

## Lamotrigina, Tabletas de Liberación Prolongada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	27-abr-2018
<b>Fecha Oficial</b>	01-may-2018
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 4
<b>Motivo de la Revisión</b>	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 4 ha revisado la monografía de Lamotrigina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de la revisión es agregar las *Pruebas de Disolución 3, 4 y 5* para incluir medicamentos que fueron aprobados con condiciones de disolución y criterios de aceptación diferentes. La revisión requiere un cambio en la enumeración de las tablas en la sección de *Impurezas Orgánicas*.

- La *Prueba de Disolución 5* fue validada usando una columna L1 marca Xterra RP18. El tiempo de retención típico para lamotrigina es aproximadamente 2,5 minutos.

El Boletín de Revisión de Lamotrigina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el Segundo Suplemento de USP41-NF36.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ren-Hwa Yeh, Enlace Científico Sénior (301-998-6818 o [rhy@usp.org](mailto:rhy@usp.org)).

## Lamotrigina, Tabletas de Liberación Prolongada

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Lamotrigina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de lamotrigina ( $C_9H_7Cl_2N_5$ ).

### IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

### VALORACIÓN

#### • PROCEDIMIENTO

**Fase móvil:** Acetonitrilo, agua y ácido trifluoroacético (25:75:0,05)

**Diluyente:** Acetonitrilo, metanol y agua (10:20:70)

**Solución estándar:** 0,25 mg/mL de ER Lamotrigina USP en *Diluyente*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

**Solución madre de la muestra:** 1,0–3,0 mg/mL de lamotrigina, que se prepara según se indica a continuación. Transferir no menos de 5 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado que contenga un volumen de acetonitrilo equivalente al 10% del volumen del matraz. Dejar que las Tabletas se dispersen. Agregar un volumen de metanol equivalente al 20% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 10 minutos. Agregar un volumen de ácido clorhídrico 0,1 M equivalente al 30% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 25 minutos o hasta obtener una dispersión fina y uniforme. Dejar que se enfríe a temperatura ambiente. Diluir con ácido clorhídrico 0,1 M a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de nailon con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m y usar el filtrado.

**Solución muestra:** Nominalmente 0,2–0,3 mg/mL de lamotrigina en ácido clorhídrico 0,1 M, a partir de un volumen adecuado de *Solución madre de la muestra*

#### Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 270 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  15 cm; relleno L1 de 3  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 40°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 5  $\mu$ L

**Tiempo de corrida:** No menos de 8 veces el tiempo de retención de lamotrigina

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

#### Requisitos de aptitud

**Factor de asimetría:** No más de 2,0

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,5%

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de lamotrigina ( $C_9H_7Cl_2N_5$ ) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Lamotrigina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

$C_U$  = concentración nominal de lamotrigina en la *Solución muestra* (mg/mL)  
Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

##### Prueba 1

**Medio 1:** Ácido clorhídrico 0,01 M; 700 mL

**Medio 2:** 7,8 g de fosfato tribásico de sodio y 22,5 g de dodecil sulfato de sodio en 1 litro de agua. Esta solución tiene un pH de aproximadamente 12.

**Aparato 2:** 50 rpm, con dispositivos de sumersión (ver *Disolución* (711), *Figura 2a*)

##### Tiempos

**Para Tabletas con un contenido declarado de 25 ó 50 mg:** 2; 7; 15 h

**Para Tabletas con un contenido declarado de 100; 200 ó 250 mg:** 2; 5; 12 h

**Para Tabletas con un contenido declarado de 300 mg:** 2; 6; 13 h

**Procedimiento:** Realizar la prueba con *Medio 1* durante 2 horas. Agregar 200 mL de *Medio 2*, precalentado a 37°. Dentro de los 5 minutos de la adición de *Medio 2*, retirar la muestra para el tiempo de muestreo de 2 horas. Continuar el análisis retirando muestras en los tiempos de muestreo especificados en la *Tabla 1*, *Tabla 2* o *Tabla 3*, dependiendo de la cantidad declarada.

**Diluyente:** *Medio 1* y *Medio 2* (70:20)

**Solución estándar:** ( $L/900$ ) mg/mL de ER Lamotrigina USP en *Diluyente*, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

**Solución muestra:** Pasar una porción adecuada de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m. Diluir con *Diluyente*, si fuera necesario.

**Blanco:** *Diluyente*

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 260 nm. [NOTA—Dependiendo de la cantidad declarada, se pueden usar celdas con longitudes de paso adecuadas.]

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de lamotrigina ( $C_9H_7Cl_2N_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada ( $Q$ ), en cada tiempo de muestreo  $i$ :

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times V \times D \times (1/L) \times 100$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$D$  = factor de dilución, si fuera necesario

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

#### Tolerancias

**Para Tabletas con una cantidad declarada de 25 ó 50 mg:** Ver la *Tabla 1*.

**Para Tabletas con una cantidad declarada de 100; 200 ó 250 mg:** Ver la *Tabla 2*.

**Para Tabletas con una cantidad declarada de 300 mg:** Ver la *Tabla 3*.

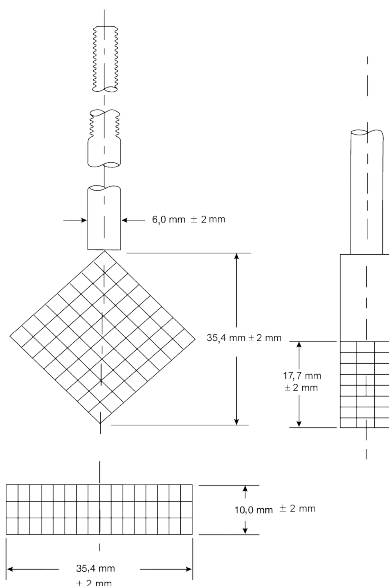


Figura 1. Canastilla estacionaria para tabletas.

NOTAS

1. Varilla y Canastilla con Tapa para la tableta colocada sobre la diagonal horizontal de la Canastilla.
2. El material de la Tapa y la Canastilla es acero inoxidable.
3. La apertura de la malla de la Canastilla es N°8.

Tabla 1

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
1	2	No más de 10%
2	7	35%–55%
3	15	No menos de 80%

Tabla 2

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta	
		100 mg, 200 mg	250 mg
1	2	No más de 10%	No más de 10%
2	5	20%–45%	20%–40%
3	12	No menos de 80%	No menos de 80%

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
1	2	No más de 10%
2	6	25%–45%
3	13	No menos de 80%

Las cantidades disueltas de lamotrigina ( $C_9H_7Cl_2N_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,01 M; 700 mL

**Medio madre de la etapa amortiguada:** 2,83 g de fosfato monobásico de sodio, 1,72 g de hidróxido de sodio y 22,5 g de dodecil sulfato de sodio en 1 litro de agua

**Medio de la etapa amortiguada:** Medio de la etapa ácida y Medio madre de la etapa amortiguada (70:20); 900 mL. Ajustar con solución A (ácido fosfórico en agua, que se prepara diluyendo 1 mL de ácido fosfórico con agua hasta 50 mL) o hidróxido de sodio 0,1 N, si fuera necesario, a un pH de 6,8. Registrar el volumen requerido de solución A o hidróxido de sodio 0,1 N para ajustar el pH a 6,8.

**Aparato 2:** 50 rpm, con canastilla estacionaria para tabletas. Ver las Figuras 1 y 2.

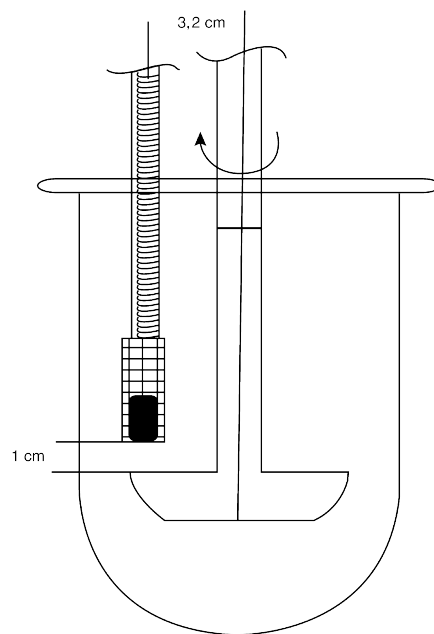


Figura 2. Diagrama de configuración de la canastilla estacionaria para liberación de fármacos en tabletas.

### Tiempos

**Para Tabletas con un contenido declarado de 25 ó 50 mg:** 2 horas en *Medio de la etapa ácida*; 4; 7; 9 y 15 horas en *Medio de la etapa amortiguada*

**Para Tabletas con un contenido declarado de 100; 200 ó 300 mg:** 2 horas en *Medio de la etapa ácida*; 3; 5; 7 y 12 horas en *Medio de la etapa amortiguada*

[NOTA—Los tiempos en el *Medio de la etapa amortiguada* incluyen el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.]

**Procedimiento:** Llevar a cabo la prueba con *Medio de la etapa ácida* durante 2 horas, luego recoger la muestra de *Medio de la etapa ácida* y reemplazarla con el mismo volumen de *Medio de la etapa ácida*. Agregar 200 mL de *Medio madre de la etapa amortiguada* a la solución anterior. Si fuera necesario, agregar solución A o hidróxido de sodio 0,1 N a la solución para alcanzar un pH de 6,8. Continuar con la prueba retirando muestras en los tiempos de muestreo especificados en la *Tabla 4* o *Tabla 5*, dependiendo de la cantidad declarada. Reemplazar cada uno de los volúmenes retirados con un volumen igual de *Medio de la etapa amortiguada*.

**Solución amortiguadora:** Disolver 2,76 g de fosfato monobásico de sodio en 1 litro de agua. Agregar 2 mL de trietilamina y ajustar con solución A a un pH de 7,0.

**Fase móvil:** Metanol y *Solución amortiguadora* (55:45)

**Solución madre del estándar:** 1,4 mg/mL de ER Lamotrigina USP en metanol

**Solución estándar de la etapa ácida:**  $(L/900)$  mg/mL de ER Lamotrigina USP, a partir de *Solución madre del estándar*, en *Medio de la etapa ácida*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

**Solución estándar de la etapa amortiguada:**  $(L/900)$  mg/mL de ER Lamotrigina USP, a partir de *Solución madre del estándar*, en *Medio de la etapa amortiguada*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

**Solución muestra de la etapa ácida:** Retirar una alícuota de 10,0 mL y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$ . Reemplazar la alícuota de 10,0 mL retirada para el análisis con una alícuota de 10,0 mL de *Medio de la etapa ácida*.

**Solución muestra de la etapa amortiguada:** Retirar una alícuota de 10,0 mL y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$ . Reemplazar la alícuota de 10,0 mL retirada para el análisis con una alícuota de 10,0 mL de *Medio de la etapa amortiguada*.

### Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 270 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  15 cm; relleno L7 de 5  $\mu\text{m}$

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección**

**Para Tabletas de 25 mg:** 80  $\mu\text{L}$

**Para Tabletas de 50 mg:** 40  $\mu\text{L}$

**Para Tabletas de 100 mg:** 20  $\mu\text{L}$

**Para Tabletas de 200 ó 300 mg:** 10  $\mu\text{L}$

**Tiempo de corrida:** No menos de 1,8 veces el tiempo de retención de lamotrigina

### Aptitud del sistema

**Muestras:** *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

### Requisitos de aptitud

**Factor de asimetría:** No más de 2,0

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%

### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución muestra de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada* y *Solución muestra de la etapa amortiguada*

Calcular la cantidad disuelta de lamotrigina ( $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada ( $Q_A$ ), en el *Medio de la etapa ácida*:

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S \times V_A \times (1/L) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa ácida*

$r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa ácida*

$C_S$  = concentración de ER Lamotrigina USP en la *Solución estándar de la etapa ácida* (mg/mL)

$V_A$  = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 700 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de lamotrigina ( $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ) durante la etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* en el tiempo de muestreo  $i$

$r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*

$C_S$  = concentración de ER Lamotrigina USP en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de lamotrigina ( $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ) durante la etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_1 = [C_1 \times V_B \times (1/L) \times 100] + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[(C_2 \times V_B) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100\} + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[(C_3 \times V_B) + [(C_2 + C_1) \times V_S]] \times (1/L) \times 100\} + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[(C_4 \times V_B) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]] \times (1/L) \times 100\} + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$C_i$  = concentración de lamotrigina en la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirada en el tiempo de muestreo  $i$  (mg/mL)

$V_B$  = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$Q_A$  = cantidad disuelta de lamotrigina, como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida*

$V_S$  = volumen de la solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo ( $i$ ) durante la etapa ácida o etapa amortiguada (mL)

$V_A$  = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 700 mL

### Tolerancias

**Para Tabletas con un contenido declarado de 25 ó 50 mg:** Ver la *Tabla 4*.

4 Lamotrigina

Para Tabletas con un contenido declarado de 100; 200 ó 300 mg: Ver la *Tabla 5*.

**Tabla 4**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
1	2	No más de 10%
2	4	5%–25%
3	7	30%–50%
4	9	50%–70%
5	15	No menos de 80%

**Tabla 5**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
1	2	No más de 10%
2	3	5%–20%
3	5	25%–50%
4	7	50%–70%
5	12	No menos de 80%

Las cantidades disueltas de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

- **Prueba 3:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,01 M; 700 mL

**Medio madre de la etapa amortiguada:** 7,8 g de fosfato tribásico de sodio y 22,5 g de dodecil sulfato de sodio en 1 litro de agua

**Medio de la etapa amortiguada:** *Medio de la etapa ácida* y *Medio madre de la etapa amortiguada* (70:20); 900 mL. Ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N SR o hidróxido de sodio 2 N SR a un pH de 6,8.

**Aparato 2:** 50 rpm, con canastilla estacionaria para tabletas. Ver las *Figuras 1* y *2* en la *Prueba 2*.

**Tiempos**

**Para Tabletas con un contenido declarado de 25;**

**50; 100 ó 200 mg:** 2 horas en *Medio de la etapa ácida*; 4; 7 y 14 horas en *Medio de la etapa amortiguada*

[NOTA—Los tiempos en el *Medio de la etapa amortiguada* incluyen el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.]

**Procedimiento:** Llevar a cabo la prueba con *Medio de la etapa ácida* durante 2 horas, luego recoger la muestra de *Medio de la etapa ácida* y reemplazarla con el mismo volumen de *Medio de la etapa ácida*. Agregar 200 mL de *Medio madre de la etapa amortiguada* a la solución anterior. Continuar el análisis retirando muestras en los tiempos de muestreo especificados en la *Tabla 6*. Reemplazar cada uno de los volúmenes retirados con un volumen igual de *Medio de la etapa amortiguada*.

**Solución amortiguadora:** Disolver 2,72 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua y ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de 3,7.

**Fase móvil:** Metanol, acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (50:15:35)

**Solución madre del estándar:** 0,6 mg/mL de ER Lamotrigina USP en metanol. Someter a ultrasonido hasta disolver, según sea necesario.

**Solución estándar de la etapa ácida:** 0,036 mg/mL de ER Lamotrigina USP, a partir de *Solución madre del estándar*, en *Medio de la etapa ácida*

**Solución estándar de la etapa amortiguada:** (L/900) mg/mL de ER Lamotrigina USP, a partir de *Solución madre del estándar*, en *Medio de la etapa amortiguada*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

**Solución muestra de la etapa ácida:** Retirar una alícuota de 10,0 mL y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 5 mL del filtrado. Reemplazar la alícuota de 10,0 mL retirada para el análisis con una alícuota de 10,0 mL de *Medio de la etapa ácida*.

**Solución muestra de la etapa amortiguada:** Retirar una alícuota de 10,0 mL y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Reemplazar la alícuota de 10,0 mL retirada para el análisis con una alícuota de 10,0 mL de *Medio de la etapa amortiguada*.

**Sistema cromatográfico**

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 270 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

**Temperatura de la columna:** 35°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 1,7 veces el tiempo de retención de lamotrigina

**Aptitud del sistema**

**Muestras:** *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 2,0

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución muestra de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada* y *Solución muestra de la etapa amortiguada*

Calcular la cantidad disuelta de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>), como porcentaje de la cantidad declarada (Q<sub>A</sub>), en el *Medio de la etapa ácida*:

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S \times V_A \times (1/L) \times 100$$

r<sub>U</sub> = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa ácida*

r<sub>S</sub> = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa ácida*

C<sub>S</sub> = concentración de ER Lamotrigina USP en la *Solución estándar de la etapa ácida* (mg/mL)

V<sub>A</sub> = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 700 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la concentración (C<sub>i</sub>) de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i) durante la etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r<sub>U</sub> = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* en el tiempo de muestreo i

r<sub>S</sub> = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*

$C_3$  = concentración de ER Lamotrigina USP en la Solución estándar de la etapa amortiguada (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de lamotrigina ( $C_9H_7Cl_2N_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ) durante la etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_1 = [C_1 \times V_B \times (1/L) \times 100] + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[(C_2 \times V_B) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100\} + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[(C_3 \times V_B) + [(C_2 + C_1) \times V_S]] \times (1/L) \times 100\} + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$C_i$  = concentración de lamotrigina en la Solución muestra de la etapa amortiguada retirada en el tiempo de muestreo  $i$  (mg/mL)

$V_B$  = volumen de Medio de la etapa amortiguada, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$Q_A$  = cantidad disuelta de lamotrigina, como porcentaje de la cantidad declarada, en el Medio de la etapa ácida

$V_S$  = volumen de la solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo ( $i$ ) durante la etapa ácida o etapa amortiguada (mL)

$V_A$  = volumen de Medio de la etapa ácida, 700 mL

#### Tolerancias

Para Tabletas con un contenido declarado de 25; 50; 100 ó 200 mg: Ver la Tabla 6.

Tabla 6

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 10
2	4	No más de 25
3	7	36–61
4	14	No menos de 85

Las cantidades disueltas de lamotrigina ( $C_9H_7Cl_2N_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a Disolución <711>, Tabla de Aceptación 2.

**Prueba 4:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la Prueba de Disolución 4 de la USP.

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,01 M; 700 mL

**Medio madre de la etapa amortiguada:** 7,8 g de fosfato tribásico de sodio y 22,5 g de dodecil sulfato de sodio en 1 litro de agua

**Medio de la etapa amortiguada:** Medio de la etapa ácida y Medio madre de la etapa amortiguada (70:20); 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm con dispositivos de sumersión

**Tiempos**  
**Para Tabletas con un contenido declarado de 25; 50; 100; 200 ó 300 mg:** 2 horas en Medio de la etapa ácida; 9 y 17 horas en Medio de la etapa amortiguada

[NOTA—Los tiempos en el Medio de la etapa amortiguada incluyen el tiempo en el Medio de la etapa ácida.]

**Procedimiento:** Llevar a cabo la prueba con Medio de la etapa ácida durante 2 horas, luego recoger la muestra de Medio de la etapa ácida y reemplazarla

con el mismo volumen de Medio de la etapa ácida. Agregar 200 mL de Medio madre de la etapa amortiguada a la solución anterior. Continuar con la prueba retirando muestras en los tiempos de muestreo especificados en la Tabla 7. Reemplazar cada uno de los volúmenes retirados con un volumen igual de Medio de la etapa amortiguada.

**Solución amortiguadora:** Disolver 4,1 g de fosfato monobásico de potasio en 900 mL de agua y ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de 2,0, y luego diluir con agua hasta 1 litro. Agregar 1,25 g de 1-hexanosulfonato de sodio a la solución y mezclar.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y Solución amortiguadora (25:75)

**Solución madre 1 del estándar de la etapa ácida:** 0,07 mg/mL de ER Lamotrigina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Lamotrigina USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de metanol equivalente al 20% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con Medio de la etapa ácida a volumen. Diluir adicionalmente esta solución con Medio de la etapa ácida hasta obtener una concentración final de 0,07 mg/mL.

**Solución madre 2 del estándar de la etapa ácida:** 0,14 mg/mL de ER Lamotrigina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Lamotrigina USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de metanol equivalente al 20% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con Medio de la etapa ácida a volumen. Diluir adicionalmente esta solución con Medio de la etapa ácida hasta obtener una concentración final de 0,14 mg/mL.

**Solución estándar de la etapa ácida:**  $0,1 \times (L/700)$  mg/mL de ER Lamotrigina USP, a partir de Solución madre 1 del estándar de la etapa ácida para Tabletas con un contenido declarado de 25; 50; 100 y 200 mg, o a partir de Solución madre 2 del estándar de la etapa ácida para Tabletas con un contenido declarado de 300 mg, en Medio de la etapa ácida, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m, desechando los primeros 2–3 mL del filtrado.

**Solución madre 1 del estándar de la etapa amortiguada:** 0,55 mg/mL de ER Lamotrigina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Lamotrigina USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de metanol equivalente al 10% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con Medio de la etapa amortiguada a volumen.

**Solución madre 2 del estándar de la etapa amortiguada:** 1,1 mg/mL de ER Lamotrigina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Lamotrigina USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de metanol equivalente al 20% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con Medio de la etapa amortiguada a volumen.

**Solución estándar de la etapa amortiguada:**  $(L/900)$  mg/mL de ER Lamotrigina USP, a partir de Solución madre 1 del estándar de la etapa amortiguada para Tabletas con un contenido declarado de 25; 50; 100 y 200 mg, o a partir de Solución madre 2 del estándar de la etapa amortiguada para Tabletas con un contenido declarado de 300 mg, en Medio de la etapa amortiguada, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de

0,45 µm, desechando los primeros 2–3 mL del filtrado.

**Solución muestra de la etapa ácida:** Retirar una alícuota de 10,0 mL y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 2–3 mL del filtrado. Reemplazar la alícuota de 10,0 mL retirada para el análisis con una alícuota de 10,0 mL de *Medio de la etapa ácida*. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 2–3 mL del filtrado.

**Solución muestra de la etapa amortiguada:** Retirar una alícuota de 10,0 mL y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Reemplazar la alícuota de 10,0 mL retirada para el análisis con una alícuota de 10,0 mL de *Medio de la etapa amortiguada*. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 2–3 mL del filtrado.

#### Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 270 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L7 de 5 µm

**Temperatura de la columna:** 60°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de lamotrigina

#### Aptitud del sistema

**Muestras:** *Solución estándar de la etapa ácida y Solución estándar de la etapa amortiguada*

#### Requisitos de aptitud

**Factor de asimetría:** No más de 2,0

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar de la etapa ácida, Solución muestra de la etapa ácida, Solución estándar de la etapa amortiguada y Solución muestra de la etapa amortiguada*

Calcular la cantidad disuelta de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>), como porcentaje de la cantidad declarada (Q<sub>A</sub>), en el *Medio de la etapa ácida*:

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S \times V_A \times (1/L) \times 100$$

r<sub>U</sub> = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa ácida*

r<sub>S</sub> = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa ácida*

C<sub>S</sub> = concentración de ER Lamotrigina USP en la *Solución estándar de la etapa ácida* (mg/mL)

V<sub>A</sub> = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 700 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la concentración (C<sub>i</sub>) de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i) durante la etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r<sub>U</sub> = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* en el tiempo de muestreo i

r<sub>S</sub> = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*

C<sub>S</sub> = concentración de ER Lamotrigina USP en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i) durante la etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_1 = [C_i \times V_B \times (1/L) \times 100] + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[(C_2 \times V_B) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100\} + (Q_A \times V_S/V_A)$$

C<sub>i</sub> = concentración de lamotrigina en la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V<sub>B</sub> = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Q<sub>A</sub> = cantidad disuelta de lamotrigina, como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida*

V<sub>S</sub> = volumen de la solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo (i) durante la etapa ácida o etapa amortiguada (mL)

V<sub>A</sub> = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 700 mL

#### Tolerancias

**Para Tabletas con un contenido declarado de 25; 50; 100; 200 ó 300 mg:** Ver la *Tabla 7*.

**Tabla 7**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 10
2	9	35–55
3	17	No menos de 80

Las cantidades disueltas de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. (BR 01-nov-2017)

• **Prueba 5:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,01 M; 710 mL

**Medio madre de la etapa amortiguada:** 3,36 g de fosfato tribásico de sodio anhidro y 22,5 g de dodecil sulfato de sodio en 1 litro de agua

**Medio de la etapa amortiguada:** *Medio de la etapa ácida y Medio madre de la etapa amortiguada* (70:20); 900 mL. Ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio 5 N SR a un pH de 6,8.

**Aparato 2:** 50 rpm con dispositivos de sumersión

#### Tiempos

**Para Tabletas con un contenido declarado de 25; 50; 100 ó 200 mg:** 2 horas en *Medio de la etapa ácida*; 4; 7 y 17 horas en *Medio de la etapa amortiguada*

[NOTA—Los tiempos en el *Medio de la etapa amortiguada* incluyen el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.]

**Procedimiento:** Llevar a cabo la prueba con *Medio de la etapa ácida* durante 2 horas, luego recoger la muestra de *Medio de la etapa ácida*. Agregar a esta solución 200 mL de *Medio madre de la etapa amortiguada*. Continuar el análisis retirando muestras en los tiempos de muestreo especificados en la *Tabla 8*.

**Solución amortiguadora:** Disolver 3,45 g de fosfato monobásico de sodio en 1 litro de agua y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,3. Agregar a esta solu-

ción 5,77 g de dodecil sulfato de sodio y mezclar bien.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y Solución amortiguadora (45:55)

**Solución estándar:** 0,22 mg/mL de ER Lamotrigina USP en Fase móvil. Someter a ultrasonido hasta disolver, según sea necesario.

**Solución muestra de la etapa ácida:** Retirar una alícuota de 10,0 mL y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado de flujo completo con un tamaño de poro de 10 µm.

**Solución muestra de la etapa amortiguada:** Retirar una alícuota de 2,5 mL y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado de flujo completo con un tamaño de poro de 10 µm.

#### Sistema cromatográfico

(Ver Cromatografía (621), Aptitud del Sistema.)

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 266 nm

**Columna:** 4,6 mm × 5 cm; relleno L1 de 3,5 µm

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 1,6 veces el tiempo de retención de lamotrigina

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** Solución estándar

#### Requisitos de aptitud

**Factor de asimetría:** No más de 1,5

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%

#### Análisis

**Muestras:** Solución estándar, Solución muestra de la etapa ácida y Solución muestra de la etapa amortiguada

Calcular la cantidad disuelta de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>), como porcentaje de la cantidad declarada (Q<sub>A</sub>), en el Medio de la etapa ácida:

$$\text{Resultado}_i = (r_u/r_s) \times C_s \times V_A \times (1/L) \times 100$$

$r_u$  = respuesta del pico de la Solución muestra de la etapa ácida

$r_s$  = respuesta del pico de la Solución estándar

$C_s$  = concentración de ER Lamotrigina USP en la Solución estándar (mg/mL)

$V_A$  = volumen de Medio de la etapa ácida, 710 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la concentración (C<sub>i</sub>) de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i) durante la etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_i = (r_u/r_s) \times C_s$$

$r_u$  = respuesta del pico de la Solución muestra de la etapa amortiguada en el tiempo de muestreo i

$r_s$  = respuesta del pico de la Solución estándar

$C_s$  = concentración de ER Lamotrigina USP en la Solución estándar (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>), como porcentaje de la cantidad

declarada, en cada tiempo de muestreo (i) durante la etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_1 = [C_i \times V_B \times (1/L) \times 100] + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V_B - V_S) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100\} + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times (V_B - 2V_S) + [(C_2 + C_1) \times V_S]] \times (1/L) \times 100\} + (Q_A \times V_S/V_A)$$

$C_i$  = concentración de lamotrigina en la Solución muestra de la etapa amortiguada retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

$V_B$  = volumen de Medio de la etapa amortiguada, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$Q_A$  = cantidad disuelta de lamotrigina, como porcentaje de la cantidad declarada, en el Medio de la etapa ácida

$V_S$  = volumen de la solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo (i), 10 mL para etapa ácida o 2,5 mL para etapa amortiguada

$V_A$  = volumen de Medio de la etapa ácida, 710 mL

#### Tolerancias

Para Tabletas con un contenido declarado de 25; 50; 100 ó 200 mg: Ver la Tabla 8.

Tabla 8

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta	
		25; 50 y 200 mg/Tableta (%)	100 mg/Tableta (%)
1	2	No más de 10	No más de 10
2	4	10–30	10–30
3	7	35–60	40–65
4	17	No menos de 80	No menos de 80

Las cantidades disueltas de lamotrigina (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.● (BR 01-may-2018)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):** Cumplen con los requisitos.

#### IMPUREZAS

##### Cambio en la redacción:

#### IMPUREZAS ORGÁNICAS

Fase móvil, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la Valoración.

**Diluyente 1:** Acetonitrilo, metanol y ácido clorhídrico 0,1 M (10:20:70)

**Diluyente 2:** Acetonitrilo, metanol y agua (10:20:70)

**Solución madre de aptitud del sistema:** 0,025 mg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Lamotrigina USP en Diluyente 1

**Solución de aptitud del sistema:** 1,25 µg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Lamotrigina USP y 0,25 mg/mL de ER Lamotrigina USP en Diluyente 2, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Lamotrigina USP a un matraz volumétrico adecuado. Transferir un volumen adecuado de Solución madre de aptitud del sistema al matraz. Disolver y diluir con Diluyente 2 a volumen.



## 8 Lamotrigina

### Aptitud del sistema

**Muestra:** Solución de aptitud del sistema

### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 10 entre los picos de lamotrigina y compuesto relacionado C de lamotrigina

**Relación señal-ruido:** No menos de 100 para compuesto relacionado C de lamotrigina

### Análisis

**Muestra:** Solución muestra

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_r) \times 100$$

$r_u$  = respuesta de cada impureza de la Solución muestra

$r_r$  = suma de las respuestas de todos los picos de impurezas y la respuesta del pico de lamotrigina de la Solución muestra

**Criterios de aceptación:** Ver la Tabla 9. (BR 01-may-2018)  
No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.

Tabla 9. (BR 01-may-2018)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Lamotrigina	1,0	—
Compuesto relacionado C de lamotrigina	1,7	0,3

<sup>a</sup> Este es el *o*-dímero de lamotrigina [*N*<sup>5</sup>,*N*<sup>5'</sup>-metilenbis(6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina)] o el *p*-dímero de lamotrigina [*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3'</sup>-metilenbis(6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina)].

Tabla 9. (BR 01-may-2018) (Continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Dímero de lamotrigina <sup>a</sup>	6,0	0,2
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,2
Impurezas totales	—	0,5

<sup>a</sup> Este es el *o*-dímero de lamotrigina [*N*<sup>5</sup>,*N*<sup>5'</sup>-metilenbis(6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina)] o el *p*-dímero de lamotrigina [*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3'</sup>-metilenbis(6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina)].

### REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**  
ER Lamotrigina USP  
ER Compuesto Relacionado C de Lamotrigina USP  
3-Amino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona.  
C9H6Cl2N4O 257,08