

ARTICULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

# Comparación de los perfiles de disolución de comprimidos de Lamotrigina de 100mg comercializados en Paraguay

## *Comparison of the dissolution profiles of tablets of Lamotrigine 100mg traded in Paraguay*

Frete S<sup>1</sup>, Vázquez M<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar los perfiles de disolución de comprimidos de Lamotrigina 100mg (Test) con la Referencia (Lamictal®) comercializados en Paraguay.

**Material y Métodos:** Se utilizaron comprimidos de Lamotrigina de 100mg comercializados en Paraguay. Se determinaron los perfiles de disolución de los productos Test y Referencia, en los tres medios de disolución recomendados (pHs 1,2 ; 4,5 y 6,8). El método analítico se basó en HPLC con detector PDA a 277nm, usando una Phenomenex Luna C<sub>18</sub> a 40°C, con fase móvil de buffer fosfato de sodio 0.05M pH4.0-acetonitrilo (80:20), flujo de 1.3mL/min y tiempo de retención de 5 min.

**Resultados:** Los perfiles de disolución del producto Test de Lamotrigina 100mg, fueron similares en los diferentes pHs al producto de Referencia, liberando más del 85% a los 15 minutos en los 3 medios de disolución, no siendo necesaria la comparación con el factor  $f_2$ .

**Conclusión:** Los perfiles de disolución de los comprimidos de Lamotrigina de 100mg Test muestran un comportamiento *in vitro* semejante al producto de Referencia, lo que sugiere que su comportamiento *in vivo* podría ser también semejante.

**Palabras claves:** Lamotrigina, ensayos de disolución *in vitro*, factor de similitud  $f_2$ .

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the dissolution profiles of Lamotrigine tablets of 100 mg (Test) and Reference (Lamictal®) marketed in Paraguay.

**Material and Methods:** Tablets of Lamotrigine 100 mg marketed in Paraguay were used. Dissolution profiles of the Test and Reference products were determined in the three recommended dissolution media (pH 1.2; 4.5 and 6.8). The HPLC method used consisted of a Phenomenex Luna C18 column, with mobile phase of 0.05M sodium phosphate buffer pH4.0-acetonitrile (80:20), flow rate of 1.3mL / min and retention time of 5 min. The column compartment was kept at 40°C, and the wavelength detection was 277 nm.

**Results:** The dissolution profiles of the Test product of Lamotrigine 100mg, showed similar behavior to the Reference product at the three different pHs, releasing more than 85% in 15 minutes in the three media dissolution. No calculation using the similarity factor  $f_2$  was needed.

**Conclusion:** Dissolution profiles of the two formulations of Lamotrigine 100mg were similar in the different pH dissolution media, thus a similar *in vivo* behavior could be expected.

**Keywords:** Lamotrigine, *in vitro* dissolution tests, similarity factor  $f_2$ .

Recibido el 14 de setiembre de 2016, aceptado para publicación el 13 de octubre de 2016

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Asunción (UNA), Paraguay.

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República, Uruguay.

## INTRODUCCIÓN

La Lamotrigina fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>(1)</sup> en 1994 (ver figura 1) y corresponde a la clase II según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)<sup>(2,3)</sup>.

Los primeros estudios de Lamotrigina (LMT) en pacientes con epilepsia indicaron, aparte de reducciones de la frecuencia de la crisis convulsiva, una mejoría aparentemente independiente de las evaluaciones del bienestar psicológico (felicidad y sensación de control interior) y del estado de ánimo en pacientes. Existen estudios que han examinado su uso como tratamiento de mantenimiento para la prevención de episodios afectivos y otros, así como el tratamiento a corto plazo para episodios afectivos existentes<sup>(4-6)</sup>.

La disolución de un fármaco es prerequisite para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral. La liberación *in vitro* de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación. Los perfiles de disolución *in vitro* son útiles cuando la disolución es el paso limitante de la absorción, además permiten establecer especificaciones de disolución, control de calidad y si se encuentra bien documentada la correlación *in vitro-in vivo*, permiten predecir el comportamiento *in vivo* a través del modelo encontrado por el perfil *in vitro*, además de poder ser un sustituto de un estudio de BE (bioequivalencia) y por consiguiente, solicitar la bioexención<sup>(7)</sup>.

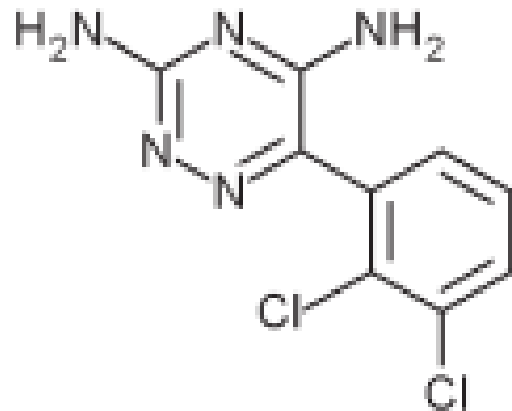
La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha dado un fuerte respaldo a la bioexención, siguiendo ciertas pautas que han sido compiladas en el informe N°40 del año 2006<sup>(8)</sup> y en el informe N°49 del año 2015<sup>(9)</sup>. De igual forma, especifican que si el producto se disuelve más del 85% en menos de 15 minutos, no es necesario calcular el valor de  $f_2$ <sub>(10-12)</sub>.

Los sistemas de salud tienden a favorecer el uso de diversas marcas comerciales de medicamentos con el fin de reducir o no los costos médicos, a pesar de eso, existe un gran número de posibles desventajas que conllevan el uso de estos medicamentos, incluso el de un elevado costo económico para la población con crisis convulsivas cuando son utilizados los productos innovadores o las referencias

de estos productos<sup>(13)</sup>.

Debido a la naturaleza crítica de todo lo expuesto, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción *in vivo*, siempre y cuando se puedan establecer las correlaciones requeridas, lo cual motivó el estudio de los perfiles de disolución de diferentes marcas comerciales de comprimidos de LMT de 100mg comercializadas en Paraguay comparándolas con la Referencia (Lamictal®). Grandes diferencias entre las distintas marcas de LMT podrían causar recaídas en pacientes con crisis o reacciones tóxicas.

**Figura 1.** Estructura química de Lamotrigina



## MATERIALES Y METODOS

Se compararon los perfiles de disolución *in vitro* entre un medicamento de liberación inmediata que contiene 100mg de LMT, comercializado en Paraguay y la LMT de Referencia (Lamictal® 100mg), también de liberación inmediata. Se utilizó un estándar secundario de LMT Lote: 805414.

*Descripción del ensayo de disolución.* Se siguieron las recomendaciones de la OMS, para los tres medios de disolución.

*Equipo de disolución.* Aparato II, USP (paleta), marca Erweka® DT 700, para 8 vasos de disolución. Velocidad de giro: 50 rpm. Volumen: 900mL en cada vaso de disolución. Medios de disolución (pH 1,2 HCl/KCl; pH 4,5 buffer acetato y pH 6,8 buffer fosfato), mantenidos a 37 ±0.5°C.

*Equipo para dosificación de muestras.* El sistema consiste en un HPLC Waters® con detector PDA

2998 a 20µL con auto inyector, usando una columna Phenomenex Luna C<sub>18</sub> (5 µm,150 x4,60 mm). Condiciones cromatográficas: elución isocrática con fase móvil correspondiente a una mezcla de buffer fosfato de sodio 0,05M pH4,0 ± 0,5-acetonitrilo (80:20); flujo: 1,3mL/min, tiempo de retención de LMT: 5 min; longitud de onda: 277nm y temperatura del horno de la columna: 40°C.

*Preparación del estándar:* Las soluciones estándar fueron preparadas en 5 niveles de concentración, por duplicado para cada nivel en un rango de 0.0036mg/mL a 0.0164mg/mL, utilizando un estándar secundario de LMT en los tres medios de disolución, diluyendo en matraces volumétricos apropiados.

*Perfiles de disolución y preparación de la muestra:* Se realizaron con 12 comprimidos para cada medio de disolución. Las muestras fueron retiradas a los 5, 10, 15, 20,30 y 40 minutos. Se tomaron 2mL de las alícuotas de LMT de 100mg y se llevaron a volumen con fase móvil en un matraz aforado de 10mL. Las muestras fueron tomadas sin reposición de los medios de disolución. Las muestras Test y Referencia fueron filtrados a través de filtros 0.45 µm PTFE.

*Método estadístico:* La ecuación de la recta es estimada usando el análisis de la regresión lineal (y=ax+b) y el coeficiente de correlación.

El procesamiento estadístico de la información se realizó utilizando planilla electrónica Microsoft® Office Excel, mediante la obtención de valores medios, desviaciones estándar, coeficientes de variación de los datos obtenidos.

Para analizar los productos Test y la Referencia, se contrasta la cinética de los perfiles de disolución

utilizando un modelo simple de acercamiento dependiente, el factor de similitud ( $f_2$ )<sup>(14,15,16)</sup>.

$$f_2 = 50 \log \left( \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_1^n (Rt - Tt)^2}{n}}} \right)$$

## RESULTADOS

La desintegración de los comprimidos podría tener directa relación con la disolución y posteriormente, con la biodisponibilidad del principio activo. Cuando más rápido se desintegra el comprimido, más rápido será la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica sólida, lo cual afecta la disolución y después la eficacia terapéutica.

La desintegración se realizó según la USP, en la cual, todas las marcas comerciales ensayadas se desintegraron en menos de 5 minutos (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Desintegración de comprimidos Lamotrigina de 100mg**

Tiempo de desintegración en segundos	
RF	MF
22seg	35seg

La curva de calibración tiene una correlación de  $r^2 = 0.9970$ , siendo lineal en el rango establecido.

En la **Tabla 2** se presenta el porcentaje de LMT liberado desde los comprimidos Test y Referencia en estudio, como porcentaje sobre lo declarado a los diferentes pHs.

**Tabla 2. Perfiles de disolución de Lamotrigina de 100mg**

TIEMPO	pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8		MF
	RF	MF	RF	MF	RF	MF	
5	77,0%	71,5%	85,0%	84,5%	85,0%	86,0%	
10	79,0%	89,1%	102,2%	101,0%	102,8%	86,0%	
15	94,5%	94,5%	104,3%	103,8%	103,0%	87,0%	
20	101,2%	100,1%	104,5%	104,3%	106,8%	89,1%	
30	102,0%	100,5%	105,3%	105,7%	107,0%	89,3%	
40	102,0%	100,9%	105,5%	107,8%	107,7%	90,0%	

Las figuras 2, 3 y 4 muestran los perfiles de disolución de las dos marcas comerciales de medicamentos que contienen LMT a pH 1,2; 4,5 y 6,8

respectivamente. Como se puede observar se libera aproximadamente más del 85% de LMT a los 15 minutos.

Figura 2. Comparación de perfiles de disolución promedio en medio pH 1,2

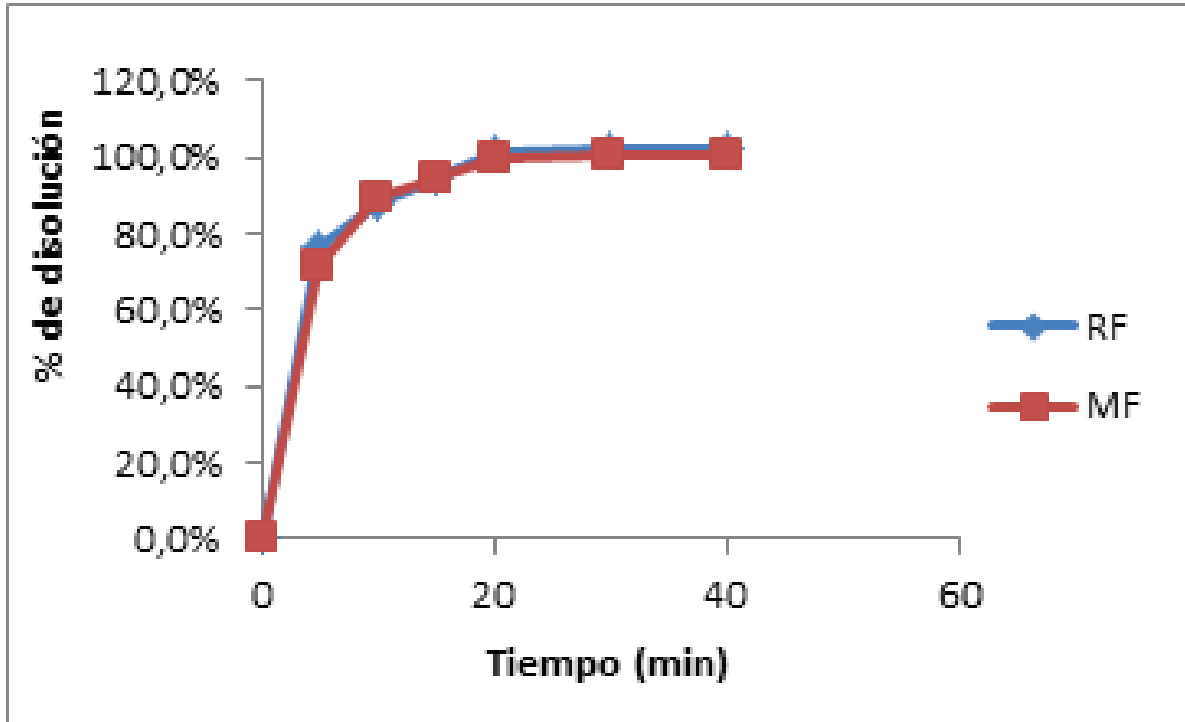


Figura 3. Comparación de perfiles de disolución promedio en medio pH 4,5

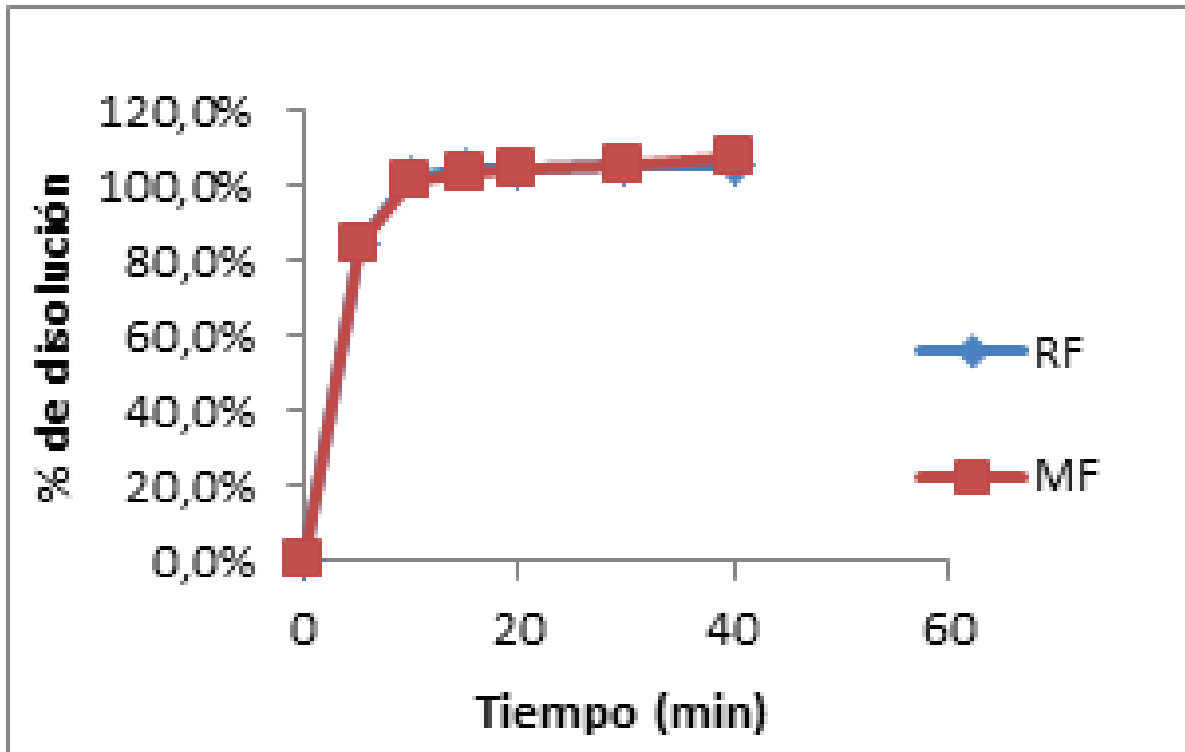
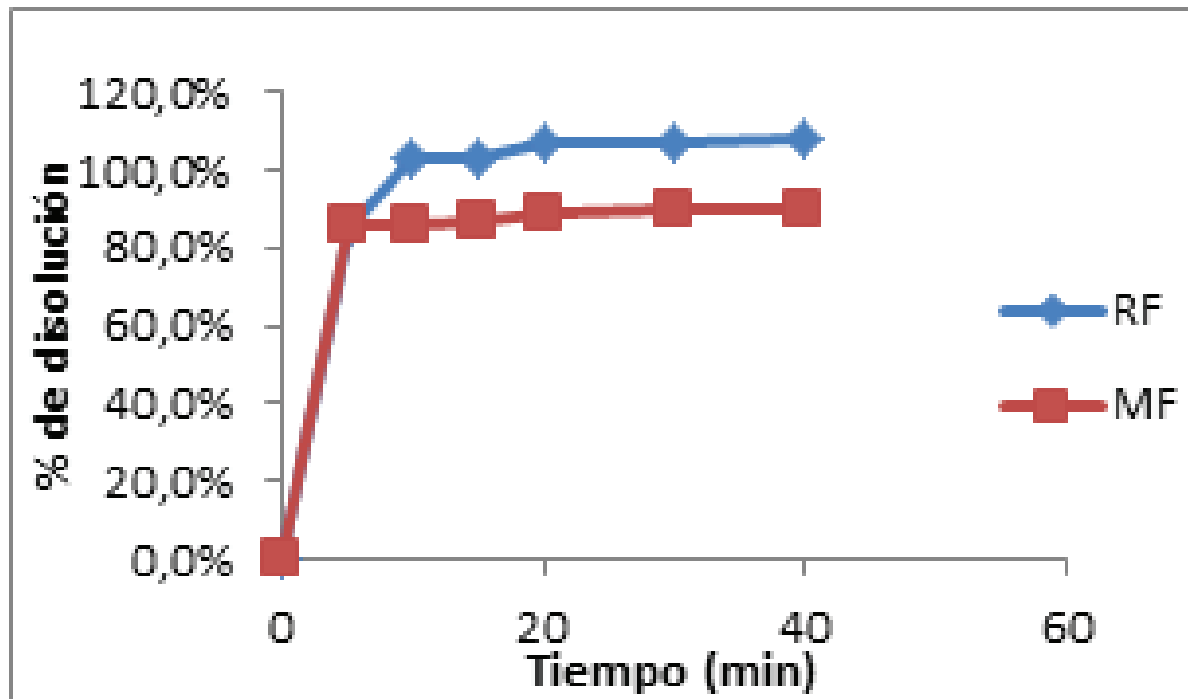


Figura 4. Comparación de perfiles de disolución promedio en medio pH 6,8



## DISCUSIÓN Y CONCLUSION

Los datos obtenidos de los estudios de disolución mostraron comportamiento similar de ambas marcas a los distintos pHs. Es importante resaltar, que cuando el principio activo contenido tanto en el producto farmacéutico Test como en el producto de Referencia, se disuelven en un porcentaje del 85% o más de la cantidad declarada del fármaco a los 15 minutos o menos, utilizando los 3 medios de disolución recomendados, no es necesario la comparación de perfiles con el factor de similitud  $f_2$ , pero ello no le exime de presentar los perfiles de disolución de los productos Test y la Referencia de los productos ensayados.

Podemos resaltar que la mayor diferencia entre las marcas se presentó a pH 6,8. Es posible que esta diferencia no impacte en la respuesta clínica, ya que es poco probable alcanzar este pH a nivel gástrico, aun cuando el paciente estuviera medicado con inhibidores de la secreción ácida. Además las rápidas disoluciones que se observan a pH gástrico y duodenal harían improbable que se requiera más trayecto por el tubo digestivo para completar

la disolución de LMT y quedar disponible para su consiguiente absorción.

La LMT corresponde a la clase II según el BSC<sup>(2,3)</sup> y su velocidad de disolución es el paso limitante para la absorción y la biodisponibilidad de esta droga, por lo tanto se esperaría una correlación importante entre las pruebas *in vitro* e *in vivo*.

El estudio de la cinética de disolución de LMT se convierte en el ensayo *in vitro* de elección para poder emitir un juicio sobre el comportamiento que podría tener el medicamento *in vivo*. Si bien la LMT no se encuentra en la lista de medicamentos bioequivalentes, los datos que estos estudios podrían aportar, serían de relevancia en la elección de una marca comercial u otra, al igual que los datos aportados por el estudio realizado con comprimidos de LMT de 25mg, el cual actualmente se encuentra en revisión<sup>(17)</sup>.

## CONFLICTOS DE INTERES

Las autoras declaramos la inexistencia de conflictos de intereses.

## AGRADECIMIENTOS

A los estudiantes del 9° Nivel (Cátedra de Biofarmacia 2015), destacándose la dedicación y el trabajo en equipo interdisciplinario realizado durante la ejecución del mismo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [www.registrarcorp.com/fda-drugs](http://www.registrarcorp.com/fda-drugs)
2. Mohan A, Gundamaraju R. *In vitro and in vivo evaluation of fast-dissolving tablets containing solid dispersion of lamotrigine. Int J Pharm Invest* 2015; 5:57-64.
3. Ramírez E, Laosa O, Guerra P, Duque B, Mosquera B, Borobia A, et al. *Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the Biopharmaceutic Classification System. Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(5): 694-702.
4. Smith D, Chadwick D, Baker G, Davis G, Dewey M. *Seizure severity and the quality of life. Epilepsia*. 1993; 34 Suppl 5:531-5.
5. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. *Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. Epilepsia*. 1993; 34:312-22.
6. Jacoby A, Baker G, Bryant-Comstock L, Philips S, and Bamford, C. *Lamotrigine add-on therapy is associated with improvement in mood in patients with severe epilepsy. Epilepsia*. 1996; 37 Suppl 5:202.
7. Amidon GL, Lenemas H, Shah VP, Crison JR. *A theoretical basis for a biopharmaceutics drugs classification: the correlation of in vitro product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res*. 1995; 12:413-420.
8. *Fortieth Report of the World Health Organization. Technical Report series No 937, Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guideline on registration requirements to establish interchangeability. Geneva, 2006; 347-90.*
9. *Forty-ninth Report of the World Health Organization. Technical Report series No 992, Annex 8: Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) product. Geneva, 2015; 188-89.*
10. *World Health Organization. Guideline on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product (FPP): Quality part. 2010. [http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/Generic-Guideline-Quality\\_QAS10-373\\_17082010.pdf](http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/Generic-Guideline-Quality_QAS10-373_17082010.pdf). Acceso 07 Jul 2016.*
11. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. *Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms. Pharm Res* 1998; 15: 11-22.
12. *Guidance for Industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 1997.*
13. Girolineto BMP, Alexandre VJ, Queiroz RHC, Feletti F, Sakamoto AC, Pereira LR. *Intercambiabilidad entre equivalentes terapéuticos de lamotrigina en pacientes con epilepsia refractaria: riesgos y beneficios. Rev Neurol* 2010; 52(6): 330-336.
14. Shah VP, Tsong Y, Sathé P, Liu P. *In vitro dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor, f2. Pharm. Res.* 198; 15:889-896.
15. Ju-Yu Hsu, Mei-Yu Hsu, Chi-Chow Liao, Hsing-chu-Hsu. *On the characteristics of the FDA's similarity factor for comparison of drug dissolution. J Food Drug Annal.* 1998; 6(3):553-558.
16. Moore JW, flanner HH. *Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. Pharm Tech.* 1996; 20(6): 64-74.
17. Fretes S, Vázquez M, Lugo G. *Evaluación comparativa entre los perfiles de disolución de comprimidos similares de Lamotrigina de 25mg y el fármaco innovador, comercializados en Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2016; 14(2).