



Comparação do perfil de dissolução de comprimidos de lamotrigina de referência, genéricos e similares disponíveis comercialmente no Peru e no Brasil

Ana Karolina S. Goes*; Gilberto José Padilha Filho*; Maria Izabella Ramos Batista*; Paulo Renato de Oliveira¹*; Sarah Jáuregui-Zela¹*

*Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual do Centro-Oeste/ UNICENTRO, Campus CEDETEG, Guarapuava, 85040-080, PR, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: farmac.sarajazel@gmail.com

Palavras-chave

Bioequivalência
Perfil de dissolução
Intercambialidade de medicamentos
Lamotrigina

Keywords

Bioequivalence
Dissolution Profile
Drugs Interchangeability
Lamotrigine

Resumo: A comparação de perfis de dissolução entre medicamentos é um dos ensaios mais importantes para a determinação da intercambialidade. Este estudo comparou os perfis de dissolução in vitro de medicamentos contendo 50 mg de lamotrigina na forma de comprimidos, sendo três medicamentos brasileiros (referência, genérico e similar) e três medicamentos peruanos (dois similares e um genérico), seguindo os protocolos de ensaios oficiais de dissolução. Os resultados obtidos nos meios pH 1,2 e 4,5 indicam que todas as amostras testadas atenderam aos padrões especificados. Enquanto no meio de dissolução com pH 6,8, apenas uma das amostras não apresentou um resultado inferior as demais; trazendo novas evidências na possibilidade de intercambialidade de lamotrigina entre Brasil e Peru. Ressalta-se a importância de mais estudos para fomentar debates na padronização nas exigências legais de agências reguladoras de demais países a fim de assegurar a mesma biodisponibilidade e eficácia para pacientes em viagens internacionais.

Comparison of the dissolution profile of reference, generic, and similar Lamotrigine tablets commercially available in Peru and Brazil

Abstract: Comparison dissolution profile between drugs is crucial to determining the interchangeability. This study compared the in vitro dissolution profiles of drugs containing 50 mg of lamotrigine in tablet form: three Brazilian pills (reference, generic, and similar) and three Peruvian pills (two similar and one generic) according to the official dissolution test guidelines. The results obtained from media with pH 1.2 and 4.5 indicate that all tested samples met the specified standards. However, in the dissolution medium at pH 6.8, only one of the lamotrigine tablets samples did not give a satisfactory result. These data helped me understand the possibility of interchangeability between Brazilian and Peruvian lamotrigine pills. They highlighted the impact of more research in this field to strengthen the discussions on guideline standardization across the countries to ensure the same bioavailability and efficacy for traveling patients.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada por crises epiléticas recorrentes, possuindo certa variedade de causas, prognósticos e abordagens de tratamentos, com impactos significativos nos níveis neurobiológico, cognitivo e psicossocial (PIGLIACELLI *et al.*, 2023). Aproximadamente 70 milhões de pessoas sofrem com essa doença, apresentando também, uma significativa taxa de mortalidade (PONG *et al.*, 2023).

A lamotrigina (LAM), medicamento escolhido para ser investigado nesse estudo é considerada um medicamento de uso contínuo, utilizado como primeira escolha no tratamento de diversos tipos de epilepsia e também como estabilizador de humor no transtorno bipolar. O principal mecanismo de ação é a inibição dos canais de sódio, resultando no bloqueio do potencial elétrico pós-sináptico. (COSTA, VALE, 2023).

Os testes de perfil de dissolução *in vitro* são ferramentas de extrema importância na indústria farmacêutica, utilizados no controle de qualidade de medicamentos em várias fases, desde a pesquisa e desenvolvimento, durante a produção e após a comercialização (POLLI, 2023). Os resultados obtidos por meio desses testes permitem prever o comportamento dos medicamentos no nosso organismo, comprovando as propriedades farmacológicas e garantindo que o produto esteja em conformidade com os requisitos estabelecidos nas monografias e compêndios oficiais (ANVISA, 2019).

A dissolução pode ser compreendida como a quantidade de um soluto (fármaco) disponível em um solvente (meio) por determinado tempo sob condições de temperatura, pressão, composição do meio e superfície de contato entre líquido/sólido; é um processo cinético medido como uma taxa (KAUR *et al.*, 2018).

A comparação de perfis de dissolução é útil em casos de análise de bioequivalência e/ou substituição de marcas no mesmo país ou até mesmo entre países diferentes. Nesta comparação, a curva do perfil de dissolução é avaliada pelo Método do Modelo Independente Simples, utilizando dois fatores: o fator de diferença (f_1), que calcula a diferença entre duas curvas em cada momento, sendo também uma medida do erro relativo entre as duas curvas. E o fator de similaridade (f_2), que é uma transformação logarítmica recíproca da raiz quadrada da soma do erro quadrático, diferindo do F_1 , por ser uma média da similaridade percentual entre os dois perfis (ANVISA; 2010; BERTOL *et al.*, 2020).

Em viagens internacionais, principalmente de longos períodos, quem faz uso de medicação contínua encontra dificuldade em decidir levar uma reserva do medicamento na bagagem ou adquiri-lo no país de destino. Infelizmente, não há informações suficientes disponíveis na literatura comparando a equivalência terapêutica de um mesmo medicamento produzido em países diferentes, trazendo insegurança aos pacientes (CAPELLO *et al.*, 2020, PERSAUD *et al.*, 2019). Portanto, é inegável a necessidade de mais estudos objetivados a responder tais questões.

Com isso, o objetivo deste estudo foi analisar e comparar os perfis de dissolução *in vitro* de comprimidos de lamotrigina produzidos no Brasil e no Peru, analisando o comportamento de diferentes apresentações do fármaco, sendo medicamento de referência, genérico e similar em diferentes condições. Quantificando a solubilidade e avaliando possibilidade de intercambialidade entre a lamotrigina dos dois países selecionados.

Metodologia

Materiais

Foram utilizados comprimidos de lamotrigina de 50 mg de diferentes fabricantes comercializados no Brasil e no Peru conforme mostra a Tabela 1.

**Tabela 1 - Dados sobre os medicamentos utilizados como amostra.**

País	Categoria	Amostra	mg/comprimido
Brasil (BR)	Referência	RBI	50
	Genérico	GBI	50
	Similar	SBI	50
Peru (PE)	Genérico	GP2	50
	Similar	SP2	50
	Similar	SP3	50

*RBI: referência brasileiro; GBI: genérico brasileiro; SBI: similar brasileiro; GP2: genérico peruano; SP2: similar peruano; SP3: similar peruano.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Analise qualitativa

Foram analisados os dados descritos nas bulas sobre a composição da formulação de cada medicamento disponível no Brasil e Peru para a comparação dos excipientes utilizados pelas diferentes indústrias.

Dissolução de comprimidos

A solubilidade dos comprimidos de lamotrigina foram analisadas em diferentes meios, sendo o ácido clorídrico 0,1 M, pH 1,2 (USP, 2011), tampão acetato de sódio pH 4,5 e fluído intestinal simulado pH 6,8, as análises foram realizadas em triplicata de acordo com a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019).

Quantificação de amostras

As análises para determinação do perfil de dissolução dos comprimidos de lamotrigina e quantificação foram realizadas em Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência (Shimadzu, CTO - 20A, Kyoto, Japão) utilizando coluna cromatográfica Luna[®] C18 (150 x 4,6 mm); para fase móvel foram utilizados os reagentes padrão cromatográficos metanol e tampão fosfato 0,01M pH 3,5 (40:60, v/v); adotou-se um fluxo da fase móvel de 1,0 mL/min e temperatura da coluna mantida a 30 °C.

Estudo do perfil de dissolução

Os experimentos para obtenção dos perfis de dissolução *in vitro* dos comprimidos contendo lamotrigina foram realizados utilizando-se equipamento dissolutor (708-DS, Agilent, USA) empregando-se pá farmacopeica (aparato II) sob velocidade de agitação de 50 rpm com 900 mL de meio de dissolução em temperatura de 37 °C ($\pm 0,5$). Para cada formulação utilizou-se três meios de dissolução: sendo ácido clorídrico 0,1 M pH 1,2, tampão acetato de sódio pH 4,5 e Fluído Intestinal Simulado pH 6,8 (FIS pH 6,8), de acordo com o preconizado pela ANVISA, na RDC n° 37/2011. Adotou-se tempos pré-definidos (2,5; 5; 10; 15; 20; 30; 45 e 60 min) em que foram retiradas alíquotas de 5mL dos meios e imediatamente filtradas. Após a coleta de cada alíquota, efetuou-se a reposição do mesmo volume, com o meio de dissolução mantido em banho-maria na temperatura de 37°C.

Análise de dados

Os perfis de dissolução dos produtos foram comparados ao perfil de dissolução do produto inovador usando o fator de diferença $f1$ e o fator de similaridade $f2$ de acordo com a Equação 1 e 2 (MORE E FLANNER, 1996).



Equação 1

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{t=1}^n Rt} \right\} \times 100$$

Equação 2

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Em que, **n** = número do tempo; **Rt** = valor de referência da dissolução do tempo **t**; **Tt** = valor médio da dissolução no tempo **t**.

Resultados e Discussão

Na Tabela 2, estão descritos os excipientes presentes na composição de cada medicamento testado, sendo a letra X (xis) definida como marcador para a presença de determinado excipiente na formulação; esses dados foram retirados das respectivas bulas. Todas as amostras testadas continham em comum na sua composição a lactose monoidratada, a celulose microcristalina e o estearato de magnésio, que são os diluentes e antiaderentes mais comuns usados com esse fármaco. Essa comparação entre excipientes utilizados e, posteriormente, com os perfis de dissolução obtidos permite avaliar a influência dos excipientes no perfil de dissolução de diferentes formas farmacêuticas do mesmo fármaco.

É importante destacar que as diferenças nos excipientes utilizados e a força de compressão nos comprimidos podem alterar algumas características dos fármacos, como tempo de desintegração e consequentemente a biodisponibilidade. Ressaltando assim, a necessidade de testes que comparem a o perfil de liberação do fármaco em função do tempo, como em testes de dissolução (OLIVEIRA *et al.*, 2014; RODRIGUEZ-SAAVEDRA, 2020; PEREZ-CHAUCA; FERRAZ, 2021).

Tabela 2 - Comparação entre os excipientes presentes na composição das amostras de lamotrigina.

Excipientes	Comprimidos					
	RBI	GBI	SBI	GP2	SP2	SP3
Lactose Monoidratada	x	x	x	x	x	x
Estearato de Magnésio	x	x	x	x	x	x
Celulose Microcristalina	x	x	x	x	x	x
Povidona	x	x	x	-	-	x
Amidoglicolato de Sódio	x	x	-	-	-	x
Croscarmelose Sódica	-	-	x	x	x	-
Dióxido de Silício	-	-	x	-	-	-
Corante Amarelo D&C N°10	-	x	x	x	x	-
Óxido de Ferro Amarelo	x	-	-	-	-	x
Corante Alumínio Laka N°6	x	-	-	-	-	-

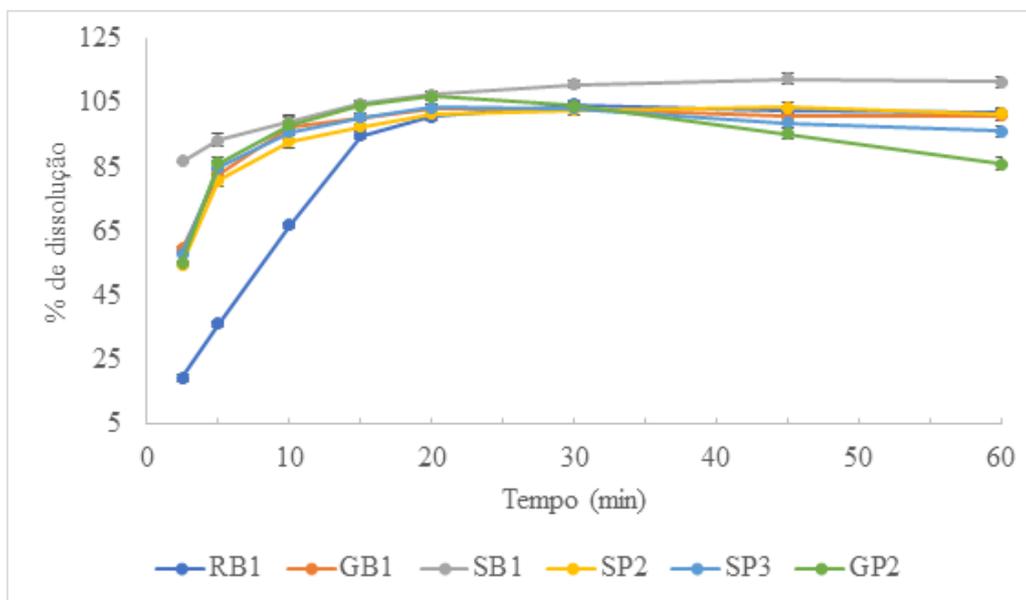
*RBI: referência brasileiro; GBI: genérico brasileiro; SBI: similar brasileiro; GP2: genérico peruano; SP2: similar peruano; SP3: similar peruano.



Os perfis de dissolução das diferentes amostras estão distribuídos em forma de gráficos apresentados nas Figuras 1, 2 e 3, uma para cada meio visando a melhor compreensão.

A dissolução mais rápida dos comprimidos de lamotrigina ocorreu no meio de pH 1,2 (HCl 0,1M) para as amostras dos dois países (Figura 1), reforçando a sua melhor solubilidade em pH mais ácido (CALEFFI-MARCHESSINI *et al.*, 2023; DRUGBANK, 2023). Nos medicamentos brasileiros houve uma pequena variação nos perfis de dissolução entre três amostras, enquanto nos medicamentos peruanos as amostras de similares e genérico apresentaram perfis semelhantes entre si, porém diferiram da lamotrigina referência.

Figura 1 – Perfis de dissolução das amostras brasileiras (BR) e peruanas (PE) de Lamotrigina no meio de dissolução pH 1,2.



Os perfis de dissoluções das amostras brasileiras e peruanas, realizadas em solução tampão de acetato, pH 4,5, estão demonstradas no gráfico da Figura 2 a seguir. Todas as amostras apresentaram uma dissolução muito rápida, passando os 85 % aos 15 minutos, como preconizado pela RDC n° 31/10 (ANVISA, 2010).

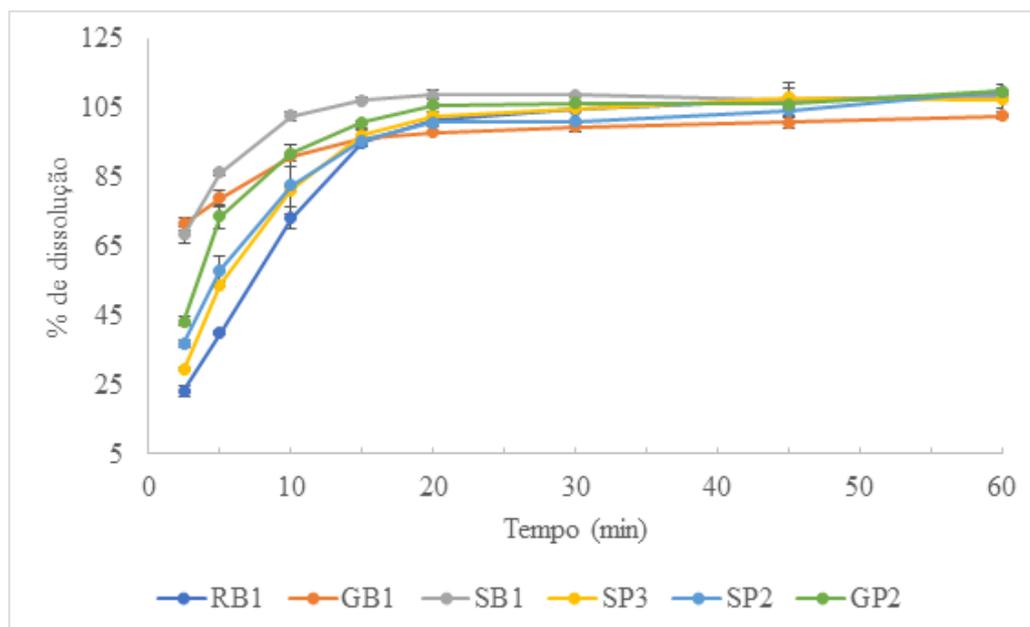
Nas amostras brasileiras, os medicamentos na forma de genérico (GB1) e similar (SB1) apresentaram uma dissolução inicial mais rápida que o medicamento referência já aos 2,5 min, sendo de 71,5 % e 68,4 %, respectivamente, enquanto o medicamento referência (RB1) apresentou 23,2 % de dissolução no mesmo tempo.

Essa diferença no tempo de dissolução em que a lamotrigina referência (RB1) leva mais tempo para atingir os 85% de dissolução em 15 minutos pode ser justificada pela ausência do superdesintegrante croscarmelose sódica, presente apenas na lamotrigina similar brasileira (SB1) e nas amostras genérica (GP2) e similar (SP2) peruana. Infelizmente não existe proposta mecanista farmacocinética para detalhar a influência dos excipientes farmacêuticos no desempenho *in vivo* que possa confirmar impacto na eficácia terapêutica dos ativos (FLANAGAN, 2019).

Os medicamentos peruanos apresentaram perfis semelhantes de dissolução entre si e com o medicamento referência brasileiro (RB1). O medicamento genérico (GP2) foi o que obteve a dissolução mais rápida, de 91,9 % aos 2,5 min, exibindo quase o mesmo perfil do genérico brasileiro (GB1), que no mesmo tempo de 2,5 min atingiu 91,2 % de dissolução.



Figura 2 – Perfis de dissolução das amostras brasileiras (BR) e peruanas (PE) de Lamotrigina no meio de dissolução solução tampão acetato pH 4,5.



Fonte: elaboração própria, 2023.

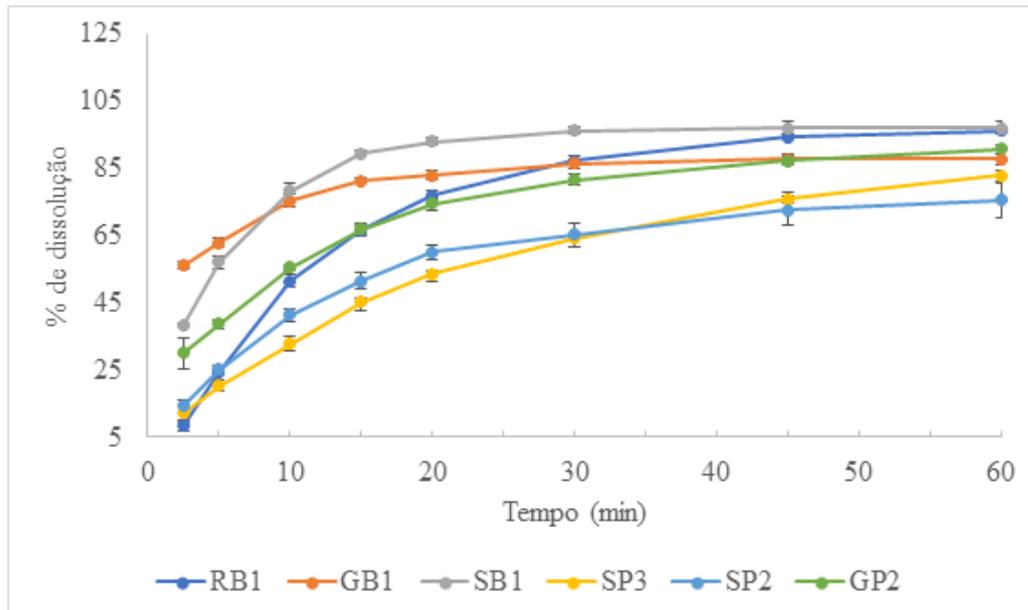
De acordo com o parâmetro da RDC n° 31 de 11 de agosto de 2010 da ANVISA (RDC n° 31/10) um medicamento caracteriza-se com uma dissolução muito rápida quando a substância ativa apresenta uma dissolução média de no mínimo 85 % em até 15 minutos e, nesse caso, não é necessário submeter aos fatores f_1 e f_2 para uma comparação de perfil (FDA 1997; EMA, 2010; MUSELÍK *et al.*, 2021). Portanto, nenhuma das amostras testadas no meio de HCl (pH 1,2) e solução tampão de acetato (pH 4,5) (Figura 2) necessitou ser aplicada nos fatores f_1 e f_2 para uma comparação de perfil, pois todas se encaixaram no perfil de dissolução muito rápida.

Esses resultados complementam o que foi encontrado por Vaithianathan *et al.*, (2015), quando compararam amostras de lamotrigina referência e genérico de diferentes fabricantes, e as amostras apresentaram perfil de dissolução mais rápidos nos meios de pH 1,2 e 4,5.

Deste modo, com base nos resultados obtidos, podemos considerar que os medicamentos brasileiros e peruanos testados nos meios de pH 1,2 e 4,5 atendem aos critérios estabelecidos pela legislação brasileira da ANVISA para equivalência farmacêutica, quando consideramos seus perfis de dissolução.

A partir do gráfico da Figura 3 é observado também que nenhuma amostra brasileira (SBI e GB1) e nenhuma peruana (SP2, SP3 e GP2) obteve perfil de dissolução semelhante ao medicamento de referência brasileiro (RB1). Fato este confirmado pelos resultados dos fatores f_1 e f_2 apresentados na Tabela 3, que apresentaram valores de f_1 maiores que 15 e valores de f_2 menores que 50, exceto o lamotrigina SBI, que não foi aplicado a este método de comparação por apresentar dissolução muito rápida. De modo que nenhuma amostra atingiu os requisitos para validação da semelhança entre medicamentos, no meio de dissolução de Fluido Intestinal Simulado (FIS - pH 6,8) (Figura 3).

O medicamento similar brasileiro SBI, como citado anteriormente, apresentou uma dissolução maior 89,5 % aos 15 minutos, logo, a dissolução não é um fator limitante de absorção, não sendo necessário os cálculos de fator de diferença (f_1) e fator de semelhança (f_2) para esta amostra no meio de dissolução de Fluido Intestinal Simulado (FIS - pH 6,8) de acordo com a RDC n° 31/10.

**Figura 3** – Perfis de dissolução das amostras brasileiras (BR) e peruanas (PE) de lamotrigina em Fluido Intestinal Simulado (pH 6,8).

Fonte: elaboração própria, 2023.

Tabela 3 – Comparação dos perfis de dissolução entre as amostras de lamotrigina analisadas em Fluido Intestinal Simulado (FIS - pH 6,8).

	GB1 x RB1	SP3 x RB1	GP2 x RB1	SP2 x RB1
<i>f1</i>	29,11	24,97	15,05	22,28
<i>f2</i>	30,71	37,91	49,81	39,94

* *f1* = fator de diferença (>15); *f2* = fator de similaridade (<50)

Esta pesquisa permitiu demonstrar que amostras de comprimidos de lamotrigina oriundas de diferentes indústrias e países distintos resultam em diferentes perfis de dissolução, pois diferem em seus processos de fabricação e, também, nos excipientes aplicados em cada formulação juntamente com o princípio ativo, como apresentado na Tabela 2. As variações nos perfis de dissolução apresentadas entre as amostras influenciam na velocidade de dissolução *in vivo* no trato gastrointestinal, e também em outros fatores como absorção e, conseqüentemente, na biodisponibilidade do fármaco (LIN *et al.*, 2016; LEMOS *et al.*, 2022).

Além da influência dos excipientes e do processo de compressão dos comprimidos, as propriedades químicas da lamotrigina influenciam nos perfis de dissolução, principalmente quando analisados em diferentes pH. A lamotrigina é uma base fraca e possui solubilidade pH dependente, sendo mais solúvel em meio ácido (HCl 0,1M, pH 1,2), justificando assim o perfil de dissolução mais semelhante entre as amostras testadas neste meio (MARTINS; PAIM; STEPPE, 2010; CALEFFI-MARCHE-SINI *et al.*, 2023).

A intercambialidade de medicamentos, entre referência e genéricos e entre medicamentos de países diferentes, é assegurada a partir de estudos do perfil de dissolução, que associado as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e controle de qualidade, que fornecem bases técnicas e científicas para garantia da eficácia terapêutica (ANVISA, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2014; ANVISA, 2022).

Segundo o Anexo 6 das diretrizes sobre requisitos de registro para intercambialidade, além da comparação entre os excipientes empregados nas formulações, dados de similaridade entre perfis de dissolução também estão presentes nos documentos de equivalência dos medicamentos



produzidos com matérias-primas de diferentes fornecedores (Fifty-first report of the WHO Expert Committee, 2017).

Os países da América Latina vêm trabalhando para assemelhar suas políticas em relação as políticas de aprovação de medicamentos com objetivo de garantir a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos, facilitando a intercambialidade para viajantes, por exemplo (PEREZ-CHAUCA; FERRAZ, 2021). Países como Bolívia, Honduras, Nicarágua e Republica Dominicana, não utilizam testes de bioequivalência para assegurar a intercambialidade entre os medicamentos. Já no Peru, foi adotado recentemente o regulamento que exige a execução de testes de bioequivalência, como perfil de dissolução mostrando uma evolução nessa padronização para facilitar viajantes em uso contínuo de medicamentos como a lamotrigina (PEREZ-CHAUCA; FERRAZ, 2021).

O rigoroso controle de qualidade no processo de desenvolvimento e a concreta comprovação de bioequivalência entre os medicamentos de mesmo princípio ativo e forma farmacêutica, são imprescindíveis para a garantir a segurança e eficácia da intercambialidade (ANVISA, 2010; LEMOS *et al.*, 2022; POLLI, 2023).

Conclusão

Este estudo piloto conclui que os perfis de dissolução das amostras de lamotrigina brasileiras e peruana, são semelhantes entre si nos meios com pH 1,2 e 4,5, apresentando dissolução muito rápida atingindo 85 % em até 15 minutos. Contudo não há indícios de que a eficácia terapêutica seja afetada quando os perfis de dissolução diferem entre si pelos fatores de diferença (*f1*) como no caso do meio de pH 6,8.

Respalhando assim, a possibilidade de intercambialidade entre as diferentes formas disponíveis dos comprimidos de lamotrigina no Brasil, ou entre países como o Peru, sem impactos significativos na biodisponibilidade e eficácia para os pacientes. Além de abrir novas perspectivas para pesquisas comparativas no quesito perfis de dissolução de medicamentos de origens distintas, oferecendo informações valiosas sobre a segurança e eficácia na substituição de medicamentos entre diferentes regiões. Também, ressalta-se a importância de sucessivos estudos nesse contexto para fomentar debates entre países para padronização nas exigências legais das agencias reguladores gerando benefícios aos pacientes em viagens internacionais.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO-RDC N° 16, DE 2 DE MARÇO DE 2007. **Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos**. Brasília, DF, 2007.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO-RDC N° 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010. **Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência**, Brasília, DF, 2010.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO – RDC N° 37, DE 3 DE AGOSTO DE 2011. **Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências**. Brasília, DF, 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. 1 v. Brasília, DF, 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO – RDC N° 753, DE 28 DE SETEM-



BRO DE 2022. **Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.** Brasília, DF, 2022.

ALI, A. Global Health: Epilepsy. **Seminars in neurology**, v. 38, n. 2, p. 191–199, 2018 DOI: 10.1055/s-0038-1646947.

BERAN, R. G. Generic Substitution and Advice to Patients -Potential Legal Medicine Consequences - From A (Australia) to U (United Kingdom or United States of America). **Seizure**, v. 91, p. 515–519. 2021 DOI: 10.1016/j.seizure.2021.03.016.

BERTOL, C. D.; DE FREITAS, A. R.; ZANANDREA, T.; ARESI, N.; ANZOLIN, A. P.; ROSSATO-GRAN-DO, L. G. Métodos para avaliação da qualidade de comprimidos de Cinarizina como proposta de monografia farmacopeica. **Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia**, v. 17, n. 1, 2020. DOI: 10.5216/ref.v17.49377. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/49377>.

CALEFFI-MARCHESINI, E. R; BORGHI-PANGONI, F. B.; MACENTE, J; CHIAMULERA- MANTOVANI, P; MAZUCHELI, J; CRISTOFOLETTI, R; DINIZ, A. Exploring *in vitro* solubility of lamotrigine in physiologically mimetic conditions to prospect the *in vivo* dissolution in pediatric population. **Biopharmaceutics and Drug Disposition**, v. 44, n.2, p. 147–156, 2023. DOI: [10.1002/bdd.2353](https://doi.org/10.1002/bdd.2353)

CAPPELLO, B; MOJA, L; FIGUERAS, A.; MAGRINI, N. The “Square Box”: Therapeutic Equivalence as a Foundation of the WHO Model List of Essential Medicines. v.11:578000, 2020. **Frontiers in Pharmacology**. DOI: 10.3389/fphar.2020.578000.

COSTA, B.; VALE, N. Understanding Lamotrigine’s Role in the CNS and Possible Future Evolution. **Int. J. Mol. Sci.** 2023, 24, 6050. <https://doi.org/10.3390/ijms24076050>

DRUGBANK, 2022. **Lamotrigine**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>>. Acesso em: 19 abril.2022.

EMA, European Medicines Agency. **Guideline on the Investigation of Bioequivalence**. 2010. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf. Acesso em: 02 agosto.2023.

FDA, Food and Drug Administration - Guidance for Industry: **Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms**. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US Department of Health and Human Services, 1997. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070237.pdf>. Acesso em: 02 abril.2023.

FLANAGAN, T. Potential for pharmaceutical excipients to impact absorption: A mechanistic review for BCS Class 1 and 3 drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 141, p. 130-138. (2019). DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.05.020

KAUR, N; NARANG, A; BANSAL, A. K; Use of biorelevant dissolution and PBPK modeling to predict oral drug absorption. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 129, p. 222-246. 2018. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.05.024

LE MOS, H; PRADO, L. D; ROCHA, H. V. A. Use of biorelevant dissolution media in dissolution tests as a predictive method of oral bioavailability. **Braz. J. Pharm. Sci.** 2022;58: e19759. <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902022e19759>



LIN, Z; ZHOU, D; HOAG, S; QIU, Y. Influence of Drug Properties and Formulation on *in vitro* Drug Release and Biowaiver Regulation of Oral Extended Release Dosage Forms. **The AAPS journal**, v.18, n.2, p. 333–345. 2016. DOI: 10.1208/s12248-015-9861-2.

MARTINS, M.T; PAIM, C.S; STEPPE, M. Development of a dissolution test for lamotrigine in tablet form using an ultraviolet method. **Braz J Pharm Sci.** v.46, n. 2, p. 179–86. 2010. DOI: 10.1590/S1984-82502010000200003

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.** Diário Oficial da União n 1, seção 1, p. 36-39, Brasília, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html> Acesso em: 9 abr. 2022.

MOORE, J. W; H. H. Flanner. Mathematical Comparison of Dissolution Profiles. **Pharmaceutical Technology North America**, v.20, n.6, p. 64-74, 1996.

MUSELÍK, J; KOMERSOVÁ, A; KUBOVÁ, K; MATZICK, K; SKALICKÁ, B. A. Critical Overview of FDA and EMA Statistical Methods to Compare *in vitro* Drug Dissolution Profiles of Pharmaceutical Products. **Pharmaceutics.** v.13, n.10, p. 1703. 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101703.

OLIVEIRA, P. R; BERNARDI, L. S; SILVA, I. R; PLÁCIDO, C. G; CARDOSO, S. G; SILVA, M. A. S; MURAKAMI-SEIGI, F. Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.**, 2014;35(3): 393-400. ISSN 1808-4532.

PEREZ-CHAUCA, E; FERRAZ H.G. Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.** v.38, n.2, p. 337-44, 2021. DOI:10.17843/rpmesp.2021.382.7322.

PERSAUD, N; JIANG, M; SHAIKH, R; BALI, A; ORONSAYE, E; WOODS, H; DROZDZAL, G; RAJAKULASINGAM, Y; MARAJ, D; WADHAWAN, S; UMALI, N; WANG, R; MCCALL, M; ARONSON, J.K.; PLÜDDEMANN, A.; MOJA, L.; MAGRINIC, N.; HENEGHAN, C. Comparison of essential medicines lists in 137 countries. v.97:394–404C, 2019. **Bull World Health Organ.** DOI: 10.2471/BLT.18.222448.

PIGLIACELLI, C; BELTON, P; WILDE, P.; BALDELLI BOMBELLI, F; KROON, P.A; WINTERBONE, M.S; QI, S. Interaction of polymers with bile salts - Impact on solubilization and absorption of poorly water-soluble drugs. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.** v. 222, 2023. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.113044.

POLLI, J.E. A Simple One-Parameter Percent Dissolved Versus Time Dissolution Equation that Accommodates Sink and Non-sink Conditions via Drug Solubility and Dissolution Volume. **AAPS J** 25, 1 (2023). DOI: 10.1208/s12248-022-00765-3

RANG, H. P; DALE, M.M; RITTER, J.M *et al.* **Farmacologia.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, p. 1939, 2016.

RODRIGUEZ-SAAVEDRA, Lennin Roswell *et al.* Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Alprazolam 0,5 mg comercializadas en el mercado peruano. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Asunción, v. 18, n. 3, p. 43-54, dic. 2020. DOI: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2020.018.03.43.

USP, U. P. 34, NF 29. *In: The United States Pharmacopeia and the National Formulary.* The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. p. 20852. 2011.



VAITHIANATHAN, S; RAMAN, S; JIANG, W; TING, T, Y; KANE, A. K; POLLI, J. E. Biopharmaceutic Risk Assessment of Brand and Generic Lamotrigine Tablets. **Mol. Pharmaceutics**. (2015), v.12, p.2436-2443. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00154

World Health Organization & WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. (2017). **Fifty-first report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations**. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/258720>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.