



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD
FARMACÉUTICA DE TABLETAS GENÉRICAS
ANTICONVULSIVANTES DE CARBAMAZEPINA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

**IRMA ANGELICA HERNÁNDEZ
FAJARDO**

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. LETICIA CRUZ ANTONIO**

**ASESOR DE TESIS:
M. en F. Ma. DE LOURDES CERVANTES
MARTÍNEZ**



MÉXICO, D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A la Dra. Leticia Cruz Antonio, por la orientación y supervisión continua que me brindó para la realización de esta tesis, pero sobre todo por la confianza y motivación que me permitieron aprender mucho más de lo estudiado en el proyecto.

A la M. en F. Ma. De Lourdes Cervantes, por el interés mostrado en mi trabajo y las sugerencias recibidas por su parte, esencialmente por sus valiosos consejos sobre esta tesis.

A la Universidad Nacional Autónoma de México mi Alma Matér por abrirme sus puertas y haberme permitido lograr una de mis grandes metas, a ella debo mi formación y desarrollo académico, profesional y humano.

A mi amada Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por darme la oportunidad de pertenecer a esta gran institución de la cual estoy muy orgullosa.

Al apoyo del proyecto PAPIIME PE 206214

DEDICATORÍA

A mis padres Juan e Irma quienes han sido pilares fundamentales a lo largo de toda mi vida, porque con su tenacidad y lucha interminables han hecho de ellos un gran ejemplo a seguir, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, apoyándome y motivándome constantemente a alcanzar mis anhelos, porque sin ellos jamás hubiera podido conseguir este gran logro, motivo por el cual les dedico esta tesis con todo mi amor y gratitud en reconocimiento a todo el sacrificio puesto para que yo pueda estudiar.

Gracias por velar por mi bienestar, es un privilegio ser su hija. Los amo.

A mi hermanito Canito porque a pesar de que tengamos nuestras eventuales discusiones y seamos polos opuestos en ciertas cuestiones, eres una persona muy importante en mi vida, has sido un gran apoyo para mí dándome ánimos, brindándome innumerables alegrías y compartiendo momentos inolvidables.

Gracias por estar siempre a mi lado, te amo hermanito.

A mis amigas con las que compartí grandes momentos de felicidad y diversas experiencias y porque siempre estuvieron a mi lado para escucharme, aconsejarme y en ocasiones guiarme.

Las quiero.

“Cuando alguien de verdad necesita algo lo encuentra, no es la casualidad quien se lo procura, sino el mismo. Su propio deseo y su propia necesidad los conducen a ello.”

Hermann Hesse.

ÍNDICE GENERAL.

	Pág.
Agradecimientos	
Dedicatoria	
Índice general	i
Índice tablas	iv
Índice de gráficas	v
1. Introducción	1
2. Marco teórico	3
2.1 Epilepsia	3
2.2 Tratamiento de la epilepsia	5
2.3 Carbamazepina	7
2.3.1 Mecanismo de acción	8
2.3.2 Farmacocinética	9
2.3.2.1 Absorción	9
2.3.2.2 Distribución	9
2.3.2.3 Metabolismo	9
2.3.2.4 Eliminación	10
2.4 Eventos adversos.	10
2.5 Medicamentos genéricos	11
2.6 Disolución	12
2.6.1 Perfiles de Disolución	13
2.6.2 Comparación de perfiles de Disolución	14
2.6.3 Factor de similitud	14
2.6.4 Sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS)	15
3. Planteamiento del problema	18
4. Hipótesis	20
5. Objetivos	20
5.1 Objetivos generales	20
5.2 Objetivos particulares	20
6. Materiales y métodos	21
6.1 Medicamentos	22

6.2	Control de calidad	22
6.2.1	Apariencia	22
6.2.2	Peso promedio	23
6.2.3	Friabilidad	23
6.2.4	Dureza	24
6.2.5	Desintegración	24
6.2.6	Valoración	24
6.3	Validación del método analítico	25
6.3.1	Validación para el fármaco	26
6.3.1.1	Linealidad	26
6.3.1.2	Precisión	26
6.3.2	Validación para el medicamento	27
6.3.2.1	Linealidad	27
6.3.2.2	Exactitud	27
6.3.2.3	Precisión	28
6.3.2.3.1	Repetibilidad (intra-día)	28
6.3.2.3.2	Reproducibilidad (inter-día)	28
6.3.2.4	Estabilidad de la muestra	28
6.3.2.5	Influencia del filtro	29
6.3.2.6	Selectividad	29
6.4	Perfiles de Disolución	29
6.4.1	Cálculo del factor de similitud	31
7	Resultados	32
7.1	Control de calidad	32
7.1.1	Apariencia	32
7.1.2	Peso Promedio	33
7.1.3	Friabilidad	33
7.1.4	Dureza	34
7.1.5	Desintegración	34
7.1.6	Valoración	35
7.2	Validación del método analítico.	35
7.2.1	Validación del fármaco	35

7.2.1.1 Linealidad	35
7.2.1.2 Precisión	36
7.2.2 Validación del medicamento	36
7.2.2.1 Linealidad	37
7.2.2.2 Exactitud	38
7.2.2.3 Precisión	38
7.2.2.3.1 Repetibilidad	38
7.2.2.3.2 Reproducibilidad	39
7.2.2.4 Influencia del filtro	40
7.2.2.5 Estabilidad de la muestra	40
7.2.2.6 Selectividad	41
7.3 Disolución	42
7.3.1 Perfiles de disolución de MA	42
7.3.2 Perfiles de disolución de MB	45
7.3.3 Perfiles de disolución de MC	50
7.3.4 Ingrediente activo disuelto	52
7.3.5 Evaluación de los Perfiles de disolución por el factor de similitud (f_2).	55
7.3.5.1 Comparación de los perfiles de disolución con el medicamento de referencia MA1	55
7.3.5.2 Comparación de los perfiles de disolución con el medicamento de referencia MA2	57
8 Discusión de resultados	59
9 Conclusiones	68
10 Perspectivas	69
11 Referencias bibliográficas	70

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Medicamentos adquiridos para el estudio	22
Tabla 2	Condiciones para los perfiles de disolución	30
Tabla 3	Resultados de peso promedio	33
Tabla 4	Resultados de friabilidad	34
Tabla 5	Resultados de dureza	34
Tabla 6	Resultados de tiempo de desintegración	34
Tabla 7	Resultados de la Valoración de Carbamazepina	35
Tabla 8	Exactitud para MA-MB	38
Tabla 9	Exactitud para MC	38
Tabla 10	Repetibilidad del medicamento	39
Tabla 11	Reproducibilidad para MA-MB	39
Tabla 12	Reproducibilidad para MC	40
Tabla 13	Resultados de influencia del filtro	40
Tabla 14	Resultados de estabilidad de la muestra	41
Tabla 15	Datos de los perfiles de disolución de MA1	42
Tabla 16	Datos de los perfiles de disolución de MA2	44
Tabla 17	Datos de los perfiles de disolución de MB1	46
Tabla 18	Datos de los perfiles de disolución de MB2	47
Tabla 19	Datos de los perfiles de disolución de MB3	49
Tabla 20	Datos de los perfiles de disolución de MC1	50
Tabla 21	Resultados de la prueba de desempeño	52
Tabla 22	Variabilidad de los datos en el perfil de disolución	53
Tabla 23	Resultados de f_2 obtenidos de la comparación con el medicamento de referencia MA1	56
Tabla 24	Resultados de f_2 obtenidos de la comparación con el medicamento de referencia MA2	58

ÍNDICE DE GRÁFICAS

		Pág.
Gráfica 1	Linealidad de los valores promedio del fármaco	36
Gráfica 2	Linealidad del medicamento para MA-MB	37
Gráfica 3	Linealidad del medicamento MC	37
Gráfica 4	Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MA1	43
Gráfica 5	Perfil de disolución del promedio de 12 tabletas de MA1	43
Gráfica 6	Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MA2	44
Gráfica 7	Perfil de disolución del promedio de 12 tabletas de MA2	45
Gráfica 8	Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MB1	46
Gráfica 9	Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MB1	47
Gráfica 10	Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MB2	48
Gráfica 11	Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MB2	48
Gráfica 12	Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MB3	49
Gráfica 13	Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MB3	50
Gráfica 14	Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MC1	51
Gráfica 15	Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MC1	51
Gráfica 16	Comparación de los perfiles de disolución promedio de las 6 formulaciones analizadas	52
Gráfica 17	Relación del Tiempo de desintegración y porcentaje disuelto del fármaco (Q) de las 6 formulaciones estudiadas.	52
Gráfica 18	Comparación del perfil de disolución promedio de las 4 formulaciones genéricas y la de referencia MA1	56
Gráfica 19	Comparación del perfil de disolución promedio de las 4 formulaciones genéricas y la de referencia MA2	57

1. INTRODUCCIÓN.

La epilepsia es una enfermedad crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales, asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y preclínicas. La carbamazepina es un iminoestilbeno con propiedades antiepilépticas y psicotrópicas. Está relacionada estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos y es utilizada en el tratamiento de convulsiones tónico – clónicas generalizadas y parciales y neuralgia trigeminal.

En México se comercializan alrededor de 7 medicamentos que contienen carbamazepina como principio activo en diversas presentaciones farmacéuticas, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas por la 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, pueden acceder a considerarse como equivalentes al medicamento innovador, y pueden ser identificados como medicamentos genéricos.

Por consiguiente el objetivo de este estudio fue determinar la calidad farmacéutica de tabletas de carbamazepina de dos marcas de medicamentos genéricos que son comercializadas en México, considerando como medicamento de referencia al producto registrado en secretaria de salud.

Los parámetros de control de calidad como producto terminado demostraron que existe una variación en los resultados obtenidos entre lotes del medicamento fabricado por el mismo laboratorio, ya que no cumplen con todas las pruebas establecidas por la FEUM 10ed.

Así también, conforme al factor de similitud (f_2), los perfiles de disolución para la formulación MB mostraron un comportamiento similar con respecto al medicamento de referencia, no así para la formulación MC. Sin embargo al comparar los perfiles de disolución con un segundo lote del medicamento de referencia, ninguna de las 4 formulaciones de medicamento genéricos mostraron similitud alguna.

2. MARCO TEÓRICO.

2.1 Epilepsia.

La *epilepsia* es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas. La crisis epiléptica se produce por una descarga paroxística, hipsíncrona, excesiva e incontrolada de un gran número de neuronas.¹

Entre el 55% y el 85% de los casos no se llega a precisar la causa del padecimiento. Las etiologías más conocidas son alteraciones genéticas, traumatismo, enfermedad vascular cerebral, tumores cerebrales, intoxicaciones farmacológicas e infecciones del sistema nervioso central.^{2,3} En algunos lugares como en nuestro país tiene especial significado la neurocisticercosis como una causa de epilepsia.^{2,4}

Las crisis epilépticas son provocadas por cambios en la excitabilidad de un conjunto de neuronas.⁵ Modelos experimentales de epilepsia han permitido conocer que:

- i)* Se puede originar en neuronas capaces de producir descargas intrínsecas como son algunas del hipocampo y de la corteza cerebral,
- ii)* La descarga epiléptica puede ser secundaria a una falla de mecanismos inhibitorios específicamente del ácido-gamma-amino-butírico (GABA) o bien a un exceso de estímulos excitatorios (glutamato y aspartato).

- iii)* Las crisis epilépticas se inician cuando grupos neuronales se despolarizan y los potenciales de acción se sincronizan anormalmente.
- iv)* La actividad epiléptica es precedida por excitación sináptica, la cual parece ser secundaria a un déficit del sistema inhibitorio GABAérgico o bien a cambios iónicos de sodios, potasio y calcio, ya sean intra o extracelulares que pueden favorecer la aparición de las crisis epilépticas.^{2,5,6}

La proporción estimada de la población general con epilepsia activa oscila entre 4 y 10 por cada 1000 personas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mundo hay aproximadamente 50 millones de pacientes con epilepsia.^{7,8} De acuerdo al tipo de crisis alrededor del 70% corresponden a crisis parciales o focales, 20% a crisis generalizadas y 10% a crisis no clasificables.⁴

En países industrializados el porcentaje del pacientes con epilepsia es del 0.8%, mientras que en los países subdesarrollados la prevalencia es de 2-4%, en Latinoamérica es del 1.4-5.7% y en México el número de pacientes con epilepsia es alrededor de 1.5 millones.⁷

La epilepsia es una enfermedad difícil de controlar ya que presenta variabilidad durante su evolución, por esta razón el objetivo del tratamiento es inhibir las crisis a largo plazo, así los pacientes pueden llevar una vida normal, sin crisis y sin efectos secundarios.^{2,1}

2.2 Tratamiento de la epilepsia.

Las epilepsias están clasificadas con fines de su tratamiento y la selección del antiepiléptico se basa principalmente en el espectro y en la eficacia.^{7, 1}

En el 30% de los pacientes la epilepsia se autolimita; otro 30% responde bien al tratamiento en monoterapia y puede suprimirse después de 2 a 5 años, sin crisis; otro 20% responde al tratamiento, pero puede precisar politerapia y tiene tendencia a una recaída cuando se suspende la medicación y en el 20% restante no es posible suprimir las crisis o se consigue a costa de efectos secundarios inaceptables.¹

Los antiepilépticos pueden clasificarse en: *a)* antiepilépticos de primera generación que incluyen al ácido valproílico, carbamazepina, etosuximida, fenitoína, fenobarbital y primidona; y en *b)* antiepilépticos de segunda generación que incluyen a lafosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato y zonissamida.¹

Estos antiepilépticos producen una gran variedad de efectos directos, indirectos y compensatorios que hacen difícil identificar a los responsables de su acción antiepiléptica.¹

Los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos son principalmente gastrointestinales, neurológicos, cutáneos, mentales, hematopoyéticos y renales, así como alteraciones en la personalidad y el estado de ánimo del paciente.^{2,9}

La experiencia demuestra que una vez instaurado el tratamiento antiepiléptico, es difícil y a veces arriesgado cambiarlo, aquí la importancia de conocer las concentraciones terapéuticas y de las propiedades farmacocinéticas, así como de las toxicidades características de cada fármaco, para seleccionar al agente o la combinación de agentes más apropiada para el control de las crisis de cada individuo, con un nivel aceptable de efectos secundarios.^{1, 8, 2}

2.3 Carbamazepina.

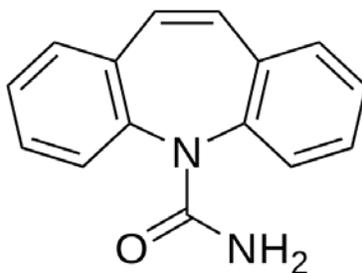


Figura 1. Estructura química de la carbamazepina.

(5*H*-dibenzo-[*b,f*]-azepina-5-carboxamida).

La carbamazepina (CBZ) es un iminoestilbeno relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos del tipo de la imiopramida (figura A), ^{1,5} con propiedades antiepilépticas y psicotrópicas.^{9,10}

Fue sintetizada en los laboratorios Geigy en 1953 utilizada principalmente como un psicotrópico.^{11,12} Desde su aplicación en pacientes epilépticos en 1963, la carbamazepina se ha convertido en un medicamento antiepiléptico ampliamente utilizado ^{13, 14}

Se considera un antiepiléptico de espectro reducido que es eficaz en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y parciales¹⁵, pero no para la epilepsia de ausencia o crisis mioclónicas, ^{16, 1} está autorizada en niños y adultos para un tratamiento en monoterapia y en asociación con otros antiepilépticos.¹

Se utiliza principalmente en el tratamiento de la epilepsia, trastorno bipolar, neuralgia de trigémino, déficit de atención con hiperactividad (ADHD), esquizofrenia, síndrome del miembro fantasma, síndrome de dolor regional

complejo, trastorno de dolor extremo paroxístico, neuromiotonia, trastorno límite y el trastorno de estrés post-traumático.^{16, 1}

La dosis terapéutica en niño es de 15-25 mg/Kg y en adultos de 600-1,200mg/día.⁵

De acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica (BSC) la carbamazepina pertenece a la clase II ¹⁴ que es caracterizada por una alta permeabilidad y una baja solubilidad acuosa.⁸; dado que presenta una solubilidad en agua de 113µg/ml¹⁴ y un log P de 2.77¹⁴.

2.3.1 Mecanismo de acción.

El principal mecanismo de acción de la carbamazepina es la inhibición de la entrada de sodio bloqueando de forma selectiva las descargas de alta frecuencia y ralentiza la inactivación de renovación.¹ Generalmente disminuye la excitabilidad neuronal, aumentando la inhibición mediante la alteración de sodio, afectando al GABA, glutamato u otros neurotransmisores que pueden estar interesados en la actividad convulsiva.¹⁰

A dosis altas, la inhibición de canales de sodio presináptica reduce la entrada de calcio e inhibe la liberación de neurotransmisores. Además puede aumentar o reducir corrientes de potasio, aumentando los efectos de la serotonina y dopamina.¹ Esta a su vez induce la glucuronidación y la epoxi-hidroxilación y como consecuencia estimula el metabolismo de otros fármacos como anticonceptivos, warfarina y corticosteroides También modifica la depuración de otros fármacos.⁸

2.3.2 Farmacocinética.

2.3.2.1 Absorción.

Su absorción gastrointestinal es lenta e incompleta y su biodisponibilidad oral es del 70-80%.^{1, 16} Además su tasa de absorción puede diferir notablemente con diferentes formulaciones farmacéuticas.¹⁴ Su cinética es no lineal debido a que es capaz de autoinducir su propio metabolismo de un modo dependiente del tiempo.^{1, 5}

Se puede observar una concentración máxima en un plazo de 4-8 horas después de su ingestión. Los niveles plasmáticos eficaces están comprendidos entre 8 y 12 $\mu\text{g/mL}$ y los niveles tóxicos superan los 15 $\mu\text{g/mL}$.^{16,17}

El administrar el fármaco después de los alimentos vuelve la absorción más lenta, lo que ayuda al paciente a tolerar mayores dosis diarias totales.^{6,15}

2.3.2.2 Distribución.

Se distribuye ampliamente por el organismo y se une a las proteínas plasmáticas en un 65-85% y su volumen de distribución es de 0.8-1.4 L/kg.¹⁶

2.3.2.3 Metabolismo.

Presenta un metabolismo hepático del 95%, se oxida parcialmente por el citocromo P450 CYP3A4¹⁵ dando como metabolito un epóxido activo el 10,11-epoxi carbamazepina,^{7,18} que presenta una actividad similar al de la carbamazepina, pero cuya acumulación produce toxicidad.¹ Los otros dos

metabolitos son 3-hidroxicarbamazepina; 2-hidroxicarbamazepina, los cuales no presentan actividad farmacológica.¹³

2.3.2.4 Eliminación.

Su depuración plasmática en adultos sanos es de 20-25 L/min.¹⁶

Se elimina fundamentalmente por vía renal, el 79% en forma de metabolitos.¹⁹

Tiene una vida media plasmática en adultos de 10-30 horas y en niños de 19 horas. Provoca autoinducción enzimática reduciendo la vida media de eliminación de 30 horas a 15 horas, por lo que se debe aumentar el número de tomas del medicamento.¹

2.4 Eventos adversos.

La carbamazepina produce efectos neurotóxicos como náuseas, somnolencia, diplopía, astenia, visión borrosa, vértigo, cefalea, ataxia¹⁸, movimientos disquinéticos, hiponatremia y secreción inadecuada de hormona antidiurética (HAD) teniendo como consecuencia efectos antidiuréticos^{5, 2, 7, 1}

La intoxicación aguda causa estupor y coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. La frecuencia de las crisis puede aumentar, especialmente con la sobredosis, causando toxicidad hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacción de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía, esplenomegalia).⁸

En la población infanto-juvenil puede producir modificación en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas séricas²⁰, también puede exacerbar la epilepsia mioclónica

juvenil y empeorar otros tipos de trastornos de crisis convulsivas generalizadas, particularmente crisis de ausencia.¹⁶

Una complicación tardía de la terapia es la retención de agua, con disminución de la osmolaridad y aumento en la concentración plasmática de sodio especialmente en pacientes geriátricos con cardiopatía.⁸

Raramente ocasiona daños hepáticos y cardiotoxicidad, pero puede empeorar las ausencias típicas y atípicas, así como las mioclónicas^{5,1}

2.5 Medicamentos genéricos.

La promoción del desarrollo de medicamentos genéricos es una de las medidas prioritarias para reducir el costo del tratamiento farmacológico.

En México conforme al reglamento de insumos para la salud un medicamento genérico es una 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 equivalentes a las de un medicamento de referencia.²¹

La biodisponibilidad es la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo, por lo tanto para demostrar que un medicamento es bioequivalente

se realizan estudios *in vitro* (perfiles de disolución) o estudios *in vivo* (ensayos clínicos).²²

La disponibilidad de los medicamentos genéricos depende exclusivamente de la posibilidad técnica de fabricarlo y de la pérdida de la patente del medicamento innovador. Los genéricos se comercializan a un precio más bajo que los medicamentos de marca ya que no es necesario someterlos al proceso de investigación preclínica y clínica, lo que reduce de manera importante su precio al público.⁷

2.6 Disolución.

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral, depende de la liberación de la sustancia farmacológica del producto farmacéutico, la disolución, solubilidad del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo* del medicamento.²³

En el desarrollo de una nueva formulación, como una medida de control de calidad lote a lote, la evaluación de la velocidad y el grado de disolución del compuesto activo en una forma farmacéutica sólida es elemental.

Para los productos genéricos, la calidad y cantidad de los excipientes, así como el proceso de fabricación deben permitir la liberación completa y oportuna del principio activo en la misma forma que en el producto de referencia, bajo condiciones predeterminadas, de tal forma que la evaluación adecuada de la

disolución del fármaco en medicamentos promueve la intercambiabilidad de estos productos, para garantizar el mismo efecto farmacológico con la ventaja de un menor costo para el paciente.¹⁴

La disolución se debe utilizar para asegurar la equivalencia continua del producto, así como para asegurar la igualdad del producto bajo ciertos cambios de escala y posteriores a la aprobación.²³

2.6.1 Perfil de disolución.

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad del fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica,²² mientras que la prueba de disolución es una prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene tanto el fármaco puro (disolución intrínseca), como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas.

La disolución *in vitro* determinada por perfiles de disolución puede ser relevante para la predicción del rendimiento *in vivo*, con base a esta consideración general la determinación de perfiles de disolución pueden ser indicativos de biodisponibilidad y/o bioequivalencia de un medicamento.

Se utiliza la prueba de disolución para evaluar la calidad del producto farmacéutico lote a lote, guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y asegurar la calidad y el rendimiento continuo después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación.²³

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: ²²

- ❖ Utilizar como medicamento de referencia el indicado por la Secretaría de Salud a través del área competente, el cual debe de estar comercialmente disponible y vigente.
- ❖ Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto para el medicamento de prueba como el de referencia, en las mismas condiciones experimentales.
- ❖ Seleccionar por lo menos con 5 tiempos de muestreo que describan bien el comportamiento de la disolución.
- ❖ La evaluación de los perfiles de disolución se realiza usando el factor de similitud (f_2)

2.6.2 Comparación de perfiles de disolución.

Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de similitud global de los perfiles y similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra. Por lo tanto se puede realizar la comparación de los perfiles de disolución utilizando un método independiente del modelo (factor de similitud) o dependiente del modelo (región de certeza multivariado).²³

2.6.3 Factor de similitud.

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la

disolución porcentual (%) entre las dos curvas, 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 y es 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 en el tiempo t del medicamento de referencia

T_t: porcentaje disuelto promedio en el tiempo del medicamento de prueba.

Dos curvas pueden ser consideradas similares cuando el valor de f_2 este cercano a 100, dentro de un intervalo entre 50 y 100, siempre que se cumpla que el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el primer tiempo de muestreo debe ser menor o igual que el 20% y para el resto de los tiempos no debe exceder del 10%.²²

2.6.4 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 farmacéutico, el BCS toma en cuenta tres factores principales que afectan directamente la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.²³

En base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se recomienda el siguiente sistema de clasificación biofarmacéutica descrito en 4 grupos:

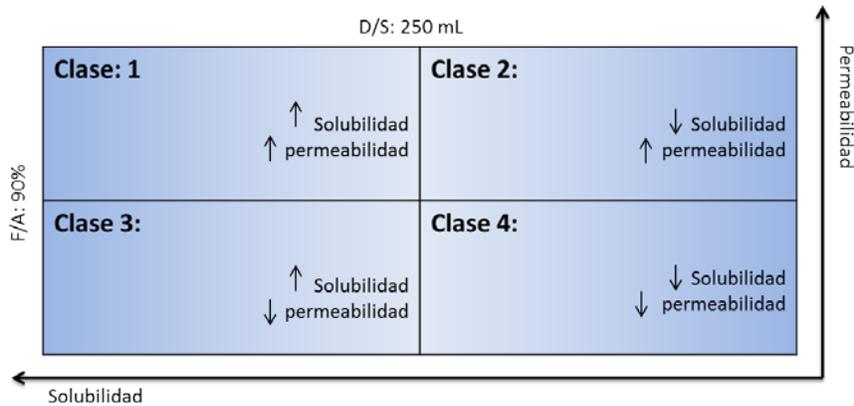


Figura 2. Clasificación de los fármacos de acuerdo al BCS. FA: fracción absorbida. D/S: relación dosis/solubilidad. ²³

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. ²³

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y también puede poseer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo* – *in vitro* (IVIVC) exitosa. La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de amortiguadora ajustado a un pH de entre 1,0 y 8,0. Se considera que una sustancia farmacéutica es altamente soluble cuando la dosis en el volumen de solubilidad de la solución son menores o igual a 250 mL. Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con grado de absorción

mayor del 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente.²⁴

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*.²⁵

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Norma Oficial Mexicana 177-SSA1-2013 establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, define a un equivalente farmacéutico como la 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 que los del medicamento de referencia.²²

Por esta razón, un medicamento genérico puede diferir en el proceso de producción, en los excipientes, apariencia, laboratorio fabricante y en el precio, pero debe ser igual al medicamento de referencia en la dosis, eficacia, seguridad y calidad, sin embargo existe un debate respecto a la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos.

Los medicamentos genéricos están ampliamente disponibles en todas las categorías de medicamentos, los fármacos antiepilépticos no son la excepción por lo que en los últimos años se han comercializado genéricos de carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, gabapentina y topiramato.²⁶

Los genéricos antiepilépticos han sido puestos en duda por numerosas publicaciones que han señalado las posibles consecuencias clínicas y económicas que un fallo terapéutico podría generar tras la sustitución por un genérico en medicamentos con ventana terapéutica estrecha.^{27,28,29}

En especial predomina el caso de la Carbamazepina, donde se reporta que al hacer el cambio entre el uso del medicamento innovador al medicamento genérico se presenta pérdida de eficacia, ya que las convulsiones previamente controladas con la CBZ, son recurrentes o aumentaron, mostrando una clara pérdida del control de las convulsiones y la aparición de efectos secundarios.^{11, 4,7}

Conociendo que la carbamazepina está contemplada dentro de la clasificación biofarmacéutica como un fármaco de clase II (prácticamente insoluble en agua), que tiene una biodisponibilidad oral dependiente de la disolución y que además su velocidad de absorción puede diferir marcadamente entre diferentes formulaciones,¹⁰ es importante continuar contribuyendo con información, que exponga la importancia de la disolución *in vitro* como herramienta para la evaluación del cumplimiento y consistencia de la calidad de las presentaciones comerciales de tabletas genéricas de carbamazepina.^{9, 14, 28}

4. HIPÓTESIS.

La consistencia en los resultados de calidad como producto terminado de tabletas genéricas de carbamazepina, generará datos similares de disolución a los obtenidos con tabletas del producto de referencia.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general.

Evaluar las características de calidad, incluyendo la disolución *in vitro* del producto referencia de tabletas de carbamazepina de 200 mg y dos productos genéricos de carbamazepina.

5.2 Objetivos particulares.

- ❖ Valorar la calidad como producto terminado de las formulaciones de tabletas de carbamazepina a estudiar.
- ❖ Establecer la confiabilidad del método analítico para cuantificar la carbamazepina en la disolución de las tabletas a estudiar.
- ❖ Generar y evaluar datos de disolución *in vitro* de carbamazepina obtenidos a partir de las tabletas estudiadas.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Material.

Embudo de vidrio de talle corto
Matraz volumétrico de 10, 25 mL
Matraz Erlenmeyer de 25 mL
Mortero con pistilo
Pipeta volumétrica de 1, 2, 5 mL
Pipeta graduada de 5 mL
Tubos de ensaye
Vaso de precipitados de 250, 500 y 1000mL
Vidrio de reloj

Equipo

Desintegrador KINET
Disolutor VARIAN 705 DS
Durómetro ERWEKA
Friabilizador ELECSA

Instrumentos

Espectrofotómetro PerkinElmer Lambda XLS+
Balanza analítica Ohaus

Reactivos

Agua destilada
Carbamazepina STD
Etanol
Lauril sulfato de sodio
Metanol

6.1 Medicamentos.

Se adquirieron en diversas farmacias 6 formulaciones de tabletas de Carbamazepina que se comercializan en México de 200mg, de 3 distintos laboratorios. (Tabla 1)

Tabla 1 Medicamentos adquiridos para el estudio.

Descripción	Lote	Tipo de medicamento
MA1 200mg 50 tabletas	T0871	Innovador
MA2 200mg 50 tabletas	T0845	Innovador
MB1 200mg 20 tabletas	090463	Genérico
MB2 200mg 20 tabletas	090623	Genérico
MB3 200mg 20 tabletas	090603	Genérico
MC1 200 mg 20 tabletas	BAZ0013	Genérico

6.2 Control de calidad.

Se contemplaron las pruebas de apariencia, peso promedio, friabilidad, dureza, desintegración, valoración del principio activo y disolución, las cuales se realizaron de acuerdo a la FEUM 6^a y 10^a ed. y/o libros oficiales según aplicó^{30,31}

6.2.1 Apariencia.

Se observaron detenidamente 10 tabletas tomadas al azar de cada formulación a analizar, verificado su apariencia física: la forma, color, tamaño y presencia de puntos negros o manchas, así como contaminantes macroscópicos. Teniendo como especificación la ausencia de deformaciones, puntos negros o mancha alguna.

6.2.2 Peso promedio.

Se tomaron al azar 10 tabletas de cada formulación, las cuales se pesaron de forma individual en una balanza analítica registrando los pesos, y se calculó el peso promedio, la desviación estándar y el porcentaje del coeficiente de variación (%CV). Teniendo como especificación que la variación del peso entre las tabletas de cada formulación no sea mayor al 10%.

6.2.3 Friabilidad.

Se tomó una muestra de 10 tabletas al azar de cada formulación, las cuales se pesaron para registrar su peso inicial. Posteriormente, se colocaron en el friabilizador ELECSA sometiéndolas a 25 rpm durante 4 minutos, para tener un total de 100 revoluciones. Una vez que transcurrió el tiempo indicado, se retiraron cuidadosamente 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, teniendo como especificación una pérdida de peso no mayor al 1%, el cual se calculó con la siguiente fórmula:

$$\%f = (1 - P_o/P_f) * 100$$

Donde:

%f: porcentaje de friabilidad

P_o: peso inicial

P_f: peso final

6.2.4 Dureza.

Se tomaron 10 tabletas al azar de cada formulación para analizar su dureza, la cual se realizó en un durómetro ERWEKA, registrando los datos expresados en Kg/ Fza. Se calculó el valor promedio, la desviación estándar y el %CV, así como su valor mínimo y máximo.

6.2.5 Desintegración.

Se tomó una muestra de 6 tabletas de cada formulación las cuales se depositaron cada una en los seis tubos de la canastilla del desintegrador marca KINET, utilizando como líquido de inmersión agua destilada a 37 °C, posteriormente se puso en movimiento el equipo y se registró el tiempo que tardó en desintegrarse la última tableta cuando visualmente no se detectara un núcleo firme de la misma.

6.2.6. Valoración.

La valoración del principio activo se determinó a partir de las tabletas pulverizadas de cada una de las formulaciones.

Se pesó una cantidad equivalente a 30 mg de carbamazepina, se pasó a un matraz Erlenmeyer y se disolvió en 20 mL de etanol y se puso a ebullición por 5 minutos y para evitar su evaporación se tapó el matraz con un vidrio de reloj. Se agitó la mezcla caliente por 10 minutos y se filtró a un matraz volumétrico de 50 mL, se tomó una alícuota de 0.5 mL y se aforó en un matraz de 25 mL, llevando al aforo con etanol. Una referencia, se preparó pesando 15 mg del estándar de carbamazepina se aforo en 25ml de etanol. Se pasó una alícuota de 0.5 mL a un

matraz de 25 mL. Se obtuvo la absorbancia de ambas soluciones a una longitud de onda (λ) de 285 nm, en celdas de cuarzo de 1 cm, utilizando etanol como blanco de ajuste.

Se calculó la cantidad en miligramos de CBZ en la proporción de muestra tomada, con la siguiente fórmula:

$$CD(Am/Aref)$$

Donde:

C: concentración en microgramos por mililitro de carbamazepina en la solución de referencia

D: factor de dilución de la muestra.

Am: absorbancia de la muestra

Aref: absorbancia de la solución de referencia.

Como criterio de aceptación las tabletas contienen no menos del 92 por ciento y no más del 108 por ciento de la cantidad de Carbamazepina indicada en el marbete.

6.3 Validación del método analítico.²²

Se implementó y validó un método analítico para la cuantificación de la carbamazepina por espectrofotometría UV para cada una de las formulaciones de este estudio, el equipo que se utilizó fue un espectrofotómetro ultravioleta PerkinElmer Lambda XLS+.

La validación del método analítico contempló los siguientes parámetros siguiendo las especificaciones de la NOM 177-SSA1-2013:²²

6.3.1 Validación para el fármaco.

Se preparó una solución concentrada estándar de CBZ de 1000 μ g/mL de la siguiente manera: se pesaron 10 mg de estándar de CBZ y se colocaron en un matraz volumétrico de 10mL. Se adicionó 1 mL de etanol, 5 mL lauril sulfato de sodio al 1%, el cual se utilizó como medio de disolución y se agitó en el vortex por 5 minutos, posteriormente se sonicó durante 15 minutos y transcurrido este tiempo se aforó con medio de disolución.

Para obtener las soluciones patrón, se diluyó la solución concentrada del estándar utilizando como disolvente el medio de disolución para obtener finalmente concentraciones de 5, 7.5, 10, 12.5 y 15 μ g/mL de CBZ.²⁸

6.3.1.1 Linealidad.

Se prepararon por duplicado las soluciones patrón y se definió la curva de calibración para el fármaco en el intervalo lineal de 5, 7.5, 10, 12.5 y 15 μ g/mL. Se determinó el coeficiente de correlación (r_2) el cual no debe ser mayor o igual a 0.99 y el error relativo a la regresión que debe ser menor o igual al 2%.

6.3.1.2 Precisión

Con los datos obtenidos de la linealidad del fármaco se calculó el Coeficiente de Variación (CV%) del factor de respuesta, que debe ser menor o igual al 2%.

6.3.2 Validación para el medicamento.

Se preparó una solución concentrada problema de CBZ de 1000 μ g/mL de cada formulación de la siguiente manera: a partir de las tabletas trituradas se pesó el polvo equivalente a 10 mg de CBZ y se colocaron en un matraz volumétrico de 10mL. Se adicionó 1 mL de etanol, 5 mL de medio de disolución y se agitó en el vortex por 5 minutos, posteriormente se sonicó durante 15 minutos y transcurrido este tiempo se aforó con medio de disolución.

Para la curva de calibración se diluyó la solución concentrada problema utilizando como disolvente el medio de disolución para obtener finalmente concentraciones de 5, 7.5, 10, 12.5 y 15 μ g/mL de CBZ.

6.3.2.1 Linealidad

Se evaluaron por triplicado las soluciones problema a las diferentes concentraciones y se definió la curva de calibración en el intervalo de 5 a 17.5 μ g/mL. El método debe mostrar linealidad con al menos 5 puntos, con un coeficiente de correlación mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.

6.3.2.2 Exactitud.

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

6.3.2.3 Precisión.

Se realizó 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%.

6.3.2.3.1 Repetibilidad (intra – día)

Se preparó una solución problema de CBZ a una concentración de 10 µg/mL por triplicado en un solo día, se analizaron en el espectrofotómetro y se interpolaron las absorbancias obtenidas en la curva de calibración, de este modo se determinó la cantidad y el porcentaje de recuperación.

6.3.2.3.1 Reproducibilidad (inter – día)

Se preparó una solución problema de CBZ a una concentración de 10 µg/mL por triplicado durante 2 días consecutivos, se determinó la cantidad cuantificada por la interpolación en la curva de calibración en cada día del análisis.

6.3.2.4 Estabilidad de la muestra.

Esta prueba se determinó bajo dos condiciones temperatura y tiempo. Se preparó una solución de CBZ a una concentración de 10 µg/mL por triplicado las cuales se pusieron en refrigeración (4°C); se analizaron al momento de su preparación y durante 24 y 48 horas. La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual al 3%.

6.3.2.5 Influencia del filtro.

La influencia del filtro se determinó por el análisis espectrofotométrico del promedio de 6 soluciones con una concentración de 10 µg/mL de CBZ filtradas y sin filtrar, esta diferencia absoluta entre el promedio de los datos debe ser menor o igual al 2%.

6.3.2.6 Selectividad

Se demostró la selectividad del método para el fármaco entre otros componentes de la muestra, al determinar la respuesta de las soluciones de CBZ preparadas a partir de la solución de referencia y de la solución problema a una misma concentración de 10 µg/mL.

6.4 Perfiles de disolución.

Los perfiles de disolución *in vitro* se desarrollaron en un equipo disolutor de paletas (aparato II), marca VARIAN 705 DS.

Para la prueba se utilizaron 12 tabletas para cada formulación, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, de acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013.

Las condiciones que se establecieron de acuerdo a lo indicado por la FEUM se muestran a continuación en la tabla 2.

Tabla 2. Condiciones para los perfiles de disolución

Aparato	Paletas (II)
Medio de disolución	Lauril sulfato de sodio al 1%
Temperatura del baño	37°C ±0.5
Volumen del medio de disolución	900mL
Velocidad de agitación	75 rpm
Tiempos de muestreo	5,10,15,20,30,40 y 50 min.
Volumen de muestreo	5 mL

Cada vaso del disolutor se llenó con 900mL de medio de disolución lauril sulfato de sodio, vertiendo cuidadosamente el medio por las paredes para evitar la formación de burbujas. Una vez alcanzada la temperatura de 37.5 ± 0.5 °C en el medio de disolución se inició la prueba. Las muestras se tomaron 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 0.5 mL de la muestra obtenida en cada tiempo establecido y se diluyó en un matraz volumétrico de 10mL, aforándolo con medio de disolución. Se obtuvo la absorbancia de las muestras a una longitud de onda de 285 nm, utilizando como blanco medio de disolución en celdas de 1cm. Para obtener la concentración disuelta a cada tiempo de muestreo, se interpoló la absorbancia obtenida en la curva de calibración del medicamento.

El porcentaje del fármaco disuelto se calculó en base a la concentración nominal establecida en el marbete. Para obtener el comportamiento de los perfiles de disolución de cada formulación se graficó el porcentaje disuelto obtenido en cada tiempo.

6.4.1 Cálculo del factor de disolución.

La comparación de los perfiles de disolución de tabletas de liberación inmediata de carbamazepina de las formulaciones genéricas con respecto al medicamento innovador se realizó utilizando el factor de similitud (f_2) como lo establece 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.

La fórmula utilizada para calcular el factor de similitud es la siguiente:

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

Donde:

n: número de tiempos de muestreo

R_t : porcentaje disuelto en el tiempo t del medicamento de referencia

T_t : porcentaje disuelto promedio en el tiempo del medicamento de prueba.

7. RESULTADOS

7.1 Control de calidad.

Se evaluó la calidad de tabletas de Carbamazepina como producto farmacéutico terminado. La presentación de tabletas de Carbamazepina de 200 mg fue la misma, tanto para el producto innovador MA como para los productos genéricos MB y MC. (Figura 3)



Figura 3. Presentaciones comerciales de tabletas de Carbamazepina de 200mg.

7.1.1 Apariencia

Las tabletas que se tomaron al azar de cada formulación sometidas a observación visual no presentaron moteado, puntos negros o deformación alguna, siendo uniformes en cuanto al color, tamaño y forma, entre las tabletas de la misma formulación. (Figura 4)



Figura 4. Apariencia de las tabletas analizadas para cada formulación.

7.1.2 Peso Promedio.

El peso individual de 10 tabletas de cada formulación analizada, no mostraron una variación mayor del 10% en su peso promedio, cumpliendo satisfactoriamente la especificación. (Tabla 3)

Tabla.3 Resultados del peso promedio.

Formulación	MA1 T0871	MA2 T0845	MB1 090623	MB2 090603	MB3 090463	MC1 BAZ0013
peso promedio (g)	0.28117	0.27909	0.23124	0.23129	0.22850	0.34355
SD	0.00128	0.00189	0.00305	0.00332	0.00431	0.00460
%CV	0.45488	0.67825	1.31867	1.43519	1.88517	1.33863

7.1.3 Friabilidad

Las 6 formulaciones estudiadas mostraron tener resistencia a la abrasión y a los golpes provocados durante la prueba, cumpliendo con la especificación al no mostrar una pérdida de peso mayor al 1%. (Tabla 4)

Tabla 4. Resultados de friabilidad.

Formulación	MA1 T0871	MA2 T0845	MB1 090623	MB2 090603	MB3 090463	MC1 BAZ0013
peso inicial (g)	2.810	2.788	2.316	2.299	2.267	3.441
peso final (g)	2.801	2.771	2.311	2.290	2.245	3.407
% friabilidad	0.317	0.592	0.220	0.409	0.979	0.968

7.1.4 Dureza

Las tabletas de las 6 formulaciones mostraron variabilidad en la fuerza requerida para ser fracturadas, al requerir desde 7.88 Kg/fza hasta 13.17 Kg/fza en promedio para su ruptura como se puede observar en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados de dureza.

Formulación	MA1 T0871	MA2 T0845	MB1 090623	MB2 090603	MB3 090463	MC1 BAZ0013
Promedio	8.11	8.714	7.88	8.38	10.78	13.17
SD	0.59	0.56	1.24	0.98	0.50	2.22
%CV	7.247	6.435	15.701	11.649	4.603	16.884
Min (Kg/fza)	7.2	8.0	6.7	6.6	10	10.4
Max (Kg/fza)	8.8	10	10.8	9.8	11.8	16.6

7.1.5 Desintegración.

El tiempo requerido para la desintegración total de las tabletas fue variable, ya que en los dos lotes de MA y en los tres lotes de MB el tiempo de desintegración estuvo entre 0.5 y 2.5 min, mientras que el lote de MC necesito 14 min para su completa desintegración. (Tabla 6)

Tabla 6. Resultados de tiempo de desintegración

Formulación	MA1 T0871	MA2 T0845	MB1 090623	MB2 090603	MB3 090463	MC1 BAZ0013
tiempo (minutos)	0.53	1.29	1.25	1.19	2.52	14.35

7.1.6 Valoración.

El porcentaje de carbamazepina de cada formulación fue determinado por método espectrofotométrico en la región UV a una longitud de onda de 285 nm. El porcentaje de Carbamazepina cuantificada en los dos lotes del medicamento de referencia MA cumplió con la especificación marcada ya que se encontraron dentro del intervalo de 92-108%. Sin embargo se puede observar una variación significativa entre los lotes del medicamento genérico MB, ya que de los tres lotes estudiados solo dos cumplieron con la especificación, y uno se mantuvo por debajo del 92% de contenido de activo, motivo por el cual fue rechazado. La formulación del medicamento genérico MC no cumplió con la especificación ya que se obtuvo 85.50% de Carbamazepina cuantificada. (Tabla 7)

Tabla 7. Resultados de la Valoración de Carbamazepina.

Formulación	MA1 T0871	MA2 T0845	MB1 090623	MB2 090603	MB3 090463	MC1 BAZ0013
% de carbamazepina	96.87%	96.32%	93.44%	93.40%	82.37%	85.50%
SD	0.0272	0.0134	0.0551	0.0372	0.0271	0.0336
%CV	2.8034	1.3934	0.6135	3.9872	3.2860	3.9357

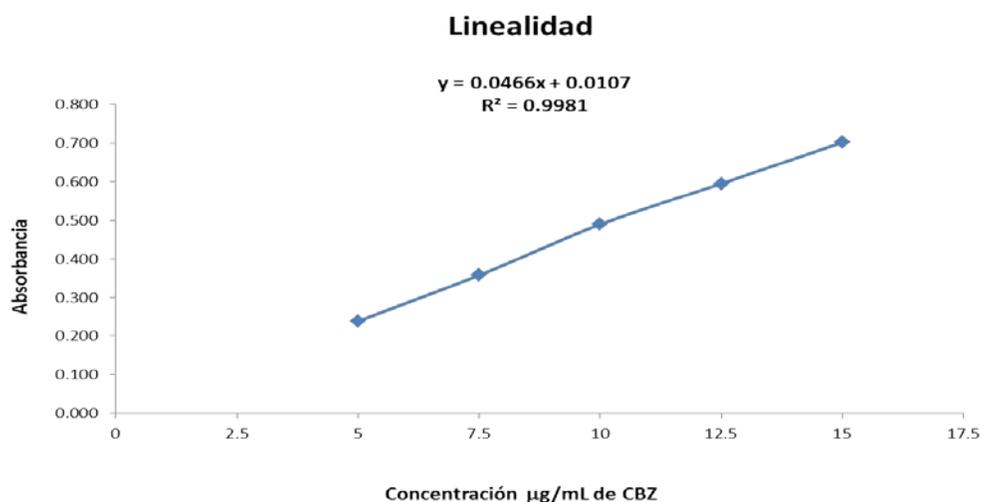
7.2 Validación del método analítico.

7.2.1 Validación para el fármaco.

7.2.1.1 Linealidad.

La curva de calibración con concentraciones de 5, 7.5, 10, 12.5 y 15 $\mu\text{g/mL}$ de CBZ obtenida a partir de una solución de referencia por duplicado se presentó un valor de coeficiente de correlación de 0.998 (criterio $r \geq 0.99$) y un error relativo

debido a la regresión de 1.659% (criterio $CV \leq 2\%$), demostrándose la linealidad de la curva propuesta.



Grafica 1. Linealidad de los valores promedios del fármaco.

7.2.1.2 Precisión

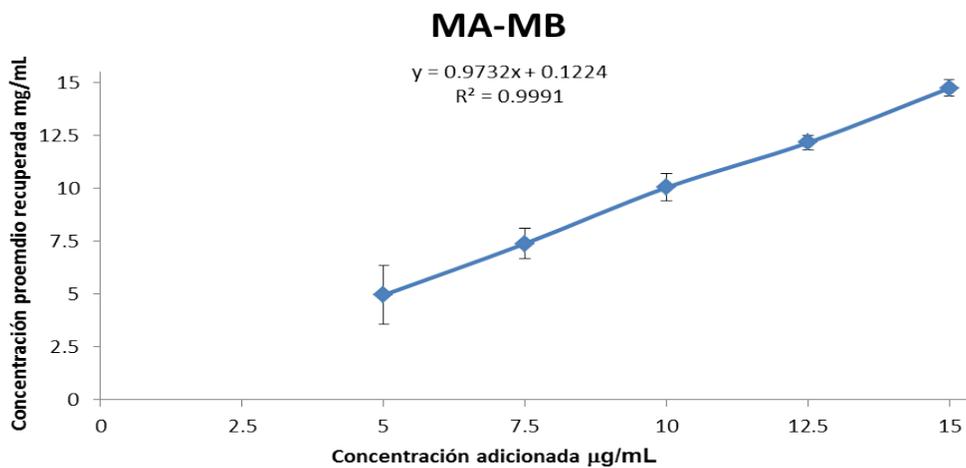
El coeficiente de variación del factor respuesta obtenido a partir de los datos de linealidad para demostrar la precisión del fármaco fue de 1.55% cumpliendo con el criterio de $\leq 2\%$.

7.2.2 Validación para el medicamento.

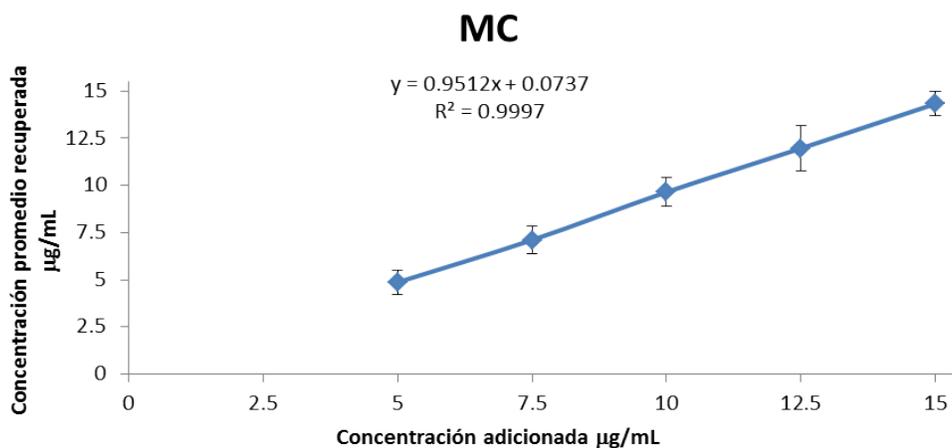
Ya que el medicamento de referencia MA y uno de los medicamentos genéricos MB, mostraron un peso promedio similar con una variación 0.1% entre ellos, se optó por la realización de la validación de ambos medicamentos en conjunto, en tanto se realizó otra validación para el medicamento genérico MC, puesto que mostró una variabilidad mayor, con respecto a los antes mencionados.

7.2.2.1 Linealidad

La relación proporcional entre la concentración adicionada y la concentración recuperada de CBZ para los medicamentos MA-MB y MC se presenta en la gráfica 2 y 3 respectivamente. Las curvas de proporcionalidad cumplen en ambos casos con un coeficiente de correlación $r \geq 0.99$ y un error relativo a la regresión menor del 3%, siendo de 1.24 para MA-MB y de 1.16 para MC.



Grafica 2. Linealidad del medicamento para MA-MB.



Grafica 3. Linealidad del medicamento para MC

7.2.2.2 Exactitud

Los resultados para la exactitud a partir de los datos obtenidos en la linealidad y presentados en las tablas 8 y 9 muestran las concentraciones recuperadas en cada nivel de concentración no variaron más del 3% con respecto a su valor nominal.

Tabla 8. Exactitud para MA-MB.

Concentración adicionada de CBZ ($\mu\text{g/mL}$)	Conc. Recuperada 1	Conc. Recuperada 2	Conc. Recuperada 3	% Concentración Recuperada promedio
5	4.927	5.034	4.906	99.113
7.5	7.396	7.332	7.439	98.517
10	10.037	9.972	10.101	100.365
12.5	12.140	12.205	12.119	97.238
15	14.781	14.760	14.674	98.254

Tabla 9. Exactitud para MC

Concentración adicionada de CBZ ($\mu\text{g/mL}$)	Conc. Recuperada 1	Conc. Recuperada 2	Conc. Recuperada 3	% Concentración Recuperada promedio
5	4.906	4.841	4.863	97.396
7.5	7.052	7.160	7.117	94.796
10	9.629	9.736	9.586	96.501
12.5	11.969	11.818	12.119	95.750
15	14.309	14.244	14.438	95.535

7.2.2.3 Precisión

7.2.2.3.1 Repetibilidad

El %CV del porcentaje cuantificado en cada nivel de concentración para los medicamentos como criterio de precisión en términos de repetibilidad, no fue mayor al 3%, los cuales se puede observar en la tabla 10.

Tabla 10. Repetibilidad del medicamento

Concentración	%CV	
	MA-MB	MC
5	1.393	0.673
7.5	0.731	0.760
10	0.642	0.802
12.5	0.368	1.256
15	0.385	0.687

7.2.2.3.2 Reproducibilidad

La reproducibilidad del método analítico evaluado en todos los niveles de concentración por triplicado en dos días, mostró que los porcentajes de variación global fueron menor al 3% conforme al criterio establecido.¹⁶ En las tablas 11 y 12 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 11. Reproducibilidad para MA-MB

Día	Concentración adicionada (µg/mL)				
	5	7.5	10	12.5	15
1	5.034	7.396	9.779	12.140	14.888
	4.949	7.353	9.736	12.205	14.953
	4.927	7.611	9.629	12.119	15.103
2	4.927	7.396	10.037	12.720	14.781
	5.034	7.332	9.972	12.634	14.760
	4.906	7.439	10.101	12.548	14.674
Promedio	4.963	7.421	9.876	12.394	14.860
%recuperación	99.256	98.946	98.755	99.155	99.065
%C.V.	1.150	1.135	1.899	2.176	1.040

Tabla 12. Reproducibilidad MC

Día	Concentración adicionada (µg/mL)				
	5	7.5	10	12.5	15
1	4.906	7.052	9.414	11.969	14.094
	4.841	7.160	9.307	11.818	14.030
	4.863	7.117	9.586	11.690	14.223
2	4.906	7.052	9.629	11.969	14.309
	4.841	7.160	9.736	11.818	14.244
	4.863	7.117	9.586	12.119	14.438
Promedio	4.870	7.110	9.543	11.897	14.223
%recuperación	97.395	94.795	95.427	95.177	94.819
%C.V.	0.602	0.680	1.629	1.274	1.033

7.2.2.4 Influencia del filtro

El análisis por sextuplicado de muestras a una concentración de 10 µg/mL de CBZ, antes y después de filtrarla, a través de un filtro 42 marca Whatman® (125mm), no mostraron una diferencia mayor al 2% entre ellas como se observa en la tabla 11.

Tabla 13. Resultados de Influencia del filtro

Concentración de CBZ 10 µg/mL	MA-MB	MC
Promedio solución sin filtrar	9.74 (97.396%)	9.68 (96.823%)
Promedio solución filtrada	9.67 (96.71%)	9.62 (96.286%)
Diferencia absoluta %	0.69	0.55

7.2.2.5 Estabilidad de la muestra

La estabilidad de una solución con concentración de 10µg/mL de CBZ, a las 0, 24 y 48 horas de su preparación y resguardada bajo refrigeración (4°C), no fue

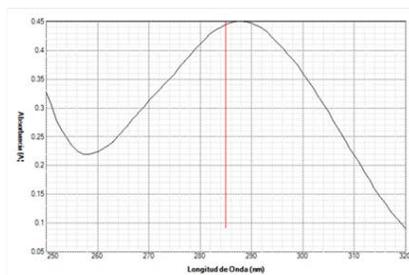
demostrada bajo estas condiciones ya que la diferencia absoluta entre el promedio del porcentaje recuperado en el análisis inicial y final en las condiciones previamente mencionadas fue mayor al 3%, estando fuera de especificación. ¹⁶

Tabla 14. Resultados de Estabilidad de la muestra.

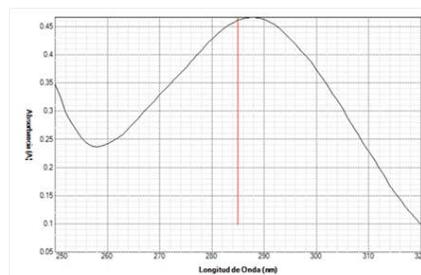
Tiempo (hr)	Promedio del porcentaje recuperado (%)	
	MA-MB	MC
0	97.866	94.788
24	108.26	94.72
48	121.40	108.13
Diferencia absoluta %		
0-24	10.62	0.6
0-48	24.05	14.81

7.2.2.6 Selectividad

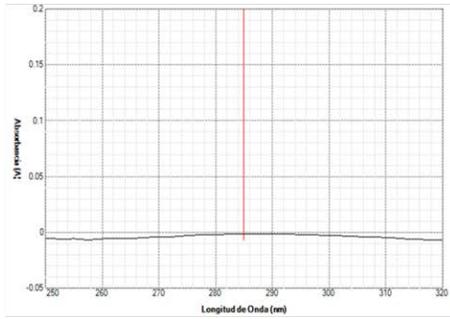
Se analizó una solución de referencia de CBZ 10 μ g/mL (fig. 5A) y una solución de CBZ 10 μ g/mL a partir del medicamento MA (fig. 5B). La solución de referencia de CBZ fue usada como blanco, para obtener los espectrogramas de los medicamentos a 285 nm (fig 5C y 5D), los espectrogramas obtenidos no mostraron señal de interferencia por parte de los excipientes en las formulaciones y la sustancia de interés.



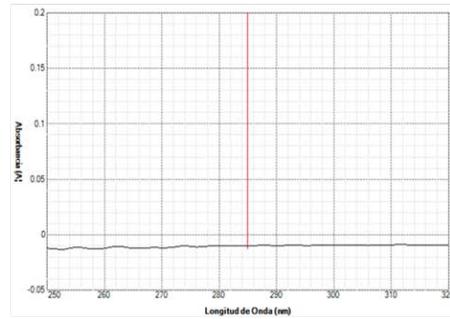
A. Espectrograma de la solución estándar



B. Espectrograma del medicamento MA



C. Espectrograma MA-MB



D. Espectrograma MC

Figura 5. Espectrogramas de los medicamentos utilizando la solución estándar de CBZ como blanco.

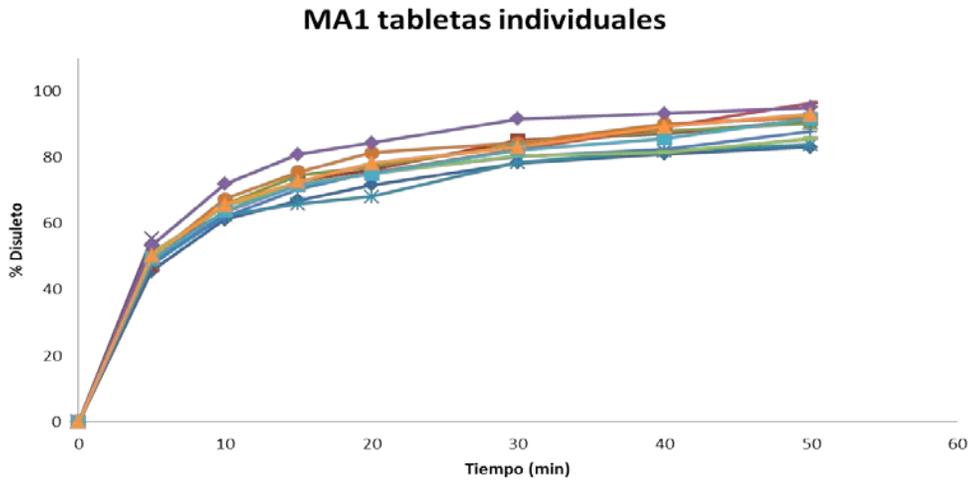
7.3 Disolución

7.3.1 Perfiles de disolución de MA1.

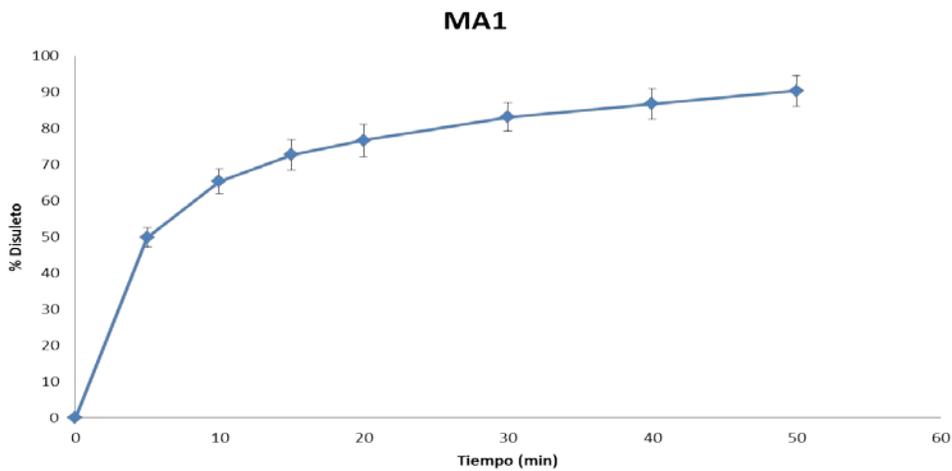
La tabla 15 presenta el promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas del primer lote del medicamento de referencia MA1 a los diferentes tiempos de muestreo y el %CV obtenido en cada punto y la representación gráfica de los perfiles de disolución individuales y promedio de los datos mencionados en la tabla 13 se presentan en la gráfica 4 y 5 respectivamente.

Tabla 15. Datos de los perfiles de disolución de MA1.

Tiempo (min)	Promedio % disuelto	SD	%CV	Max.	Min.
0	0	0	0	0	0
5	49.95	2.62	5.253	55.52	45.70
10	65.42	3.47	5.310	72.06	61.34
15	72.81	4.17	5.727	80.98	65.94
20	76.79	4.50	5.866	84.50	68.22
30	83.25	3.83	4.603	91.74	78.38
40	86.88	4.20	4.837	93.27	81.11
50	90.48	4.33	4.785	96.65	83.25



Gráfica 4. Perfiles de disolución individual de 12 tabletas de MA1.



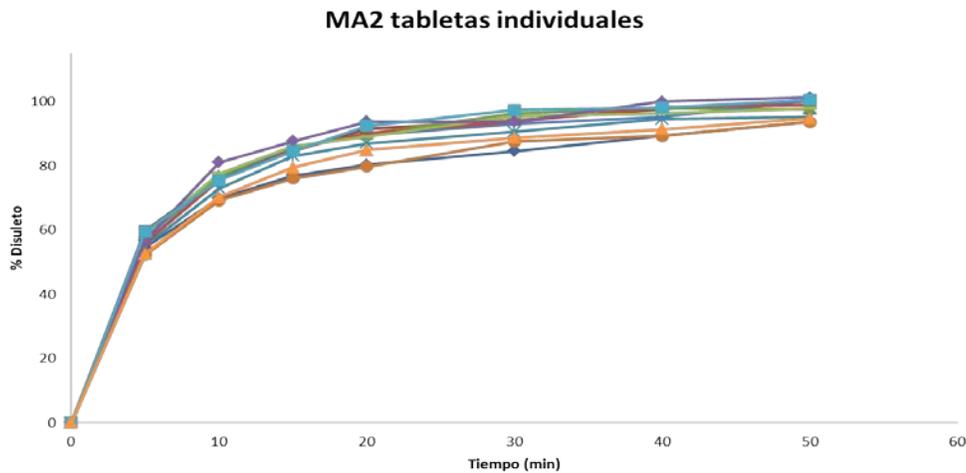
Gráfica 5. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de MA1. Los datos se expresan como el promedio \pm SD de las 12 tabletas.

La tabla 16 muestra el promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas del segundo lote del medicamento de referencia MA2 a los diferentes tiempos de muestreo y su %CV obtenido en cada punto.

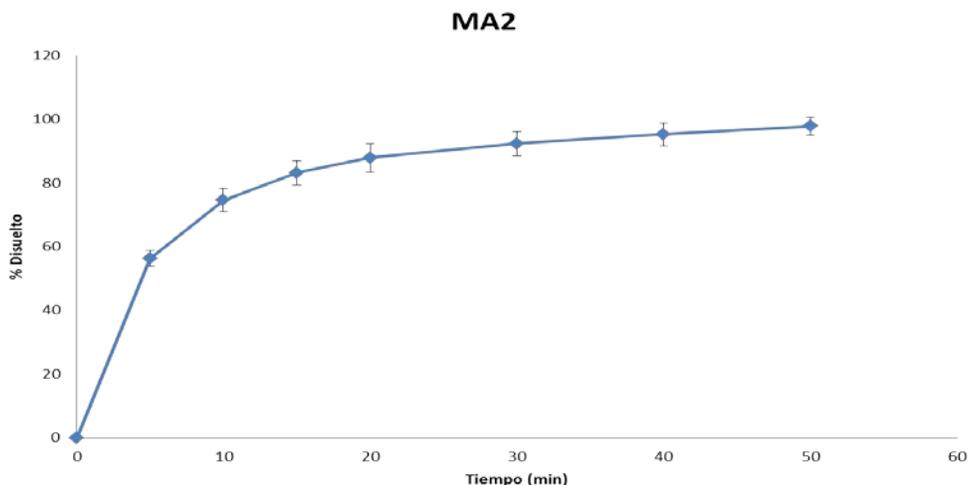
Tabla 16. Datos de los perfiles de disolución de MA2.

Tiempo (min)	Promedio % disuelto	SD	%CV	Max.	Min.
0	0	0	0	0	0
5	56.27	2.42	4.300	59.75	52.25
10	74.61	3.49	4.681	81.05	69.18
15	83.14	3.72	4.475	87.64	76.03
20	87.91	4.45	5.059	93.77	79.77
30	92.32	3.78	4.094	97.38	84.59
40	95.29	3.58	3.754	100.01	89.34
50	97.81	2.81	2.875	101.30	93.67

Se puede observar el comportamiento individual de las 12 tabletas de MA2 y el promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo en las gráficas 6 y 7 respectivamente, el cual es similar al mostrado en el medicamento MA1, no obstante el % disuelto obtenido en cada punto fue mayor.



Gráfica 6. Perfiles de disolución individual de MA2.



Gráfica 7. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de MA2. Los datos se expresan como el promedio \pm SD de las 12 tabletas.

Por otra parte, los resultados obtenidos para ambos lotes de MA muestran que tienen una rápida disolución ya que a los 5 minutos tienen un 49% del fármaco disuelto para MA1 y un 56% del fármaco disuelto para MA2, cumpliendo con la prueba de desempeño indicada en la farmacopea ¹⁸ ya que esta establece que entre el 45% y el 75% de la cantidad de Carbamazepina indicada en el marbete se disuelve a los 15 minutos y no menos del 75% a los 60 minutos para cada tableta.

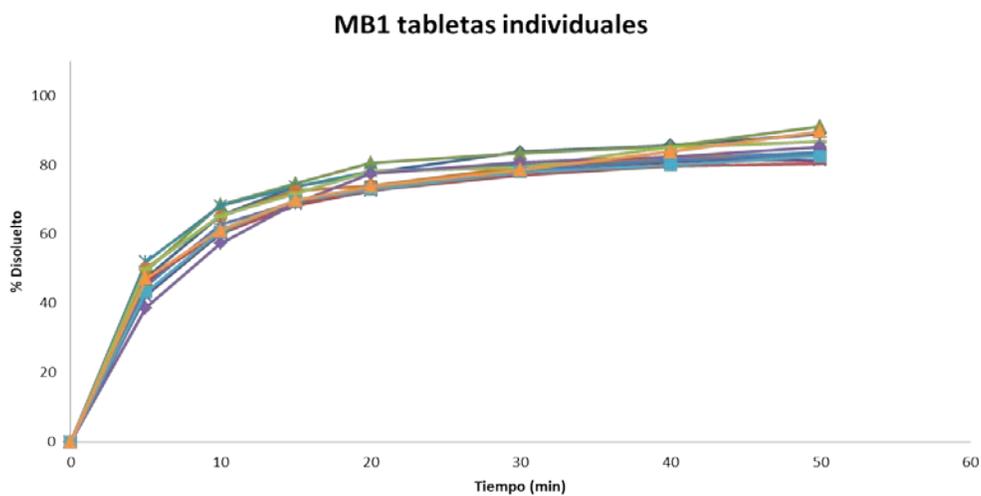
7.3.2 Perfiles de disolución de MB.

La tabla 17 muestra el promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas del primer lote del medicamento genérico MB1 a los diferentes tiempos de muestreo y su %CV obtenido en cada punto.

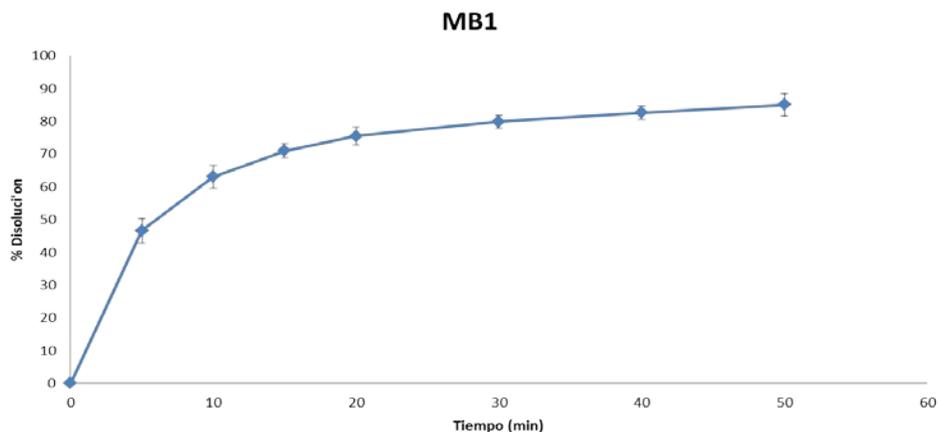
Tabla 17. Datos de los perfiles de disolución de MB1.

Tiempo (min)	Promedio % disuelto	SD	%CV	Max.	Min.
0	0	0	0	0	0
5	46.54	3.78	8.11	52.06	38.77
10	63.01	3.50	5.56	68.61	57.32
15	70.92	2.27	3.20	74.70	68.23
20	75.47	2.79	3.69	80.71	72.57
30	79.80	2.04	2.55	83.83	77.06
40	82.58	2.07	2.51	85.79	79.60
50	84.96	3.49	4.10	91.25	80.46

El comportamiento individual de las 12 tabletas de MB1 y el promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo se puede observar en las gráficas 8 y 9 respectivamente.



Gráfica 8. Perfiles de disolución individual de MB1.

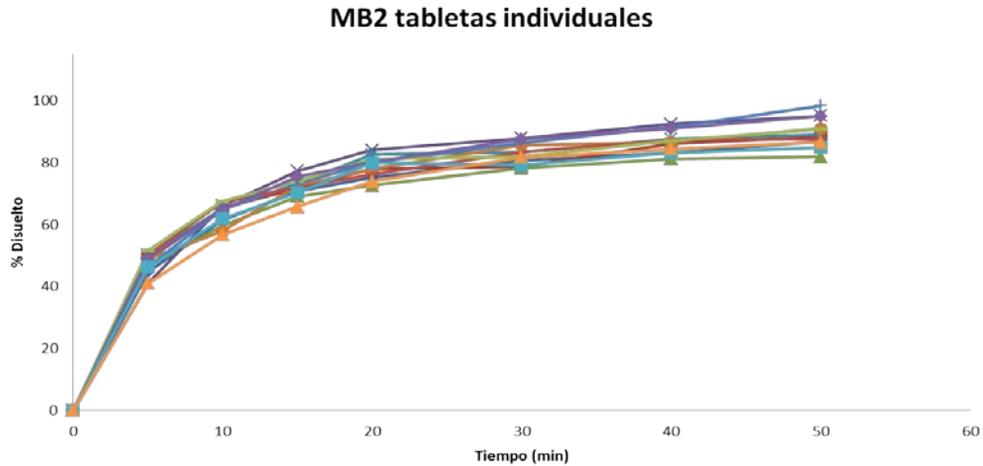


Gráfica 9. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de MB1. Los datos se expresan como el promedio \pm SD de las 12 tabletas.

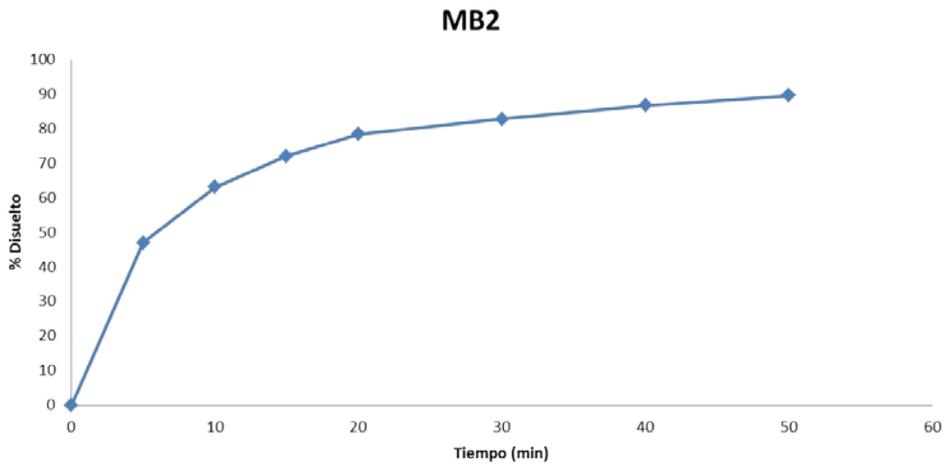
La tabla 18 muestra el promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas del segundo lote del medicamento genérico MB2 a los diferentes tiempos de muestreo y su %CV obtenido en cada punto y la representación gráfica se puede observar en las gráficas 10 y 11 para los datos obtenidos individualmente y promedio respectivamente.

Tabla 18. Datos de los perfiles de disolución de MB2

Tiempo (min)	Promedio % disuelto	SD	%CV	Max.	Min.
0	0	0	0	0	0
5	47.12	3.46	7.34	50.32	41.08
10	63.22	3.63	5.75	67.46	56.74
15	72.13	3.00	4.17	77.36	65.75
20	78.51	3.46	4.41	84.12	72.76
30	82.92	3.44	4.15	87.97	78.19
40	86.83	3.53	4.07	92.53	81.30
50	89.66	4.69	5.23	95.16	81.95



Gráfica 10. Perfiles de disolución individual de MB2.

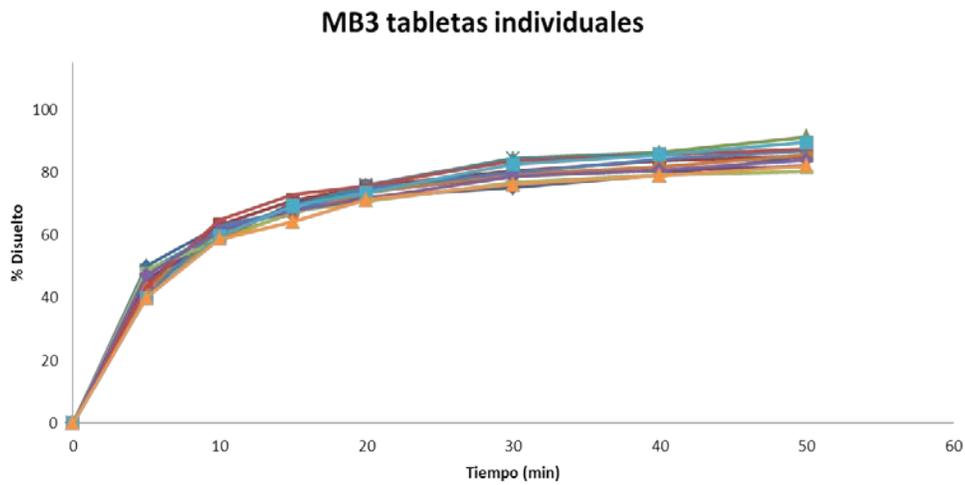


Gráfica 11. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de MB2. Los datos se expresan como el promedio \pm SD de las 12 tabletas.

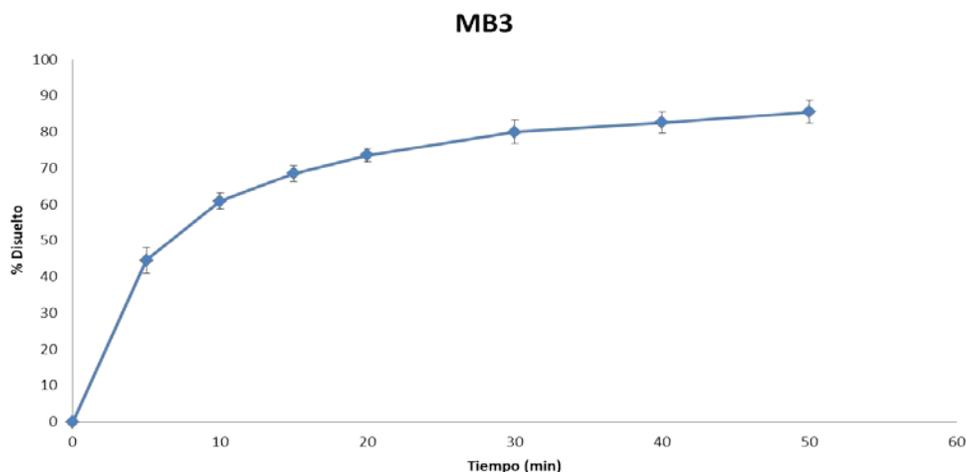
El promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas del tercer lote del medicamento genérico MB3 a los diferentes tiempos de muestreo y su %CV obtenido en cada punto se presenta en la tabla 19 y la representación gráfica de los datos obtenidos individualmente y promedio en las gráficas 12 y 13 respectivamente.

Tabla 19. Datos de los perfiles de disolución de MB3.

Tiempo (min)	Promedio % disuelto	SD	%CV	Max.	Min.
0	0	0	0	0	0
5	44.58	3.53	7.92	49.94	39.93
10	60.97	2.15	3.53	62.67	58.08
15	68.58	2.21	3.22	72.79	64.23
20	73.58	1.82	2.47	75.60	70.68
30	79.97	3.22	4.02	84.40	74.99
40	82.59	2.91	3.52	86.35	78.87
50	85.56	3.21	3.76	91.25	80.09



Grafica 12. Perfiles de disolución individual de MB3



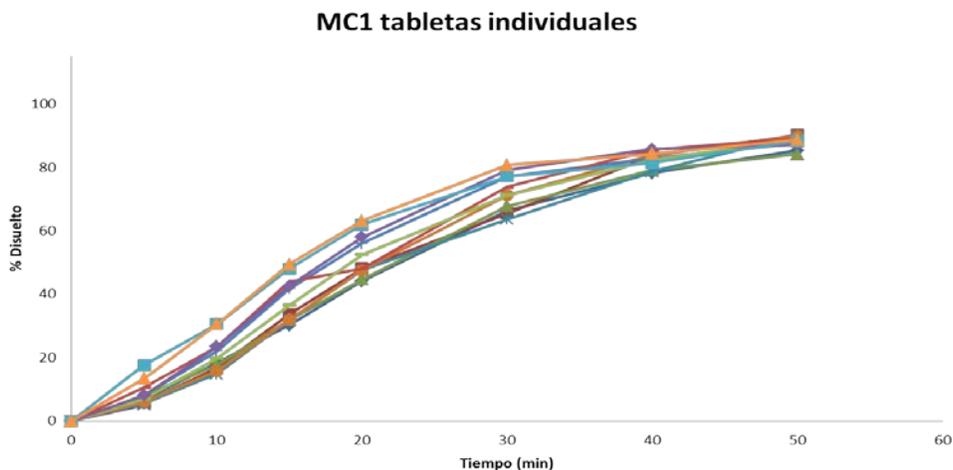
Grafica 13. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de MB3. Los datos se expresan como el promedio \pm SD de las 12 tabletas.

7.3.3 Perfiles de Disolución de MC.

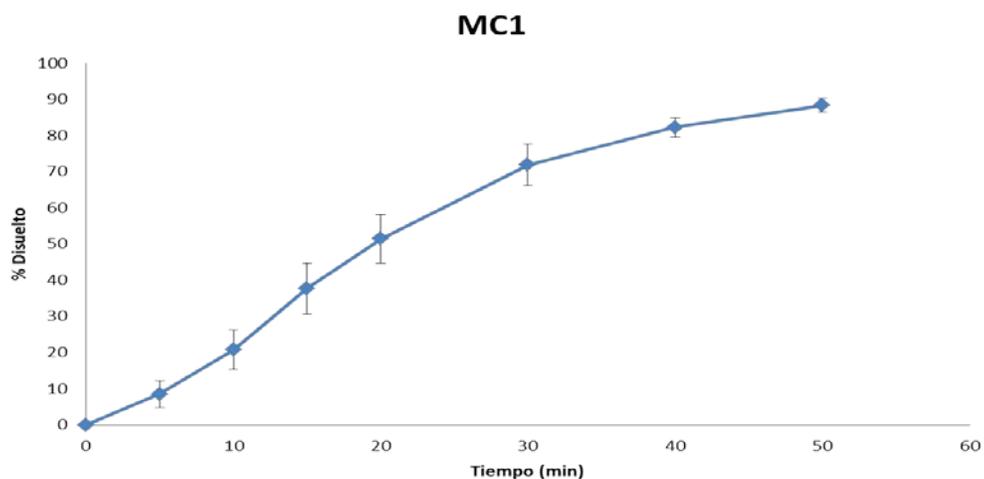
El promedio del por ciento disuelto de las 12 tabletas del lote del medicamento genérico MC a los diferentes tiempos de muestreo y su %CV obtenido en cada punto se presentan en la tabla 20 y la representación gráfica en las gráficas 14 y 15 de los datos obtenidos individualmente y promedio respectivamente.

Tabla 20. Datos de los perfiles de disolución de MC1.

Tiempo (min)	Promedio % disuelto	SD	%CV	Max.	Min.
0	0	0	0	0	0
5	8.49	3.71	43.672	17.60	5.09
10	20.71	5.46	26.367	30.52	14.83
15	37.68	7.09	18.808	49.38	30.16
20	51.42	6.77	13.162	63.38	44.19
30	71.91	5.71	7.945	80.82	63.70
40	82.28	2.57	3.120	85.60	78.30
50	88.38	1.98	2.241	90.32	84.18



Gráfica 14. Perfiles de disolución individual de MC1.



Gráfica 15. Perfil de Disolución del promedio de 12 tabletas de MC1. Los datos se expresan como el promedio \pm SD de las 12 tabletas.

Los resultados obtenidos para la formulación MC1 mostraron una disolución retardada ya que a los 15 minutos se obtuvo un 37% del fármaco disuelto en promedio (tabla 20), estando fuera de especificación para la prueba de desempeño indicada en la farmacopea ya que esta establece que entre el 45% y

el 75% de la cantidad de Carbamazepina indicada en el marbete se disuelve a los 15 minutos y no menos del 75% a los 60 minutos para cada tableta.

7.3.4 Ingrediente activo disuelto.

La tabla 21 muestra los promedios del porcentaje disuelto de las 6 formulaciones de tabletas de Carbamazepina de 200mg, resaltando los resultados obtenidos al minuto 15 ya que a este tiempo se debe alcanzar como mínimo el 45% del fármaco disuelto para cumplir satisfactoriamente la prueba farmacopéica ¹⁸ de desempeño (Q).

Tabla 21. Resultados de la prueba de desempeño.

Promedio del % disuelto de Carbamazepina

Tiempo (min)	MA1 T0871	MA2 T0845	MB1 090623	MB2 090603	MB3 090463	MC1 BAZ0013
0	0	0	0	0	0	0
5	49.95	56.27	46.54	47.12	44.58	8.49
10	65.42	74.61	63.01	63.22	60.97	20.71
15	72.81	83.14	70.92	72.13	68.58	37.68
20	76.79	87.91	75.47	78.51	73.58	51.42
30	83.25	92.32	79.80	82.92	79.97	71.91
40	86.88	95.29	82.58	86.83	82.59	82.28
50	90.48	97.81	84.96	89.66	85.56	88.38

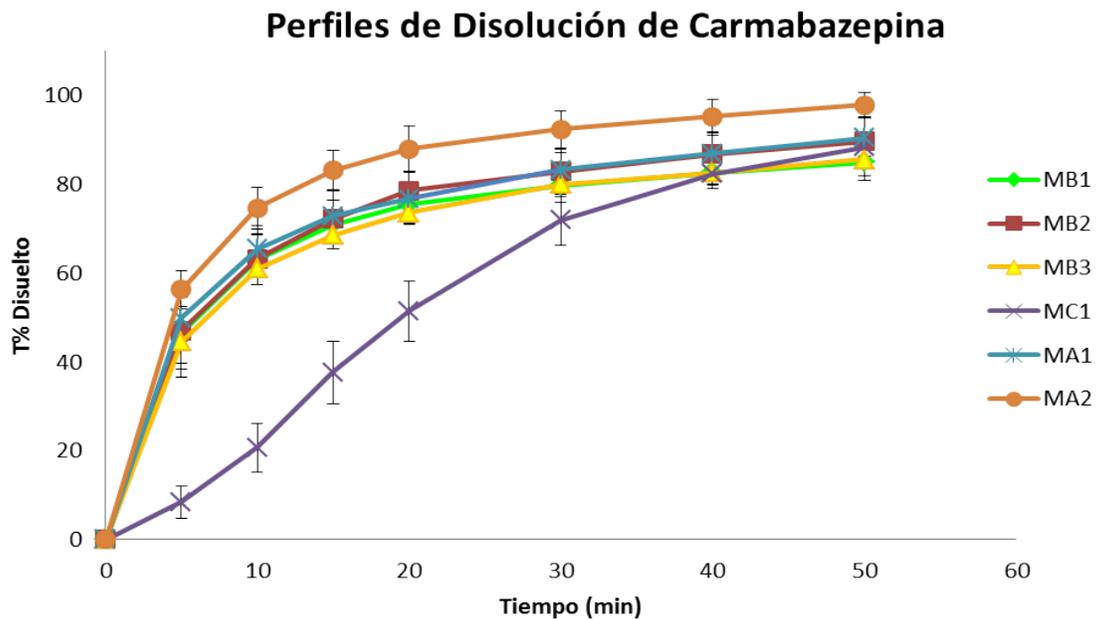
La tabla 22 muestra la variabilidad de los datos obtenidos en cada tiempo de muestreo en los perfiles de Disolución de cada formulación. Se puede observar que la formulación MC1 es la única que no cumple con la especificación de la

NOM-177-SSA1-2013 ya que la variabilidad obtenida en el primer tiempo de muestreo es del 43%, siendo mayor al criterio de aceptación del 20%.²²

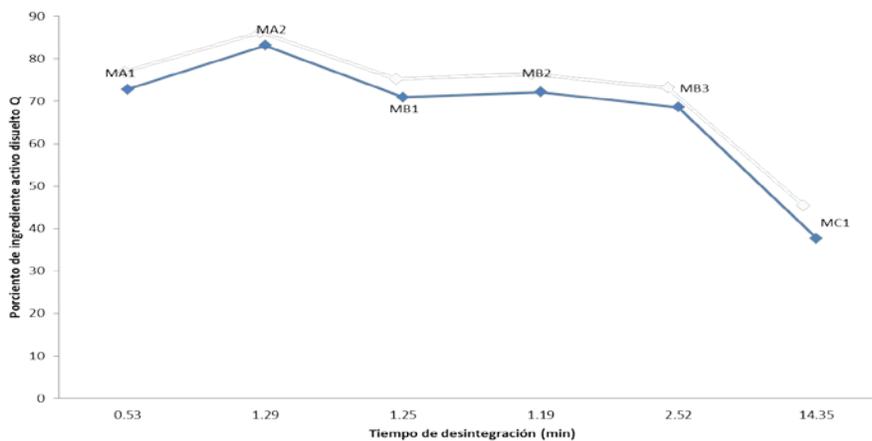
Tabla 22. Variabilidad de los datos en el Perfiles de Disolución.

Tiempo (min)	% CV					
	MA1 T0871	MA2 T0845	MB1 090623	MB2 090603	MB3 090463	MC1 BAZ0013
0	0	0	0	0	0	0
5	5.253	4.300	8.113	7.344	7.916	43.672
10	5.310	4.681	5.562	5.749	3.533	26.367
15	5.727	4.475	3.196	4.166	3.217	18.808
20	5.866	5.059	3.693	4.414	2.470	13.162
30	4.603	4.094	2.553	4.146	4.022	7.945
40	4.837	3.754	2.506	4.066	3.520	3.120
50	4.785	2.875	4.104	5.232	3.755	2.241

La comparación del desempeño de los perfiles de disolución de las seis formulaciones analizadas muestran que las formulaciones del medicamento de referencia MA en uno de sus lotes y del medicamento genérico MB presentan un comportamiento y velocidad de disolución semejantes, sin embargo el medicamento genérico MC muestra un comportamiento y velocidad de disolución completamente diferente comparada con las demás formulaciones presentada en la gráfica 16.



Gráfica 16. Comparación de los Perfiles de Disolución promedio de las 6 formulaciones analizadas. Los datos se expresan como el promedio \pm SD de 12 tabletas.



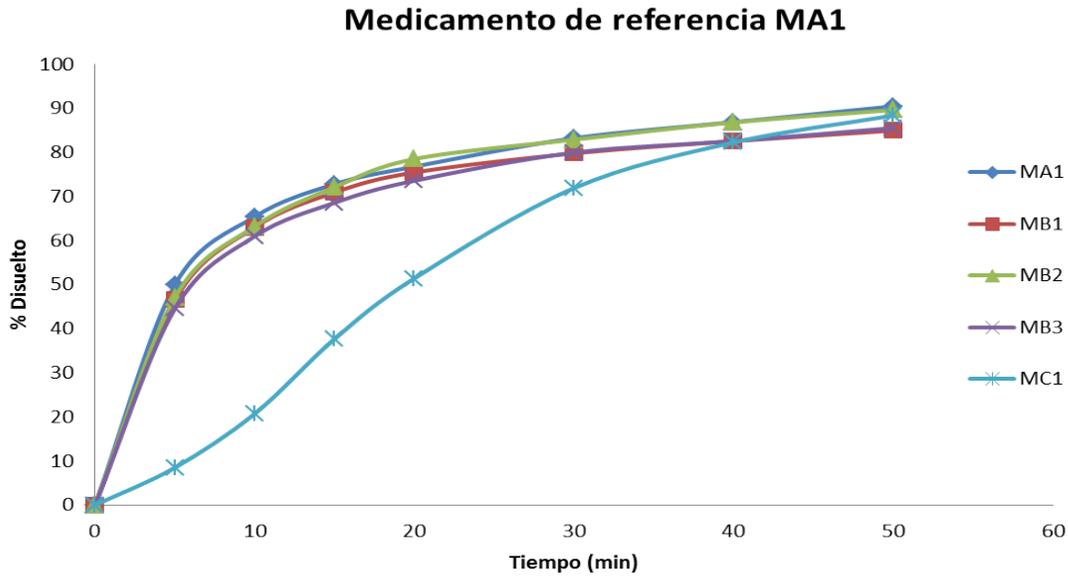
Gráfica 17. Relación del Tiempo de desintegración y porcentaje disuelto del fármaco (Q) de las 6 formulaciones estudiadas.

7.3.4 Evaluación de los Perfiles de Disolución por el factor de similitud (f_2).

La NOM-177-SSA1-2013 establece el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución y determinar la intercambiabilidad de las formulaciones genéricas con respecto al medicamento de referencia, en base a lo anterior en este estudio se hizo la comparación de los perfiles de disolución de 4 formulaciones diferentes del medicamento genérico contra los dos lotes del medicamento de referencia fabricados por el mismo laboratorio y estudiados en el proyecto.

7.3.4.1 Comparación de los perfiles de disolución con el medicamento de referencia MA1.

Al comparan los perfiles de disolución promedio de las 4 formulaciones de medicamentos genéricos analizadas en el estudio contra el medicamento de referencia MA1, se puede observar que los tres lotes del medicamento MB y el medicamento de referencia MA1 presentan un comportamiento y velocidad de disolución similar, sin embargo el medicamento genérico MC1 presenta un comportamiento completamente distinto con respecto a MA1, ya que muestra una disolución muy lenta la cual se puede observar claramente en la gráfica 18.



Gráfica 18. Comparación del Perfil de Disolución promedio de las 4 formulaciones genéricas y la de referencia MA1. Los datos se expresan como el promedio \pm SD de las 12 tabletas.

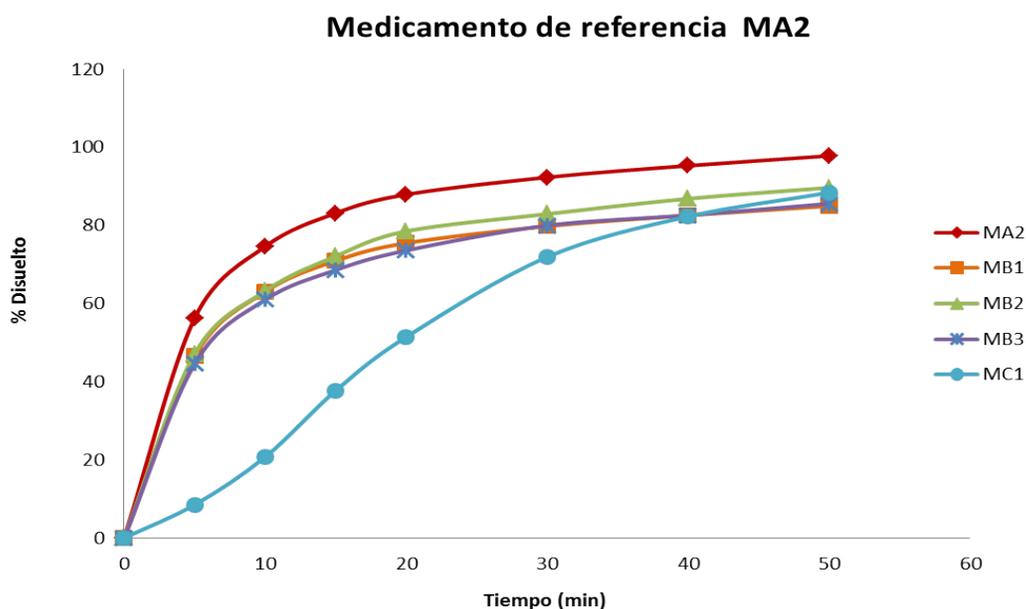
El valor de f_2 obtenido tomando como medicamento de referencia el primer lote del medicamento MA1 para todos los lotes del medicamento MB cumplen con $50 < f_2 < 100$, por lo que sus perfiles de disolución se consideran similares a la formulación de referencia MA1, no siendo la misma situación para el medicamento genérico MC1 cuyo valor de f_2 fue de 21.34, estando fuera de especificación, por lo tanto sus perfiles de disolución no son similares a la formulación de referencia.

Tabla 23. Resultados de f_2 obtenidos de la comparación con el medicamento de referencia MA1

Medicamento de referencia MA1	
Formulación	F₂
MB1	79.359
MB2	82.351
MB3	67.358
MC1	21.348

7.3.4.2 Comparación de los perfiles de disolución con el medicamento de referencia MA2

Al comparar los perfiles de disolución promedio de las 4 formulaciones de medicamentos genéricos contra el medicamento de referencia MA2, muestran que los tres lotes del medicamento MB presentan un comportamiento de disolución similar, pero con un porcentaje de fármaco disuelto menor con respecto al medicamento de referencia MB2. En tanto para el medicamento genérico MC1 presenta un comportamiento completamente distinto con respecto al MA2, y una disolución muy lenta (gráfica 19).



Gráfica 19. Comparación del Perfil de Disolución promedio de las 4 formulaciones genéricas y la de referencia MA2. Los datos se expresan como el promedio \pm SD de las 12 tabletas.

Al obtener los valores de f_2 obtenidos en la comparación con el segundo lote del medicamento de referencia MA2. Los tres lotes del medicamento MB así como el

lote fabricado por MC no cumplen con $50 < f_2 < 100$, por lo que sus perfiles de disolución no se pueden considerar similares a la formulación de referencia MA2, ya que sus valores de f_2 se encuentran por debajo de 50. (Ver tabla 24)

Tabla 24. Resultados de f_2 obtenidos de la comparación con el medicamento de referencia MA2.

Medicamento de referencia MA2	
Formulación	f_2
MB1	46.800
MB2	49.288
MB3	43.265
MC1	16.703

8. DISCUSIÓN.

Una de las principales preocupaciones en materia de salud es garantizar el acceso de los medicamentos a la mayoría de la población, por lo que los medicamentos genéricos juegan un papel muy importante en este contexto, así como en la evolución del mercado farmacéutico, especialmente en la factura que las instituciones públicas tienen que pagar para atender las necesidades de la población en materia farmacoterapéutica.^{27,32}

El tratamiento de la epilepsia no es ajeno al tema ya que los elevados costos de los medicamentos anticonvulsivos y que el uso de este tipo de medicamentos por los pacientes epilépticos es crónico e incluso de por vida, genera un gran impacto en la economía del paciente y en el sector salud, por lo que supone una alternativa la introducción de los medicamentos genéricos ya que la principal característica es el bajo costo en comparación con el medicamento de marca.

En México, los medicamentos genéricos deben cumplir con los criterios establecidos por la NOM-177-SSA1-2013 como la prueba de disolución y de bioequivalencia para demostrar que un medicamento es intercambiable, garantizando la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos.

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 deseado, sin embargo si la disolución es muy rápida la concentración plasmática será elevada y en el caso de fármacos de ventana terapéutica estrecha, como es el caso de la Carbamazepina, habrá toxicidad por el medicamento. Por esta razón

el perfil de disolución *in vitro* ayuda a predecir el comportamiento del medicamento *in vivo*.³³

La Carbamazepina está disponible comercialmente en 4 presentaciones farmacéuticas, como tableta convencional de 100 y 200 mg, tableta de liberación prolongada de 100, 200 y 400 mg, tableta masticable de 100 mg y suspensión oral.³⁴

En México se comercializan alrededor de 7 medicamentos genéricos que contienen Carbamazepina como ingrediente activo, por lo que en este estudio se realizó el control de calidad como producto terminado y la prueba del perfil de disolución *in vitro* a 6 formulaciones de tabletas convencionales de Carbamazepina de 200mg de fabricados por dos laboratorios diferentes, para demostrar la similitud entre dichas formulaciones y si estas cumplen con lo establecido en Norma y en la Farmacopea.

Para el control de calidad como producto terminado se utilizó la monografía de tabletas de carbamazepina situada en la FEUM 10ed, considerando pruebas como apariencia, peso promedio, friabilidad, dureza, desintegración y valoración.

Los resultados globales obtenidos de las pruebas realizadas para determinar el control de calidad a las tabletas estudiadas confirman uniformidad en apariencia entre las mismas tabletas de cada formulación. En la evaluación del peso promedio ninguna de las 6 formulaciones mostró una variación mayor al 10% establecido, cumpliendo con la especificación. Las tabletas de las 6 formulaciones estudiadas mostraron tener resistencia a la abrasión y a los golpes provocados

durante la prueba de friabilidad quedando dentro de la especificación, al no mostrar una pérdida de peso mayor al 1%, por lo que se asume que las tabletas resisten el desgaste por rozamiento durante la manipulación, el envasado y el transporte.

Los dos lotes del medicamento MA tuvieron una dureza similar, requiriendo 8.11 kg/fza para MA1 y 8.74 kg/fza para MA2; para los tres lotes de MB (MBgt 1, MB2 y MB3) la fuerza requerida para su fractura fue de 7.88 kg/fza, 8.38 kg/fza y 10.78 kg/fza respectivamente, mostrando variabilidad entre las formulaciones del mismo fabricante. Las tabletas MC1 necesitaron 13.17 kg/fza para su ruptura, siendo la formulación con mayor dureza. El tiempo necesario para la desintegración total de las tabletas fue similar entre las formulaciones de MA y MB, ya que los registros del tiempo estuvieron entre 0.5 y 2.5 min, sin embargo las tabletas de MC necesitaron de 14 minutos para su completa desintegración, como consecuencia de la relación que existe con la dureza mostrada en la prueba anterior, por consiguiente la desintegración del producto pudiera ser una etapa crítica que afecte la disolución y subsecuente la eficacia del medicamento.

La valoración del principio activo se realizó por método espectrofotométrico en la región UV a una longitud de onda de 285nm, considerando las características estructurales de la molécula y el contenido del mismo en las tabletas. Los resultados de la valoración para los lotes de MA1 y MA2, fueron de 96.87%, 96.32%, respectivamente, cumpliendo con la especificación de 92-108%, sin embargo para los tres lotes del medicamento genérico MB1, MB2 y MB3 se tuvo como resultado un contenido del principio activo de 93.44%, 93.40% y 82.37%,

mostrando una variabilidad significativa en uno de los tres del mismo fabricante, ya que el lote MB3 fue rechazado al no cumplir con el porcentaje de principio activo indicado en el marbete, entre tanto las tabletas de MC1 obtuvieron 85.50% situándose por debajo del criterio establecido y por lo tanto también se rechazó.

Para la obtención de los perfiles de disolución se siguieron las condiciones establecidas en la monografía de la FEUM 10ed para la prueba de desempeño, siendo necesario validar el método analítico para la cuantificación de Carbamazepina a 285 nm por espectrofotometría UV.

Los resultados de la linealidad del fármaco muestran que hay una relación proporcional entre la concentración y la absorbancia medida, logrando la concordancia entre las respuestas ($r \geq 0.99$) obtenidas dentro del rango de concentraciones establecido (5-15 $\mu\text{g/mL}$) y una precisión bajo las condiciones establecidas, al obtener la dispersión de los valores en cada uno de los niveles de concentración establecidos, dentro del límite de aceptación marcado ($\text{CV} \leq 2\%$).²²

El método analítico aplicado para la cuantificación de Carbamazepina en cada formulación fue lineal, con un alto grado de concordancia entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada de Carbamazepina ($r \geq 0.99$) dentro del rango de concentraciones estudiadas (5-15 $\mu\text{g/mL}$), proporcionalidad del tipo $y = mx + b$ cuyas rectas fueron $y = 0.9732x + 0.122$ para MA-MB y $y = 0.9512x + 0.0737$ para MC. El método para los medicamentos también mostró ser exacto y preciso estando por debajo del 3% establecido para estos parámetros.²²

Debido a que las muestras obtenidas en el perfil de disolución eran filtradas antes de su análisis, se valoró la influencia del filtro, demostrando que no existe adherencia del fármaco al filtro utilizado, ya que la diferencia absoluta del promedio de las muestras filtradas y sin filtrar fue menor al 2%. La selectividad de un método analítico es de suma importancia para los estudios de disolución, ya que se debe demostrar que no hay interferencia alguna entre el fármaco y los componentes de la muestra. Para éste parámetro se analizó una solución de CBZ de 10µg/mL preparada a partir del medicamento utilizando una solución estándar con la misma concentración como blanco y al comparar los espectros UV (fig. 5), se observó que no existe para ninguna de las formulaciones estudiadas interferencia por parte de los excipientes de la formulación y la sustancia de interés, al no haber absorptividad ni cambios en la forma del espectro de las soluciones de CBZ analizadas.

Para demostrar la estabilidad una solución con concentración de 10µg/mL de CBZ, se resguardo bajo refrigeración (4°C) y se analizó a las 0, 24 y 48 horas de su preparación, demostrando que la muestra bajo estas condiciones es inestable , por lo que las muestras tomadas se deben analizar durante las primeras 24 horas de su obtención.

La prueba de desempeño de disolución indicada en la monografía de la FEUM establece que entre el 45% y el 75% de la cantidad de Carbamazepina indicada en el marbete se disuelve a los 15 minutos y no menos del 75% a los 60 minutos para cada tableta.

Para la formulación MA1 tuvo $72.81 \pm 5.72\%$ y MA2 se obtuvo $83.14 \pm 4.47\%$ de fármaco disuelto a los 15 minutos situándose dentro de especificación, por otro lado los tres lotes de MB1, MB2 y MB3 alcanzaron un 70.92% , $72.13 \pm 3.19\%$ y $68.58 \pm 4.16\%$ de fármaco disuelto a los 15 minutos cumpliendo con la prueba de desempeño, sin embargo se observa variabilidad entre lotes. Con respecto al medicamento de MC1 a los 15 minutos apenas alcanzó $37.68 \pm 18.80\%$ de fármaco disuelto y obtuvo una variabilidad mayor del 20% en el primer tiempo, motivos por los que la formulación no cumplió con la prueba de desempeño. (Tablas 21 y 22)

Los perfiles de disolución promedio obtenidos a partir del porcentaje disuelto de 12 tabletas en las gráficas 5,7,9,11,13 y 15, presentan un comportamiento similar pero con diferencias en el porcentaje de fármaco disuelto, donde se observa que ninguna de las 5 formulaciones mencionadas alcanzó el 100% de fármaco disuelto en los 50 minutos que duró la prueba, el máximo porcentaje disuelto (83.14%) lo alcanzó la formulación MA2 y el menor la formulación MB3, dicho resultado ya se esperaba dado que en la valoración el porcentaje de principio activo contenido fue de 82.37% para MB3, respectivamente.

El porcentaje del coeficiente de variación encontrado en cada punto determinado del porcentaje disuelto del fármaco para los lotes de MA y de MB (tabla 22) fue muy homogénea entre lotes de cada formulación y se encuentra dentro de especificación ya que ninguna rebasa el 20% de variación en el primer tiempo de muestreo, ni el 10% de variación a partir del segundo tiempo de muestreo. Contrario a lo anterior el perfil de disolución de MC1, mostró una variabilidad mayor al 20% en su primer tiempo de muestreo, incumpliendo con el criterio

establecido por la NOM-177-SSA1-2013. La variación observada en los porcentajes disueltos de la formulación MC1, puede ser el resultado de un proceso de fabricación poco controlado, ya que la formulación presentó una alta dispersión en los parámetros de control de calidad tal como la dureza y desintegración (pág. 34) en comparación a las otras formulaciones. Tratando de evidenciar la relación entre el tiempo de desintegración y el máximo por ciento disuelto en cada formulación la gráfica 17 fue construida. Si bien no se evidencia claramente una relación directa entre el tiempo de desintegración y el porcentaje disuelto en cada formulación, si se establece que a un tiempo prolongado de desintegración refleja una cantidad baja de fármaco disuelto.

La gráfica 16 presenta el comportamiento obtenido en los perfiles de disolución de las 6 formulaciones y claramente se puede observar que éste para las tabletas MC1 es muy diferente a las formulaciones de MA y MB. Para establecer la similitud o no en el comportamiento de disolución entre las formulaciones se aplicó el factor de similitud (f_2). La comparación de los tres lotes de MB y MC contra el primer lote del medicamento de referencia MA1, resultó en que las formulaciones de MB1, MB2 y MB3 mostraron un $f_2 = 79.359$, 82.351 y 67.358 respectivamente considerándose similares al medicamento de referencia, mientras que MC1 ($f_2 = 21.348$) no mostro similitud. (Tabla 23)

La comparación de los perfiles de disolución utilizando el segundo lote de MB2 mostró resultados totalmente diferentes en referencia al primer lote del medicamento innovador, ya que ninguna de las 4 formulaciones genéricas mostró

similitud alguna con el innovador, para el lote MB1, MB2 y MB3, $f_2 = 46.80, 49.288, 43.26$ respectivamente y para MC1, $f_2 = 16.703$.

A pesar de cumplir satisfactoriamente con todos los parámetros de control de calidad, el medicamento de referencia presentó variabilidad significativa en la comparación de los perfiles de disolución entre lotes, esta variabilidad tuvo como consecuencia la dispersión de los datos obtenidos dentro del margen de la especificación, por lo que no se puede hablar de aceptar o rechazar la similitud de las 4 formulaciones genéricas, ya que esto dependerá del lote de referencia con el que se compare, suponiendo entonces problemas no solo en la calidad del genérico sino también en la calidad del medicamento de referencia.

Las variaciones mostradas entre lotes de un mismo fabricante pueden sugerir desviaciones en la formulación y/o en el control del proceso de fabricación, lo cual podría repercutir en la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica y su biodisponibilidad.

En estudios anteriores se hace hincapié en la inconsistencia de la calidad de medicamentos genéricos anticonvulsivantes en especial de Carbamazepina y sus posibles consecuencias clínicas llegando a ser un problema que se ha mantenido vigente durante estos años³⁶ por lo que en este estudio se manifiesta la persistencia de los problemas mencionados con anterioridad que presentan los anticonvulsivantes genéricos, es importante señalar que es una situación crítica ya que al ser la carbamazepina un medicamento de ventana terapéutica estrecha puede tener consecuencias que impactan directamente a la salud y a la vida del

paciente, por lo que es importante asegurar la uniformidad de calidad entre lotes de una misma formulación.

Por esta razón sería importante aunar más al respecto sobre las posibles causas que conllevan a la variabilidad en su calidad farmacéutica y a las posibles soluciones que aseguren la calidad de las tabletas de Carbamazepina.

9. CONCLUSIONES.

- Las formulaciones del producto de referencia MA1 y MA2 cumplieron con los controles de calidad para producto terminado así como los genéricos MB1 y MB2.
- Dos de las formulaciones genéricas MB3 y MC1 mostraron inconsistencias al presentar variabilidad entre lotes ya que no cumplieron con la valoración del principio activo.
- El método analítico utilizado en el desarrollo de los perfiles de disolución cumpliendo las especificaciones de la NOM-177-SSA1-2013 es confiable para el uso destinado.
- La comparación con el segundo lote del producto de referencia MA2 no evidencio similitud con ninguna de las 4 formulaciones genéricas (MB1, MB2, MB3 y MC1)
- La variabilidad entre los lotes puede estar relacionada a la tecnología farmacéutica utilizada en su fabricación lo que pudo provocar variación en los Perfiles de disolución.

10. PERSPECTIVAS.

Este estudio señala la importancia del desarrollo de los perfiles de disolución *in vitro* para el respaldo a la bioequivalencia y la situación actual de los medicamentos genéricos anticonvulsivantes en México.

Por esta razón es de suma importancia que se siga dando seguimiento a este estudio haciendo la comparación de los perfiles de disolución con el mismo medicamento de referencia pero utilizando un lote diferente que complementen los resultados obtenidos.

Así mismo es importante adquirir por lo menos tres lotes diferentes de medicamento genérico por cada fabricante estudiado.

Utilizar el trabajo presente como un parteaguas en estudios de disolución posteriores.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Armijo J.A., Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. Farmacología humana, 5ta ed.; Florez, J., Ed. ElsevierMasso. España, 2008.
2. López-Hernández E., Bravo J., Solís H., Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. Laboratorio de neurofisiología, departamento de anatomía. Facultad de medicina UNAM.
3. Shovon D. S. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. UCL University college London, United Kingdom. *Epilepsy* 52(6): 1033-1044,2011.
4. Clínica de epilepsia, Epilepsia en México, [internet; consulta 24 de marzo del 2014]. Disponible en <http://epilepsiaenmexico.com/epidemiologia/>
5. Clark W.G., Brater D.C., Fármacos antiepilépticos, farmacología clínica, 12^a ed., Ed. Medico Panamericana, México
6. Potter J.R., Antiepilépticos. Farmacología básica y clínica, 6ta ed. KatzungG.B.,Ed. El manual moderno, México D.F., 1996.
7. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Epilepsia 2012. [internet; consulta 24 marzo 2014] Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/
8. Azanza J.R., Manubens A., Quetglas E., Sabada B., Consideraciones farmacológicas sobre medicamentos genéricos. Relevancia del concepto de bioequivalencia en fármacos antiepilépticos, *NeuroISupl* 2008; 4(1) 2-10.

9. Uzunovic A., Vranic E., Hadzidedic S., Impairment of the in vitro release of carbamazepina from tablets. *Bosnian journal of basic medical sciences* 2010; 10)3: 234-238.
10. Jain K. K. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *Journal of the Royal Society of medicine*. 1993. Volume 86. Switzerland.
11. Ruiz M. E., La intercambiabilidad de medicamentos. Bioequivalencia vs intercambiabilidad: el caso de la carbamazepina. Facultad de ciencias exactas, departamento de ciencias biológicas, Plata Argentina, 2011.
12. Meador J.K. MD; D.W.L. Vazquez R.B.; Differential cognitive and behavioral effects of Carbamazepine and Lamotrigine. Department of Neurology, Medical college of Georgia, 2001.
13. Privitera M.D. Generic antiepileptic drugs current controversies and future directions, current review in clinical science. *Epilepsycurrents*, vol 8, No. 5, 2008
14. Volonté M. G. Viñas M.A., Estudio comparativo de comprimidos de 200 mg de carbamazepina para determinar equivalencia farmacéutica. *Acta farmacéutica bonaerense* vol 23 no. 3, 2004.
15. Ruiz M.A; Restrepo M.M., Arcbold R. Estudio de bioequivalencia de dos formulaciones de tabletas de carbamazepina de liberación retardada, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia Medellin Colombia, 2000.
16. Velasco A., Fármacos antiepilépticos. *Farmacología fundamental*, 1ª ed., Ed. Mc Graw Hill interamericana, Madrid España, 2003.

17. Googman y Gilman. Farmacoterapia de las epilepsias. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12ª ed.; Ed. Mc Graw Hill, México D.F., 2012.
18. Parrillo C.S., Biodisponibilidad oral y de formulaciones farmacéuticas de carbamazepina y su metabolito en voluntarios sanos, Unidad de farmacología clínica, Montevideo Uruguay. Biomedicina 1(2),2006.
19. Brodie J.M.; Wilson A.E., Pregabalin drug interaction studies lack of effect of Carbamazepine, Phenytoin, Lamotrigine and Valproate in patients with partial epilepsy, Clinical study centers, Arkansas USA. Epilepsy 46(9):1407-1413,2005.
20. Frigola J.J., Crespo H.M., Braga H.S., Efectos del Fenobarbital, ácido Valproico y Carbamazepina sobre lípidos y lipoproteínas séricas en población infanto-juvenil, Unidad de Neuropediatría, Facultad de medicina, Oviedo España, 1996.
21. Reglamentos de insumos para la salud [internet; última reforma 2012; consulta 20 febrero 2014]. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Reglamentos.aspx>
22. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a los que deben ajustarse los terceros autorizados que realicen Las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben ajustarse los terceros autorizados, centros de investigación o instituciones hospitalarias que

- realicen las pruebas de bicomparabilidad. Secretaria de Salud: México, D.F., 2013.
23. Guía para la industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral solidas de liberación inmediata. U.S. Food and drugadministration (FDA). 1997
24. 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.
25. 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.
26. Bell, J. G.; Sander J. W., the epidemiology of epilepsy: the size of the problema, Seizure: the journal of the british epilepsy association 2001.
27. Paredero, JM. Genéricos: sus indicaciones, denominaciones, marcas y excipientes. Bol Farmacoter Castilla-La Mancha 2010; XI (2): 5-8.
28. Medina J.R., Salazar D.K., Comparative *in vitro* dissolution study of carbamazepina immediate-release products using the USP paddles method and the flow-through cell system, Saudi Pharmaceutical Journal, 2013.
29. Gidal B. E., Tomson T. Debate: substitution of generic drugs in epilepsy: is there cause for concern?, department of clinical neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm Sweden. 2008

30. Farmacopea de los estados unidos mexicanos (FEUM) 10ª ed., comisión permanente de los estados unidos mexicanos 2011.
31. Farmacopea de los estados unidos mexicanos (FEUM) 6ª ed., comisión permanente de los estados unidos mexicanos 1996.
32. Brayfield A. Martindale: The complete drug reference 38ed., Ed. Pharmaceutical Press, United Kingdom, 2014.
33. Argumosa A, Herranz JL. [The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy]. Rev Neurol 2005; 41(1):45-49.
34. 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.
35. Food and Drug Administration (FDA), US .[internet; consultado 20 octubre 2014], Disponible en: <http://fda.gov>
36. Hartman S.J., Shaw A.L., The controversy over generic Antiepileptic drugs. Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore Maryland 2010.