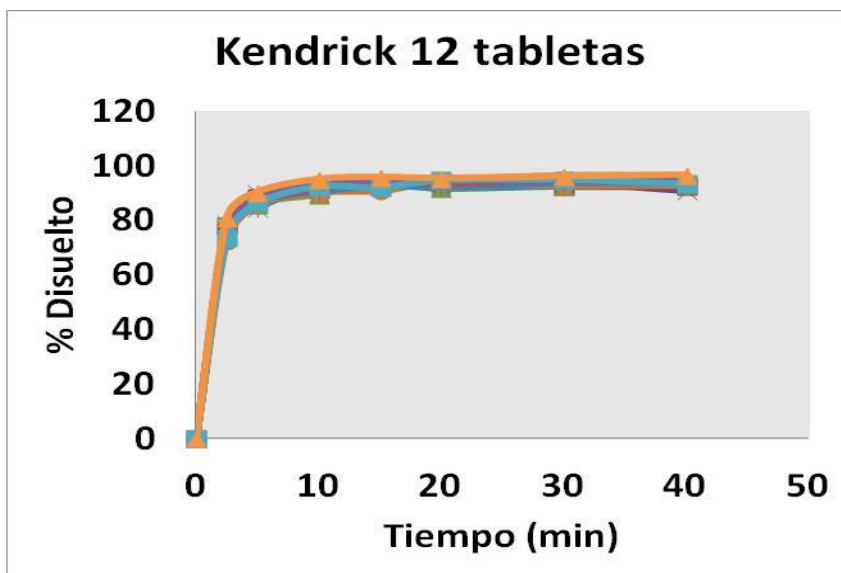


Figura 15. Perfiles de Disolución individual de 12 tabletas de Kendrick.

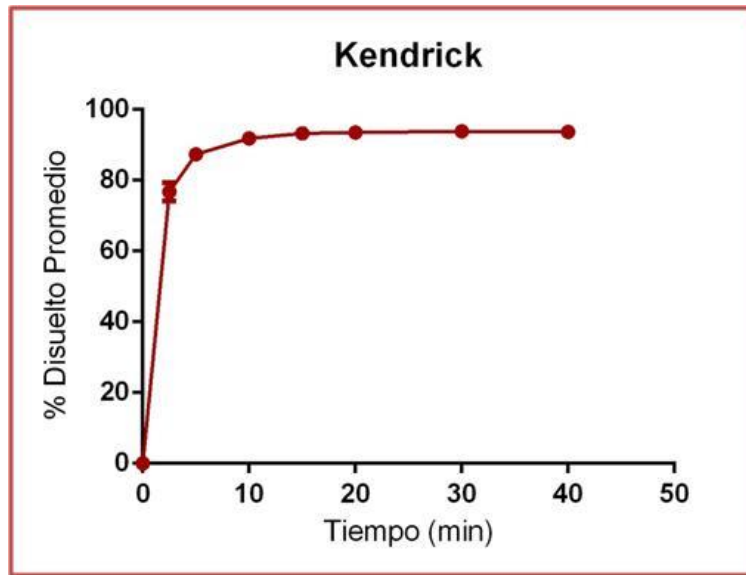


Figura 16 Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de Kendrick.
 Los datos se expresan como la media \pm SD de 12 tabletas.

6.4.2 Perfiles de Disolución de Solara

En la Tabla 23 se muestra el promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas del medicamento genérico marca Solara, en los tiempos de muestreo analizados y el porcentaje del coeficiente de variación obtenido en cada punto. La representación gráfica del comportamiento individual de las 12 tabletas de 100 mg de LTG, y el promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo se representa en las Figuras 17 y 18 respectivamente.

Estos datos muestran que las tabletas de Solara tienen una disolución lenta en la fase ascendente, alcanzando la meseta a los 30 minutos con un 81% de fármaco disuelto, cumpliendo con la prueba de desempeño de la farmacopea, que indica que el 80% del fármaco debe disolverse antes de los 30 min (Tabla 27).

Tabla 23. Datos de los Perfiles de Disolución de Solara.

Tiempo (min)	Promedio % Disuelto	SD	%C.V.	Máx	Mín
0	0	0	0	0	0
2.5	56.75	2.29	4.04	61.30	53.22
5	64.80	3.10	4.78	72.19	60.46
10	71.97	2.73	3.79	78.62	68.12
15	76.41	2.74	3.59	82.48	73.21
20	78.45	2.90	3.70	85.15	75.43
30	81.69	3.27	4.01	88.27	77.62
40	83.88	2.77	3.30	88.25	79.95

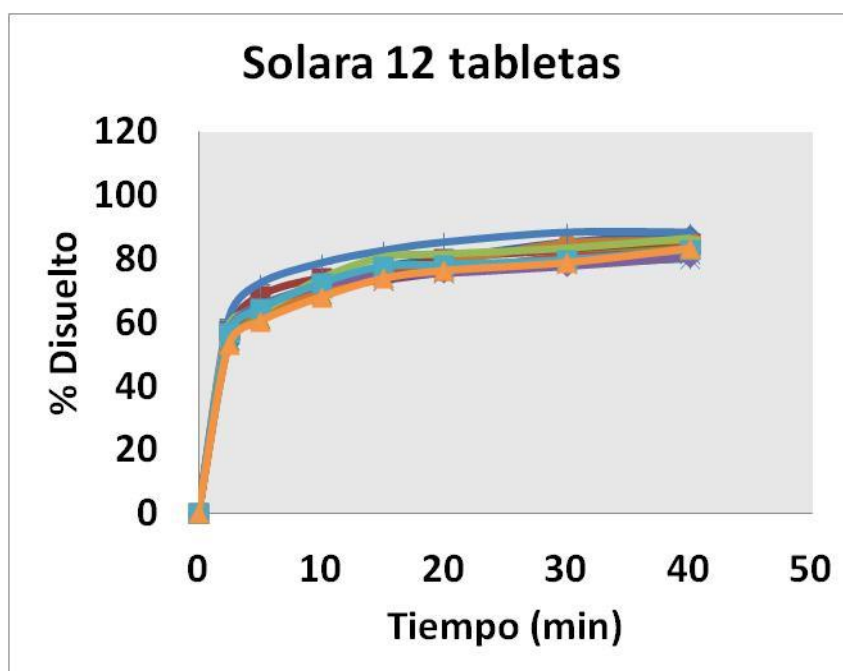


Figura 17. Perfiles de Disolución individuales de 12 tabletas de Solara.

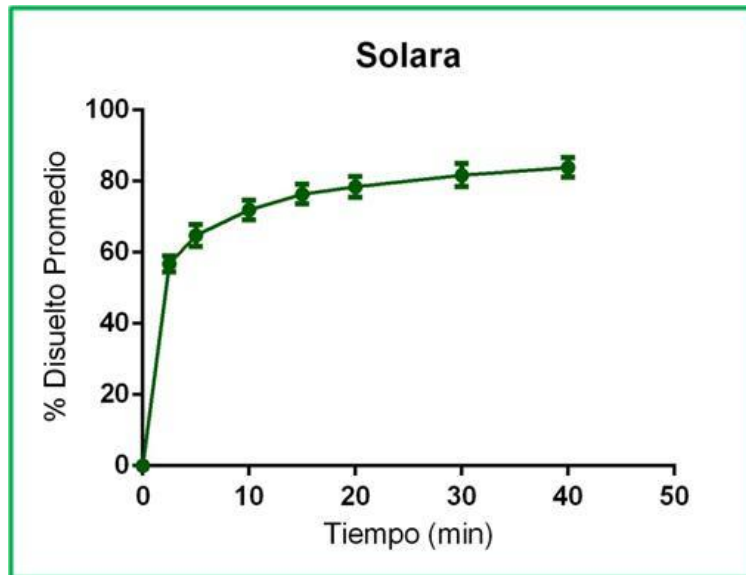


Figura 18. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de Solara. Los datos se expresan como la media \pm SD de 12 tabletas.

6.4.3 Perfiles de Disolución de TEVA

En la Tabla 24 se muestra el promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas del medicamento genérico marca TEVA en los tiempos de muestreo analizados y el porcentaje del coeficiente de variación obtenido en cada punto. La representación gráfica del comportamiento individual de las 12 tabletas de 100 mg de LTG, y el promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo se representa en las Figuras 19 y 20, respectivamente.

Los datos muestran que las tabletas de TEVA son de disolución rápida ya que alcanzan el 86% de fármaco disuelto en 5 minutos, cumpliendo con la prueba de desempeño de la farmacopea que indica que el 80% del fármaco debe disolverse antes de los 30 min (Tabla 27).

Tabla 24. Datos de los Perfiles de Disolución de TEVA.

Tiempo (min)	Promedio % Disuelto	SD	%C.V.	Máx	Mín
0	0	0	0	0	0
2.5	75.51	2.4	3.18	78.81	71.69
5	86.03	3.21	3.74	90.32	79.4
10	90.48	1.63	1.8	93.92	86.88
15	91.88	1.46	1.59	96.16	90.18
20	91.3	0.67	0.74	92.86	90.4
30	91.33	1.08	1.19	93.35	89.74
40	90.97	0.96	1.05	92.96	89.51

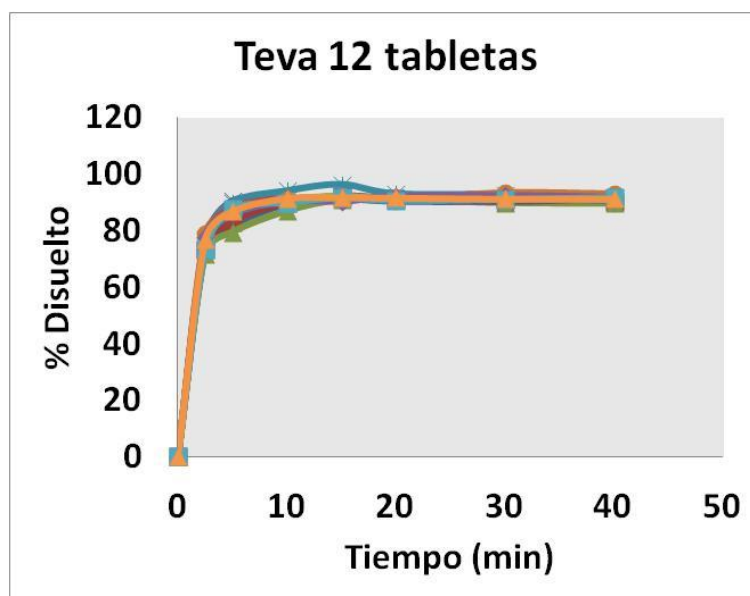


Figura 19. Perfiles de Disolución individual de 12 tabletas de TEVA.

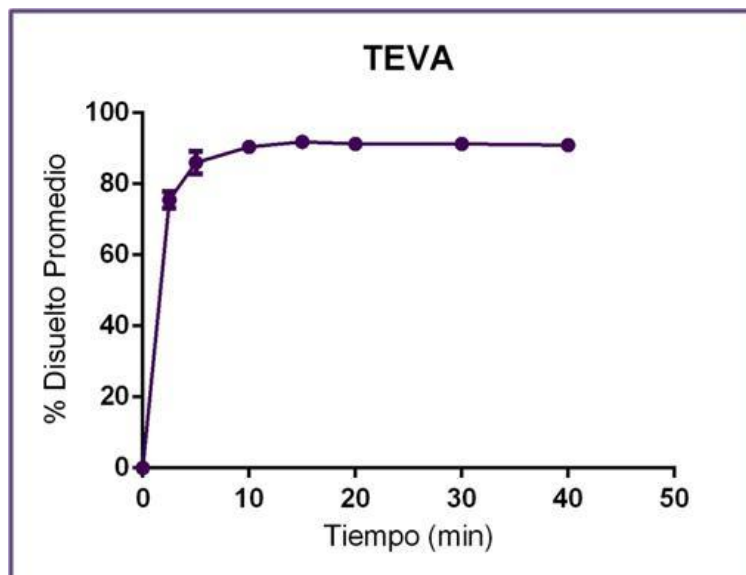


Figura 20. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de TEVA.
 Los datos se expresan como la media \pm SD de 12 tabletas.

6.4.4 Perfiles de Disolución de Lamictal® GSK

En la Tabla 25 se muestra el promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas del medicamento innovador marca Lamictal® GSK, en los tiempos de muestreo analizados y el porcentaje del coeficiente de variación obtenido en cada punto. La representación gráfica del comportamiento individual de las 12 tabletas de 100 mg de LTG, y el promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo se representa en las Figuras 21 y 22, respectivamente.

Los datos muestran que las tabletas de Lamictal® GSK tienen una disolución lenta alcanzando apenas el 80% de fármaco disuelto hasta los 30 minutos, sin embargo, cumple con la prueba de desempeño de la farmacopea (Tabla 27). La variabilidad de los datos obtenidos en los tiempos 30 y 40 min. no están dentro de la especificación de la NOM 177-SSA1-2013, por lo que la formulación del lote analizado de Lamictal® GSK no cumple con los criterios antes mencionados (Tabla 28).

Tabla 25. Datos de los Perfiles de Disolución de Lamictal® GSK.

Tiempo (min)	Promedio % Disuelto	SD	%C.V.	Máx	Mín
0	0	0	0	0	0
2.5	49.78	6.58	13.22	62.13	39.01
5	56.02	5.40	9.64	63.90	46.29
10	62.65	3.58	5.72	68.57	54.46
15	68.60	4.72	6.87	79.63	60.28
20	72.95	6.22	8.53	87.51	64.43
30	80.61	11.21	13.91	98.49	69.64
40	85.70	9.33	10.89	99.20	72.10

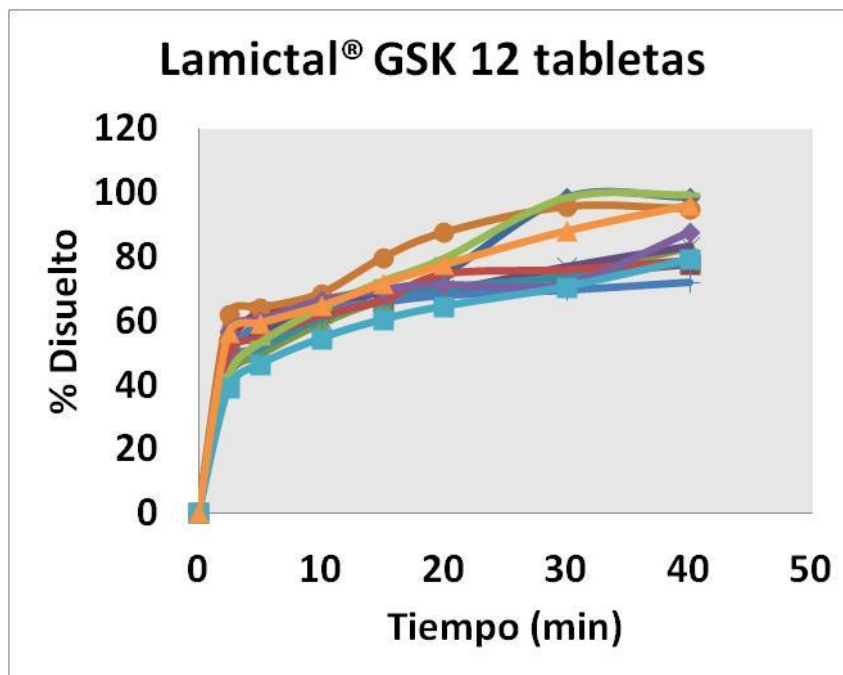


Figura 21. Perfiles de Disolución individual de 12 tabletas de Lamictal® GSK.

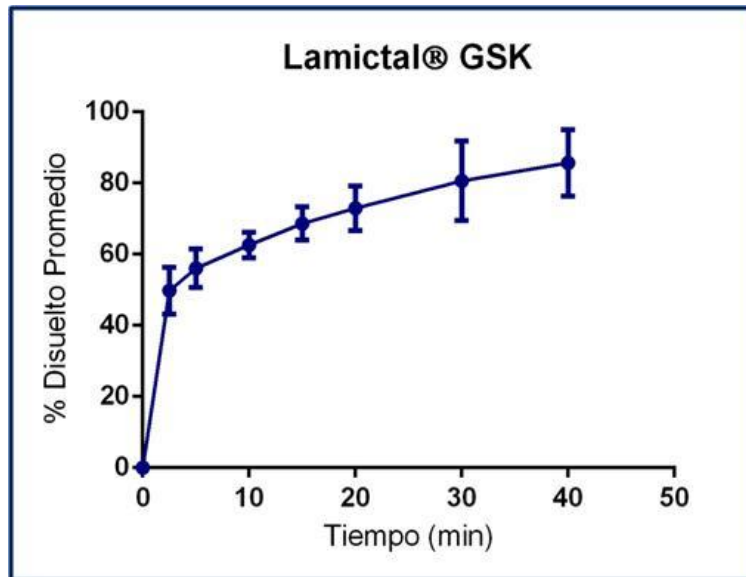


Figura 22. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de Lamictal® GSK. Los datos se expresan como la media \pm SD de 12 tabletas.

Se analizó un segundo lote del medicamento innovador Lamictal® GSK (Lote 1317600055, Cad. MAR16) para la prueba de disolución, al cual se le realizó la valoración del principio activo cuyo porcentaje de LTG promedio con respecto a la dosis nominal fue de 96.81% (Criterio intervalo 90-110%).

El perfil de disolución del promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas del segundo lote del medicamento innovador marca Lamictal® GSK, en los tiempos de muestreo y el porcentaje del coeficiente de variación obtenido en cada punto se muestra en la Tabla 26. La representación gráfica del comportamiento individual de las 12 tabletas de 100 mg de LTG, y el promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo se muestran en las Figuras 23 y 24, respectivamente.

Las tabletas de este segundo lote de Lamictal® GSK tienen una disolución deficiente ya que no alcanzan el 80% de fármaco disuelto a los 30 minutos, solo se disuelven en un 68%, no cumpliendo así con la prueba de desempeño farmacopéica (Tabla 27). La variabilidad de los datos obtenidos a partir de los 10 min. y hasta el tiempo final del ensayo no cumple con la especificación de la NOM 177-SSA1-2013 teniendo coeficientes de variación mayores al 10% (Tabla 28).

Tabla 26. Datos de los Perfiles de Disolución del segundo lote de Lamictal® GSK.

Tiempo (min)	Promedio % Disuelto	SD	%C.V.	Máx	Mín
0	0	0	0	0	0
2.5	41.51	2.64	6.35	44.75	37.37
5	46.90	4.14	8.82	55.10	41.89
10	52.60	6.20	11.78	63.38	45.06
15	56.62	8.28	14.62	72.54	45.62
20	60.97	10.58	17.35	78.86	48.88
30	68.97	16.55	24.00	97.54	48.92
40	78.69	18.02	22.90	98.72	51.18

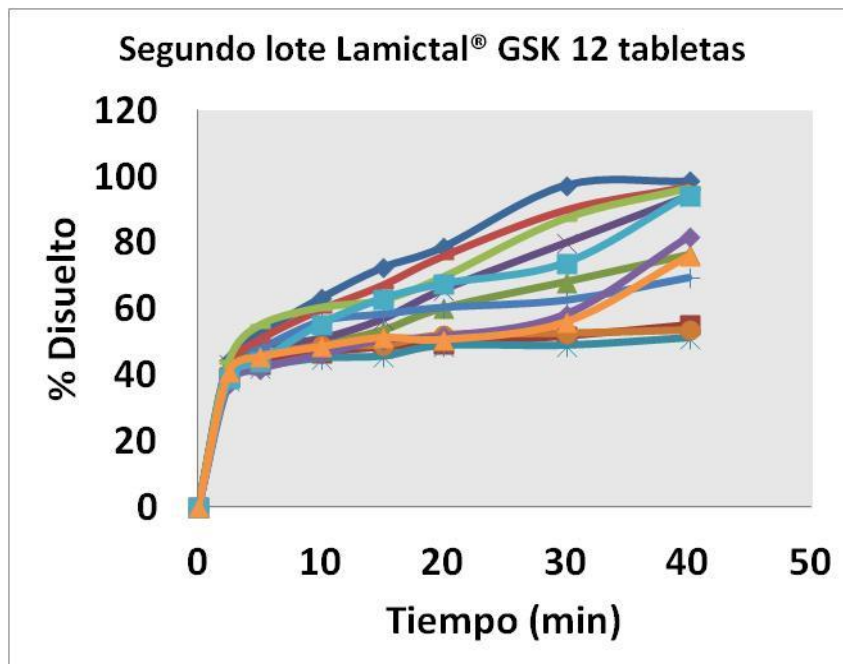


Figura 23. Perfiles de Disolución individual de 12 tab del segundo lote de Lamictal® GSK.

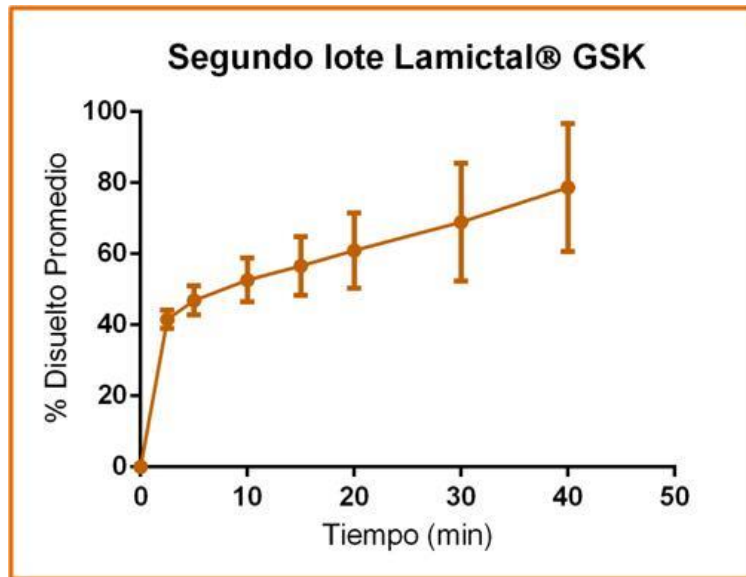


Figura 24. Perfil de Disolución del promedio de 12 tab. del segundo lote de Lamictal® GSK. Los datos se expresan como la media \pm SD de 12 tabletas.

Tabla 27. Resultados de la Prueba de Desempeño.

Promedio % Disuelto Lamotrigina					
Tiempo (min)	Kendrick	Solara	TEVA	Primer lote Lamictal® GSK	Segundo lote Lamictal® GSK
0	0	0	0	0	0
2.5	76.76	56.75	75.51	49.78	41.51
5	87.40	64.80	86.03	56.02	46.90
10	91.84	71.97	90.48	62.65	52.60
15	93.29	76.41	91.88	68.60	56.62
20	93.52	78.45	91.30	72.95	60.97
30	93.903	81.687	91.326	80.614	68.966
40	93.71	83.88	90.97	85.70	78.69

Tabla 28. Variabilidad de los datos en el Perfil de Disolución.

%C.V.					
Tiempo (min)	Kendrick	Solara	TEVA	Primer lote Lamictal® GSK	Segundo lote Lamictal® GSK
0	0	0	0	0	0
2.5	3.36	4.04	3.18	13.22	6.35
5	2.05	4.78	3.74	9.64	8.82
10	1.85	3.79	1.80	5.72	11.78
15	1.38	3.59	1.59	6.87	14.62
20	1.28	3.70	0.74	8.53	17.35
30	1.49	4.01	1.19	13.91	24.00
40	1.67	3.30	1.05	10.89	22.90

La comparación del desempeño del perfil de disolución promedio de los dos lotes analizados del medicamento innovador Lamictal® GSK se presenta en la Figura 25 siendo estos muy semejantes en cuando al comportamiento y velocidad de disolución.

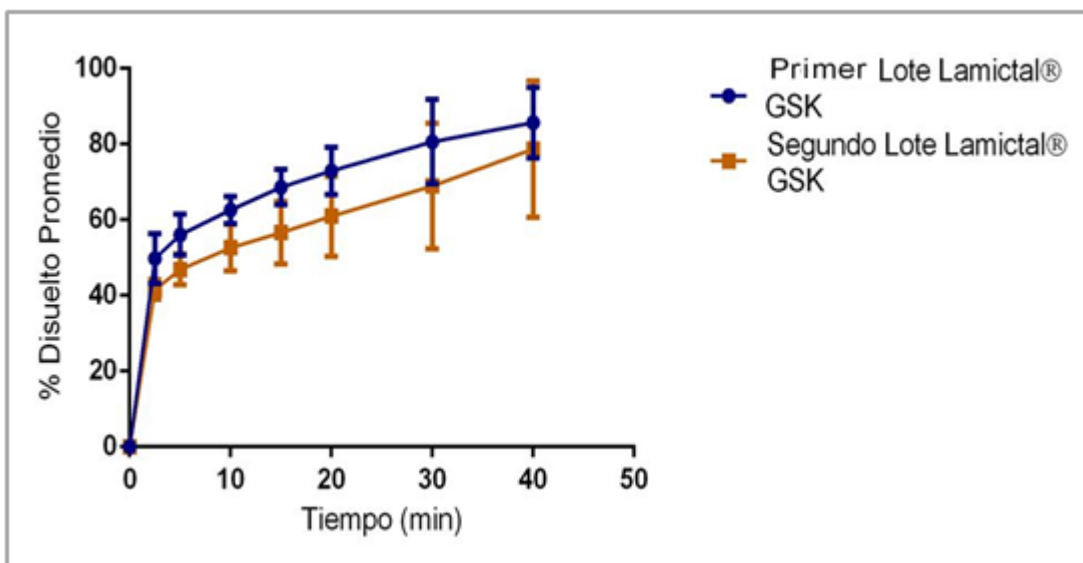


Figura 25. Comparación del Perfil de Disolución promedio entre los lotes de Lamictal® GSK. Los datos se expresan como la media \pm SD de 12 tabletas.

6.4.5 Evaluación de los Perfiles de Disolución por el Factor de Similitud (f_2)

En la Figura 26 se comparan gráficamente los perfiles de disolución promedio de las cuatro formulaciones analizadas en este estudio, donde se observa que las formulaciones de Kendrick y TEVA tienen un comportamiento y velocidad de disolución muy rápido en la fase ascendente y en ambos es muy parecida. Sin embargo, la formulación del innovador Lamictal® GSK y el genérico Solara muestran que sus disoluciones son lentas en comparación a los dos primeros, todas analizadas bajo las mismas condiciones experimentales.

La NOM 177-SSA1-2013 aprueba el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución y determinar la intercambiabilidad de las formulaciones genéricas con respecto al medicamento innovador. Los resultados obtenidos del valor de f_2 fueron de 31 para Kendrick, 59 para Solara y 33 para TEVA, siendo el medicamento genérico Solara quien cumple con $50 < f_2 < 100$, por lo tanto sus perfiles de disolución se consideran similares a la formulación de referencia Lamictal®.

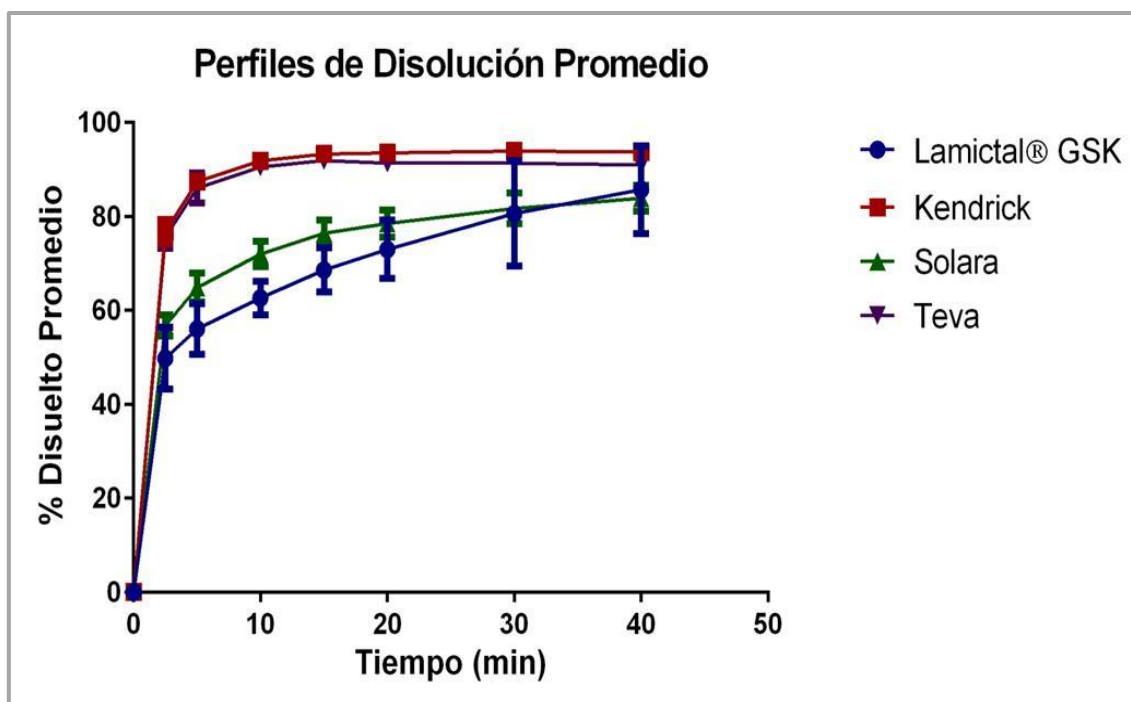


Figura 26. Comparación del Perfil de Disolución promedio de las 4 formulaciones. Los datos se expresan como la media \pm SD de 12 tabletas.

7 DISCUSIÓN

Una de las preocupaciones mundiales es garantizar el acceso de los medicamentos a la mayoría de la población, por lo que la elaboración de medicamentos “genéricos” cobra gran importancia en este contexto. Éstos deben demostrar su bioequivalencia con el comparador para poder asegurar su intercambio, y requieren para ello la realización de estudios en voluntarios sanos, lo que involucra un problema de tipo ético y un alto costo financiero asociado a ello. Estos costos se reflejan en el precio del medicamento, pues el paciente es quien finalmente los cubre.

El tratamiento de la epilepsia no es la excepción a esta problemática debido a los elevados costos de los medicamentos anticonvulsivos y que el uso de este tipo de medicamento por los pacientes epilépticos es crónico e incluso de por vida, lo cual repercute en la economía del paciente y del sector salud. Por lo que la entrada de los medicamentos genéricos supone una alternativa a este problema ya que la principal característica que se les atribuye son sus bajos costos en comparación con el medicamento de marca (innovador).

Un medicamento genérico es aquel que contiene el mismo principio activo que el producto original o innovador, en la misma dosis y que está destinado a la misma ruta de administración; un producto innovador, líder o de marca es aquel que se ha autorizado y comercializado en base a un informe completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad. Para los estudios comparativos, éste debería ser el producto de referencia.

Existe la opción de solicitar la bioexención realizando los estudios *in vitro*, proponiendo un camino más sencillo a la hora de efectuar los trámites de registros sanitarios, generando así una contribución en el campo regulatorio que garantice la seguridad, calidad y eficacia del medicamento a un costo menor.³⁹

En México, los productos genéricos deben cumplir con los criterios establecidos en la NOM 177-SSA1-2013 como las pruebas de disolución y de bioequivalencia para ser considerados medicamentos intercambiables, para garantizar de este modo la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos. Ya que especialmente si los anticonvulsivos genéricos no cumplen con estas pruebas, se observarían fallas terapéuticas que van desde la pérdida de control de las crisis epilépticas y/o un aumento en los efectos adversos.

Se sabe que si existe una disolución lenta, la concentración plasmática alcanzada será muy baja por lo que es posible que no se observe el efecto terapéutico. Sin embargo, si la disolución observada es muy rápida las concentraciones serán elevadas y en el caso de fármacos con ventana terapéutica estrecha, como es el caso de los anticonvulsivos, resultará en la presencia de toxicidad debida al medicamento. Por lo que el perfil de disolución ayuda a predecir el comportamiento del medicamento *in vivo*.⁴⁰

En el mundo, Lamictal® (Lamotrigina) está disponible comercialmente en 4 presentaciones como tableta convencional (Lamictal®), tableta dispersable (Lamictal® ODT), tableta masticable (Lamictal® CD) y tableta de liberación prolongada (Lamictal® XR) en las dosis desde 5, 25, 50, 100, 150 y 200 mg.⁴¹

Ante estas referencias y conociendo que en nuestro país se encuentran doce formulaciones que contienen Lamotrigina con autorización sanitaria ante la Secretaría de Salud para ser comercializadas⁴², en este estudio se planeó realizar el control de calidad como producto terminado y evaluar la prueba *in vitro* del perfil de disolución, en cuatro de estas formulaciones comerciales de tableta dispersable y/o masticable de Lamotrigina 100 mg, para mostrar la semejanza o no entre dichas formulaciones y si estas cumplen con lo establecido en la norma.

Dado que no se cuenta con una monografía en la farmacopea nacional de Lamotrigina publicada hasta el 2011 en la decima edición de la FEUM, se recurrió a la publicada en la USP 34-NF29, 2011. Las pruebas de apariencia, peso promedio, friabilidad, dureza, desintegración, valoración y uniformidad de contenido se consideraron como suficientes pruebas de control de calidad para el producto terminado.

Los resultados globales obtenidos de las pruebas realizadas para determinar el control de calidad de las tabletas estudiadas, nos indican que en cuanto a apariencia fueron uniformes entre las mismas tabletas de cada formulación, con la elegancia farmacéutica esperada. La evaluación del peso promedio todas se mantuvieron dentro del rango de variación permitido de 90-110%, cumpliendo satisfactoriamente con este parámetro. Con respecto a la pérdida de peso por abrasión o choque todas las formulaciones cumplen con el criterio farmacopéico, teniendo menos del 1% de friabilidad, por lo que se puede asumir que las tabletas resisten el desgaste por rozamiento durante la manipulación, el envasado y el transporte.

Los lotes de tabletas de las presentaciones de LTG mostraron tener una dureza variable, lo cual nos permite conocer la resistencia que tienen a la manipulación durante la línea de fabricación, además al ser tableta dispersable, este parámetro es importante ya que se relaciona con su capacidad de desintegración. La prueba de tiempo de desintegración fue muy rápido en todas y cada una de las presentaciones, los registros fueron de alrededor de los 30 seg como máximo, esta rapidez de desintegración coincide con el hecho de ser tabletas de tipo dispersable, siendo la desintegración del producto una etapa crucial para las formas de liberación inmediata ya que la velocidad de desintegración afecta la disolución y de manera subsecuente la eficacia del medicamento.

La valoración del principio activo fue realizada mediante HPLC con detección en la región ultravioleta a 210 nm, considerando las características fisicoquímicas del fármaco y el contenido del mismo en las tabletas. Para la cuantificación de LTG se empleó la técnica de comparación con un estándar. La valoración mostró que los lotes de Lamictal® GSK (medicamento innovador), Kendrick, Solara y TEVA cumplen con el criterio establecido ($107.53 \pm 7.73\%$, $105.2 \pm 2.68\%$, $101.1 \pm 2.90\%$ y $100.9 \pm 4.27\%$, respectivamente).

Considerando que todo medicamento genérico debe contener el mismo principio activo y la misma dosis que el medicamento innovador y/o de referencia y diferir en los excipientes, según la definición los resultados obtenidos sugieren que todos los productos genéricos evaluados cumple este precepto.

El lote examinado de cada formulación para determinar el contenido individual de principio activo expresado en porcentaje promedio fue de $95.50 \pm 2.84\%$ para Lamictal®, $92.95 \pm 5.54\%$ para Kendrick, $89.22 \pm 1.02\%$ para Solara y $92.48 \pm 1.91\%$ para TEVA, indicando que el contenido de LTG en las formulaciones se encuentra dentro del rango de 90-110% establecido por la farmacopea, excepto la formulación de Solara el cual se encuentra casi por debajo del límite inferior.

En el método cromatográfico utilizado se visualiza una señal con tiempo de retención de 1 min aprox. en todas las formulaciones pero con mayor intensidad en Lamictal® y TEVA (Figura 8), la cual es atribuida al ácido 2,3-diclorobenzoico reactivo de síntesis para la LTG y considerada como una sustancia relacionada. El resultado obtenido por tanto indica que ambas formulaciones no cumplen con las impurezas totales permitidas de acuerdo a la USP.

Para la comparación de los perfiles de disolución se siguieron las condiciones marcadas en la monografía de la USP para la prueba de desempeño, que coinciden con las recomendaciones de la FDA.⁴³ Siendo necesario validar el método analítico para la cuantificación de Lamotrigina a 267 nm, por el método de estándar adicionado dado que no se contaban con los placebos de los medicamentos, de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013.

Los resultados para la linealidad del sistema muestran que hay una relación lineal entre la concentración y la absorbancia medida, logrando un alto grado de concordancia entre las respuestas obtenidas ($r^2 > 0.99$) dentro del intervalo de concentración estudiado (5-50 $\mu\text{g/mL}$).

Además de ser lineal el sistema fue también preciso bajo las condiciones de operación establecidas en los niveles de concentración estudiados, de acuerdo a los criterios establecidos ($CV \leq 2\%$) a este parámetro, al obtener la dispersión de los valores del factor respuesta en todos los niveles de concentración mucho menores al marcado en el criterio de aceptación (Figura 10).

El método analítico aplicado para la cuantificación de Lamotrigina en cada formulación mostro ser lineal, con un alto grado de concordancia entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada de Lamotrigina ($r^2 > 0.99$) dentro del intervalo de concentraciones estudiadas (5-50 $\mu\text{g/mL}$). Fue exacto y preciso en el análisis intra-día e inter-día, estando dentro de los criterios establecidos ($CV \leq 3\%$) para estos parámetros, obteniendo porcentajes de recuperación cercanos al 100% en todos los casos. El método por tanto es de gran utilidad ya que puede ser reproducible para estudios de cualquier formulación de tabletas de 100 mg de LTG.

La selectividad de un método analítico empleado para estudios de disolución es de suma relevancia si no se cuenta con el placebo de la formulación a emplear, para este estudio donde se emplearían formulaciones de tres diferentes laboratorios, este parámetro analítico se torno critico, por lo cual se empleo la técnica de estándar adicionado para demostrar la no interferencia de excipientes en la cuantificación del fármaco de interés. Al comparar los espectrogramas de una solución de estándar de Lamotrigina, una solución de Lamotrigina contenida en cada una de las formulaciones y una solución de una mezcla de Lamotrigina estándar más Lamotrigina contenida en cada formulación, todas a una concentración de 50 $\mu\text{g/mL}$, se observó que no existe para ninguna de las formulaciones estudiadas interferencia de excipientes al no haber diferencias de absorptividad y/o cambios en la forma del espectrograma de las soluciones de Lamotrigina provenientes de las formulaciones y de las mezclas de formulación más estándar con respecto al espectrograma de una solución estándar de Lamotrigina (Figura 14).

La estabilidad del fármaco en solución se llevó a cabo tras la preparación de una solución a una concentración de 50 µg/mL de LTG que se mantuvo bajo dos condiciones: a temperatura ambiente y en refrigeración, se analizó a las 0, 4, 24 y 96 horas demostrando estabilidad (Figura 12 y 13), por lo tanto, las muestras se pueden analizar hasta 96 horas después de ser tomadas en la prueba de disolución.

Debido a que las muestras que eran obtenidas del perfil de disolución eran filtradas antes de su análisis se valoró la influencia del filtro, la cual tuvo una variación mayor al 2% permitido en los casos de Kendrick y TEVA (Tabla 21), pero este resultado no afectó de manera significativa la cuantificación de LTG en el perfil de disolución.

Como parte del desarrollo de la metodología del perfil de disolución, una vez validado el método analítico para la cuantificación de Lamotrigina se llevó a cabo un piloto para determinar los tiempos de muestreo que permitieran observar la fase ascendente, el punto de inflexión y la fase de meseta del perfil de disolución (datos no mostrados). De acuerdo a este piloto se estableció finalmente que los tiempos de muestreo para realizar los perfiles de disolución serían: 2.5, 5, 10, 15, 20, 30 y 40 min.

A pesar de que en uniformidad de contenido la presentación de Solara no estuviera dentro del criterio farmacopéico y que tanto Lamictal® como TEVA excedieran el porcentaje de impurezas permitido, se evaluaron los perfiles de disolución para todos los productos de este estudio.

La Tabla 27 engloba los datos obtenidos del promedio de los perfiles de disolución de los diferentes lotes analizados, para evaluar la prueba de desempeño indicada en la monografía correspondiente a tabletas de Lamotrigina de la USP, la cual como tolerancia indica que, no menos del 80% disuelto de la cantidad declara del fármaco debe disolverse en 30 min.

Las formulaciones de Kendrick y TEVA a los 30 minutos alcanzan más del 90% de fármaco disuelto, mostrando una disolución muy rápida ya que a los 10 min alcanzan la meseta, por otro lado la presentación de Solara a los 30 min alcanza el 80% de fármaco disuelto manifestando una disolución lenta comparada con Kendrick y TEVA. Con respecto al medicamento innovador Lamictal® GSK a los 30 min apenas alcanza el 80% cumpliendo con la prueba de desempeño, no así el segundo lote analizado de este medicamento.

Los perfiles de disolución promedio obtenidos a partir del porcentaje disuelto de 12 tabletas con respecto a los tiempos de muestreo estipulados para cada uno de los lotes analizados de medicamentos se presentan en las Figuras 16, 18, 20 y 22.

En las figuras mencionadas anteriormente, los perfiles promedio de disolución en las formulaciones evaluadas presentan un comportamiento similar (una fase ascendente y una meseta), no obstante con diferencia en el porcentaje disuelto, donde puede observarse que ninguna formulación alcanzó el 100 % disuelto en los 40 minutos que duró la prueba, alcanzando el máximo disuelto la formulación de Kendrick (cerca del 90% disuelto) y el menor la formulación de Lamictal® (alrededor del 80%), aun cuando en la prueba de uniformidad de contenido, se encontró que el contenido de LTG está entre el 92.95 y 95.5 por ciento, respectivamente.

El porcentaje del coeficiente de variación encontrado en cada punto determinado del porcentaje disuelto del fármaco es muy homogéneo en los lotes correspondientes a los medicamentos genéricos de Kendrick, Solara y TEVA, lo que indica que la formulación está controlada desde el proceso de fabricación hasta el perfil de disolución. Contrario a lo que se esperaba el perfil de disolución del medicamento innovador Lamictal® de GlaxoSmithKline tuvo mayor variabilidad en los datos obtenidos de las 12 tabletas, incluso los puntos correspondiente a 30 y 40 min de acuerdo a la norma no entrarían dentro de la especificación, por tener coeficientes mayores al 10% (números en rojo) (Tabla 28), sugiriendo que si bien la formulación de Lamotrigina (tipo, cantidad y/o proporción de aditivos) fabricada por los laboratorios GlaxoSmithKline (GSK) es constante para cada lote analizado,

el control del proceso de fabricación pudiera no estar controlado adecuadamente y repercutir por tanto en la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica evidenciándose por la alta dispersión del porcentaje disuelto encontrado en la determinación de los perfiles de disolución o bien algún parámetro crítico (velocidad, temperatura y/o lugar de toma de muestra) durante el proceso de la realización de la disolución pudo no estar controlado adecuadamente.

Para descartar una u otra situación mencionada, nuevamente se realizó el perfil de disolución de 6 tabletas más de ese lote analizado, pero la variabilidad de los datos del porcentaje disuelto persistió con la misma tendencia en los 2 últimos puntos (datos no mostrados).

Siendo estrictos con lo establecido en la norma este lote del medicamento innovador no podría ser utilizado para comparar los perfiles de disolución por f_2 , por lo que se recurrió a analizar un nuevo lote del medicamento Lamictal® GSK (Lote 1317600055, Cad. MAR16). En la Figura 24 se presenta el promedio del porcentaje disuelto en cada punto de muestreo de 12 tabletas analizadas. Como se observa la variabilidad de los datos del perfil de disolución fue incluso mayor a la que se tenía del primer lote de este medicamento (Tabla 28). No obstante, al realizar la comparación entre ambos lotes de Lamictal® GSK no se consideran diferentes ya que las desviaciones estándar en cada punto se traslapan (Figura 25), por lo que se concluye que la variabilidad es atribuida a la propia formulación y proceso de fabricación del fármaco, y persiste entre lote y lote.

La Figura 26 representa gráficamente el comportamiento de las 4 formulaciones y claramente se observa que el comportamiento de Lamictal® GSK es muy diferente a las presentaciones de Kendrick y TEVA, y similar a Solara. Para confirmar esta apreciación se realizó el cálculo del factor de similitud como lo establece la norma oficial mexicana, cuyos valores arrojados muestran que la presentación de Solara ($f_2=59$) es considerada similar al medicamento de referencia Lamictal® GSK, mientras que Kendrick ($f_2=31$) y TEVA ($f_2=33$) no.

Las diferencias encontradas entre las formulaciones pudieran deberse a la tecnología farmacéutica, es decir, los excipientes que contienen son distintos así como sus procesos de manufactura, lo cual puede provocar diferencias en la liberación del principio activo y por tanto de su biodisponibilidad. La fabricación de medicamentos exige disponer de principios activos de calidad contrastada que respondan a las exigencias recogidas en las Farmacopeas o en otras disposiciones oficiales en materia de medicamentos, cuando ello sea necesario.

Cabe destacar que la actividad biológica de un fármaco está condicionada, principalmente, por dos factores: la estructura química, que determina la actividad intrínseca o potencia y la capacidad para alcanzar el lugar de acción, descrita por su perfil farmacocinético.

El producto innovador Lamictal® de GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S. A. manufacturado en Polonia, incluido en este estudio, abre un abanico de posibilidades de mejora para el uso racional de medicamentos que contienen Lamotrigina. Haciendo una revisión de artículos donde realizaran perfil de disolución bajo las mismas condiciones experimentales que en nuestro estudio, discrepan mucho con estos resultados. Donde al evaluar la misma presentación de Lamictal® Lamotrigina 100 mg el porcentaje de disolución es de más del 80% antes de los 10 min mostrando un comportamiento completamente distinto al aquí observado, profundizando un poco en averiguar dónde y quién manufacturaba el medicamento que se ocupó, en uno de ellos se encontró que utilizaron una formulación fabricada en Inglaterra por Glaxo Wellcome Operations, Hertfordshire, UK.^{18,21,44} Además que existe también una tercera farmacéutica en USA de GlaxoSmithKline que manufactura estas tabletas por DSM Pharmaceuticals. Inc., Greenville, NC. Lo anterior puede sugerir que la discrepancia de nuestros resultados con otros estudios publicados, pudiera ser el lugar de fabricación del medicamento y no al proceso y/o formulación del medicamento.

Por lo cual sería interesante aunar más al respecto evaluando las posibles diferencias entre la misma presentación de Lamictal® pero manufacturada por diferentes países de la misma farmacéutica de GSK.

8 CONCLUSIONES

- Las formulaciones de Lamictal® GSK, Kendrick, Solara y TEVA cumplieron los criterios de calidad como producto terminado.
- El método analítico por espectrofotometría de UV a 267 nm utilizado para la cuantificación de Lamotrigina es válido para el perfil de disolución al cumplir con las especificaciones de la NOM 177-SSA1-2013.
- El perfil de disolución de la formulación de Solara de acuerdo al factor de similitud resultó ser equivalente al producto innovador Lamictal® GSK.
- Los perfiles de disolución de las formulaciones de Kendrick y TEVA mostraron ser más rápidos y por lo tanto, inequivalentes con respecto al innovador Lamictal® GSK.
- La variabilidad mostrada en el perfil de disolución del medicamento innovador Lamictal® GSK fue mayor comparada con los medicamentos Genéricos Kendrick, Solara y TEVA.
- Los medicamentos Genéricos de Kendrick, Solara y TEVA tienen mayor control de calidad en sus procesos de disolución.

9 REFERENCIAS

1. Armijo, J. A., Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. In *Farmacología Humana*, 3ra. ed.; Flórez, J., Ed. MASSON, S. A.: Barcelona, España, 1997.
2. Bell, G. S.; Sander, J. W., The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure : The Journal of the British Epilepsy Association* **2001**, *10* (4), 306-14; quiz 315-6.
3. Burneo, J. G.; Tellez-Zenteno, J.; Wiebe, S., Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* **2005**, *66* (1-3), 63-74.
4. Principales causas de mortalidad en edad preescolar (de 1 a 4 años). Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS): Secretaría de Salud Federal, México, 2008.
5. McNamara, J. O., Farmacoterapia de las Epilepsias. In *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 11a. ed.; Laurence L. Bruton, J. S. L., Keith L. Parker Ed. Mc Graw Hill.
6. Wallace, S. J., Newer antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Brain & Development* **2001**, *23* (5), 277-83.
7. Loscher, W.; Schmidt, D., New Horizons in the development of antiepileptic drugs: Innovative strategies. *Epilepsy Res* **2006**, *69* (3), 183-272.
8. Kwan, P.; Brodie, M. J., Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine* **2000**, *342* (5), 314-9.
9. Pascuzzo-Lima, C., Antiepilépticos. In *Farmacología Básica*, 2008.
10. Shorvon, S.; Stefan, H., Overview of the safety of newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* **1997**, *38 Suppl 1*, S45-51.
11. Brunetto Mdel, R.; Contreras, Y.; Delgado, Y.; Gallignani, M.; Estela, J. M.; Martin, V. C., Development and validation of a rapid column-switching high-performance liquid chromatographic method for the determination of Lamotrigine in human serum. *Journal of Chromatographic Science* **2009**, *47* (6), 478-84.
12. Jefferson, J. W., Lamotrigine in psychiatry: pharmacology and therapeutics. *CNS Spectrums* **2005**, *10* (3), 224-32.

13. French, J. A.; Kanner, A. M.; Bautista, J.; Abou-Khalil, B.; Browne, T.; Harden, C. L.; Theodore, W. H.; Bazil, C.; Stern, J.; Schachter, S. C.; Bergen, D.; Hirtz, D.; Montouris, G. D.; Nespeca, M.; Gidal, B.; Marks, W. J., Jr.; Turk, W. R.; Fischer, J. H.; Bourgeois, B.; Wilner, A.; Faught, R. E., Jr.; Sachdeo, R. C.; Beydoun, A.; Glauser, T. A.; Therapeutics; Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of, N.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of, N.; American Epilepsy, S., Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* **2004**, *62* (8), 1261-73.
14. Rowan, A. J.; Ramsay, R. E.; Collins, J. F.; Pryor, F.; Boardman, K. D.; Uthman, B. M.; Spitz, M.; Frederick, T.; Towne, A.; Carter, G. S.; Marks, W.; Felicetta, J.; Tomyanovich, M. L.; Group, V. A. C. S., New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* **2005**, *64* (11), 1868-73.
15. Marson, A. G.; Al-Kharusi, A. M.; Alwaidh, M.; Appleton, R.; Baker, G. A.; Chadwick, D. W.; Cramp, C.; Cockerell, O. C.; Cooper, P. N.; Doughty, J.; Eaton, B.; Gamble, C.; Goulding, P. J.; Howell, S. J.; Hughes, A.; Jackson, M.; Jacoby, A.; Kellett, M.; Lawson, G. R.; Leach, J. P.; Nicolaides, P.; Roberts, R.; Shackley, P.; Shen, J.; Smith, D. F.; Smith, P. E.; Smith, C. T.; Vanoli, A.; Williamson, P. R.; group, S. S., The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* **2007**, *369* (9566), 1016-26.
16. *The Merck Index*. 13va. ed.; Whitehouse Statiton, NJ, USA, 2001.
17. Shaw, S. J.; Hartman, A. L., The Controversy over Generic Antiepileptic Drugs. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. **2010**, *15* (2), 81-93.
18. Magda Targa Martins, C. S. P., Martin Steppe, Development of a dissolution test for lamotrigine in tablet form using an ultraviolet method. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2010**, *46* (n. 2, abr./jun).
19. Venkat B.Yadav, A. V. Y., Enhancement of solubility and dissolution rate of BCS class II pharmaceuticals by nonaqueous granulation technique. *International Journal of Pharma Research and Development* **2008**.

20. Therapeutic System Research Laboratories.
<http://www.tsrlinc.com/resources/services/>.
21. Lalic, M.; Pilipovic, A.; Golocorbin-Kon, S.; Gebauer-Bukurov, K.; Bozic, K.; Mikov, M.; Cvejic, J., Comparison of dissolution profiles and serum concentrations of two lamotrigine tablet formulations. *Drugs in R&D* **2011**, *11* (1), 53-60.
22. Dreifuss, F. E., Lamotrigine in Childhood Epilepsies. *Seminars in Pediatric Neurology* **1997**, *4* (No.1 (March)), 19-23.
23. Stefani, A.; Spadoni, F.; Siniscalchi, A.; Bernardi, G., Lamotrigine inhibits Ca²⁺ currents in cortical neurons: functional implications. *European Journal of Pharmacology* **1996**, *307* (1), 113-6.
24. Sharma, C.; Dubey, R.; Kumar, H.; Saha, N., Food reduces the bioavailability of lamotrigine. *The Indian Journal of Medical Research* **2005**, *121* (5), 659-64.
25. Garnett, W. R., Lamotrigine: pharmacokinetics. *Journal of Child Neurology* **1997**, *12* Suppl 1, S10-5.
26. Patsalos, P. N., Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* **2005**, *46* Suppl 9, 140-8.
27. Murphy, J., *Clinical Pharmacokinetics*. 2da. ed.
28. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Secretaria de Salud: México, DF., 2013.
29. Castañeda-Hernández, G., Cruz-Antonio, L., Differences in the Dissolution Profile, Suggesting a Lower Oral Bioavailability, of a Novel Formulation of Oxcarbazepine (Actinium®) Compared with the Innovator Product (Trileptal®). *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. **2006**, *49*, 83-85.

30. Meyer, M. C.; Straughn, A. B.; Jarvi, E. J.; Wood, G. C.; Pelsor, F. R.; Shah, V. P., The bioinequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharmaceutical Research* **1992**, 9 (12), 1612-6.
31. Desmarais, J. E.; Beauclair, L.; Margolese, H. C., Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neuroscience & Therapeutics* **2011**, 17 (6), 750-60.
32. LeLorier, J.; Duh, M. S.; Paradis, P. E.; Lefebvre, P.; Weiner, J.; Manjunath, R.; Sheehy, O., Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* **2008**, 70 (22 Pt 2), 2179-86.
33. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*. 9na. ed.; Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos 2010.
34. P. Ashish , M. S. H., J.K.Pathan, S. Shruti, A Review- Formulation of Mouth Dissolving tablet. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Science* **2011**, 1(1), 1-8.
35. Eurachem The Fitness for Purpose of Analytical Methods. A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics. <http://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/valid.pdf>.
36. Guidance for Industry; Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. **1997**.
37. Guía para la industria: Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas. *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. **2000**.
38. Amidon, G. L.; Lennernas, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R., A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharmaceutical Research* **1995**, 12 (3), 413-20.
39. Y. Baena, L. F. P. D. L., Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutica como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo*. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 2008, 37, 18-32.
40. Shah, H. J.; Subbaiah, G.; Patel, D. M.; Patel, C. N., *In vitro-in vivo* correlation of modified release dosage form of lamotrigine. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* **2009**, 30 (9), 524-31.

41. Food and Drug Administration (FDA), U.S. <http://www.fda.gov>.
42. Salud, S. d. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitario (COFEPRIS). <http://www.cofepris.gob.mx/>.
43. Dissolution Methods: Lamotrigine, U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>.
44. Pattana Sripalakit, A. S., Ratchanok Kandee, Development and Validation of a HPLC Method for a Dissolution Test of Lamotrigine Tablets and its Application to Drug Quality Control Studies. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* **2008**, *31*, 926-939.