

Avaliação do mecanismo de desintegração de comprimidos orodispersíveis contendo lamotrigina

Mechanistic evaluation of the disintegration of Lamotrigone orodispersible tablets

Sarah Jauregui ZelaORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3221-6976>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: sarajazel@gmail.com

Maria Izabella Ramos BatistaORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4017-9796>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: mizabella488@gmail.com

Isabela Fanelli Barreto BiscaiaORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9801>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: isabelafbarreto@hotmail.com

Raul Edison Luna LazoORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3434-1239>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: raulunalazo@gmail.com

Luciana Erzinger Alves de CamargoORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-6475>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: lual424@gmail.com

Paulo Renato de OliveiraORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0466-1327>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: proliveira@unicentro.br

Larissa Sakis BernardiORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0864-2262>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: larissa.sb@gmail.com

RESUMO

Comprimidos orodispersíveis são capazes de se desintegrar em menos de 30s dependendo do desintegrante e se dissolver rápido, afim de alcançar o efeito terapêutico de forma mais imediata. O objetivo foi avaliar o mecanismo pelo qual os comprimidos de lamotrigina se desintegram *in vitro* com meios biorrelevantes, baseando-se no cálculo da razão entre o diâmetro e a altura, por meio da análise qualitativa das imagens e foi avaliado o perfil de dissolução em meio 0,1 N HCl e Saliva simulada pH 6,8. Por meio destes testes foi possível concluir que o processo do mecanismo de desintegração pode ser influenciado pelo desintegrante presente na formulação e aos meios aos quais são submetidos e os perfis de dissoluções. No meio HCl demonstrou resultados similares, contudo os estudos em fluidos salivares indicam um comportamento diferente entre as formulações.

Palavras-chave: Dissolução; Saliva; Excipientes; Shape recovery; Entumescimento;

ABSTRACT

Orodispersible tablets can disintegrate in less than the 30s depending on the disintegrant excipient and dissolve quickly, to achieve the therapeutic effect more immediately. The aim of this research was to evaluate the mechanism by which lamotrigine orodispersible tablets disintegrated *in vitro* with biorelevant media, based on the calculation of the ratio between diameter and height, through qualitative analysis of the images, and the dissolution profile was evaluated in medium 0.1 N HCl pH 1.2 and Simulated Saliva pH 6.8. Through these tests, it was possible to conclude that the process of the disintegration mechanism can be influenced by the disintegrant present in the formulation and how they are submitted, and the dissolution profiles. In the HCl medium, it showed similar results, however, the studies in salivary fluids indicate a different behavior between the formulations.

Keywords: Dissolution; Saliva; Excipient; Shape recovery; Swelling;

INTRODUÇÃO

O comprimido de desintegração oral, orodispersível (ODT), se desintegra ou dissolve, rapidamente, quando colocado sobre a língua e entra em contato com a saliva (Farmacopeia Brasileira 6^a ed, 2019). Sua rápida desintegração ocorre por conta dos superdesintegrantes presentes na formulação, onde ocorre a penetração de água no comprimido, seguida pela hidratação do superdesintegrante presente na matriz. Após o inchaço inicial, o desintegrante preencherá o volume dos poros dentro do comprimido e o inchaço contínuo gerará a força necessária para quebrar as ligações dentro do comprimido. À medida que as ligações se quebram, os fragmentos se desprendem do núcleo do comprimido, ocorrendo o processo de desintegração (Berardi et al., 2021).

Nas formas farmacêuticas sólidas, para que o fármaco possa ser absorvido e passe para corrente sanguínea, é necessário que esteja dissolvido nos fluidos biológicos e isto envolve pelo menos duas etapas consecutivas: desintegração da forma farmacêutica e solubilização das partículas do fármaco, a dissolução propriamente dita (Rosa et al., 2012). Pensando nisso, este artigo é baseado na avaliação dessas duas etapas com comprimidos orodispersíveis

As técnicas utilizadas para este estudo consistem em determinar os mecanismos pelos quais um comprimido se desintegra. Existe dois principais mecanismos de desintegração: *shape recovery* e entumescimento, os quais podem ser visualizados por meio da análise qualitativa das imagens. Estes mecanismos podem ser influenciados por fatores relacionados a características físicas e físico-química tanto da formulação quanto do superdesintegrante. No mecanismo de *shape recovery*, ocorre o aumento da dimensão do comprimido no sentido oposto a força aplicada durante a desintegração

(unidirecional). Já o entumecimento, é o aumento de tamanho omnidirecional das partículas desintegrantes, que é o resultado do emaranhamento das cadeias de polímeros, que é impulsionado pelo efeito plastificante de água no polímero (Berardi et al., 2021; Almeida, 2021).

A avaliação quantitativa do mecanismo de desintegração pela obtenção de imagens pode ser feita por meio da chamada razão de aspecto (RA, razão entre dimensão axial/dimensão radial). O mecanismo de *shape recovery* é designado por uma redução significativa da RA, no entanto para o mecanismo de entumecimento esta redução é menos pronunciada.

Além das técnicas mencionadas anteriormente, foi realizado o estudo de dissolução, o qual tem a função de avaliar as propriedades biofarmacêuticas das formas farmacêuticas sólidas de uso oral, proporcionando informações importantes durante o ciclo de vida do medicamento, tanto para pesquisa e desenvolvimento quanto para a produção e controle de qualidade (Silva, 2013).

Existem estudos sobre a dissolução com filmes orodispersíveis de outros medicamentos como o salbutamol em meio de saliva simulada e sobre a lamotrigina orodispersível em meio 0,1 N HCl (Amrutkar et al., 2010; Mashru et al., 2005). No entanto nenhum sobre a lamotrigina ODT em meio que mimetize a saliva e sobre o mecanismo de desintegração do superdesintegrante presente na lamotrigina orodispersível. Visto isso, é notável a importância de se ter mais estudos sobre essa temática. Assim, este trabalho tem como foco realizar medições experimentais para determinar o mecanismo de ação por qual ocorre a desintegração e traçar um estudo do perfil de dissolução de comprimidos orodispersíveis contendo Lamotrigina nos meios citados anteriormente, visando contribuir com mais evidências para futuras pesquisas.

MATERIAL E MÉTODOS

Materiais e equipamentos

As matérias primas, reagentes e equipamentos utilizados foram o Lamitor CD 50 mg (Torrent Pharma, Brasil), Lamictal 50 mg (GlaxoSmithKline Pharmaceutical S.A. Brasil), Fosfato de Sódio Dibásico P.A (Vetec, Brasil), ácido cítrico (Formédica, Brasil), Goma xantana (Leve croc, Brasil), TWEEN 20 (Synth, Brasil), Cloreto de sódio (Anidrol, Brasil), Fosfato de potássio monobásico (Synth, Brasil), Balança analítica (Shimadzu, AUX), Dissolutor (Agilent Technologies 708-DS), Apparatus tipo pá, pHmetro (Hanna

Instruments) HPLC (Shimadzu CTO - 20^a, Kyoto, Japão), Coluna (Luna® C18 150 x 4,6 mm), Bomba a vácuo (Tecnal TE- 058, Primatec, modelo 131), Banho maria (SPLabor – SP- 12/100ED), papel filtro (Unifil, 7 cm) e filtro para seringa 25mm 0,45µm PTFE hidrofílico.

Analise qualitativa

Analisou-se as informações na bula sobre a composição da formulação de cada fármaco e, posteriormente, elaborou-se uma tabela para a comparação dos excipientes aplicados pelas duas indústrias.

Método de quantificação de lamotrigina

As análises foram realizadas utilizando o método por CLAE (Shimadzu CTO - 20^a, Kyoto, Japão). O método consiste de uma coluna Luna® C18 150 x 4,6 mm, fase móvel composto por metanol: tampão fosfato 0,01 M, pH 3,5 (40:60 V/V), taxa de fluxo 1,0 mL/min, comprimento de onda de detecção de 279 nm, volume de injeção de 10 µL, temperatura do forno de 30°C e tempo de corrida de 6,5 min (Biscaia, 2019).

Analise dos perfis

Para avaliação dos perfis de dissolução foi utilizado o critério baseado na USP 39, onde a tolerância da lamotrigina, comprimidos para suspensão oral é de 80% (Q) ou mais da quantidade declarada em 15 minutos.

Estudo de dissolução *in vitro*

O meio de saliva simulada (SS) pH 6,8 é preparado conforme estudo realizado por Marques e colaboradores (2011). Para 1,0 L de meio é adicionado 8g de cloreto de sódio, 2,38g fosfato dissódico e 0,19g fosfato de potássio monobásico e por recomendação da FDA para métodos de dissolução para comprimidos de lamotrigina é utilizado 0,1 N HCl.

Para o meio de saliva simulada pH 6,8, o volume utilizado em cada cuba foi de 300 mL com agitadores do tipo pá USP a velocidade de giros de 50 rpm e temperatura a $37 \pm 0,5$ °C. Alíquotas de 5mL foram retirados em intervalos de tempo específico e substituídos por um volume igual de meio para manter um volume total constante. As amostras foram retiradas em 30 segundos, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 e 30 minutos, posteriormente filtrados através de papel de filtro (Unifil, 7 cm), diluídas em uma proporção de 1:3, e novamente filtrados por meio do filtro para seringa 25mm 0,45µm

PTFE hidrofílico e injetada no CLAE. Os valores de absorvância foram transformados para concentração por referência a uma curva de calibração padrão. O teste de dissolução foi realizado em sextuplicata com os meios 0,1 N HCl e Saliva Simulada pH 6,8 e com cada apresentação do medicamento. Para o HCl o volume utilizado em cada cuba foi 900 mL com volume retirado de 10 ml, ademais seguindo com o mesmo critério da saliva simulada. No entanto não teve a necessidade de diluir.

Meio biorrelevantes

A preparação dos fluidos salivares simulados (SSFs), foram baseados no estudo de Ali e colaboradores (2021). Para saliva estimulada (SE) pH 7,4 e saliva não estimulada (US) pH 7,0 devem ser utilizadas soluções tamponadas de fosfato/citrato a pH 7,4 e 7,0 respectivamente. A composição dos tampões é a seguinte: para o tampão pH 7,4 são usados 91,3 mL de fosfato dissódico (28,36 g/L) e 8,7 mL de ácido cítrico (21,00 g/L); para tampão pH 7,0, 82,4 mL de fosfato dissódico (28,36 g/L) e 17,6 mL de ácido cítrico (21,00 g/L). Na tabela 1 está a composição das SSFs de forma mais clara. Após a adição de todos os componentes, é utilizada água destilada para perfazer 100 mL de meio. Por fim, o pH foi ajustado com 1M HCl ou NaOH, de acordo com a necessidade do meio.

Tabela 1 – Composição de fluidos salivares simulados (SSFs)

SSFs	Saliva Estimulada (SE)	Saliva não estimulada (US)
Tampão pH 7,0 (mL)	-	7,692
Tampão pH 7,4 (mL)	9,009	-
Tween 20 (µL)	5,6	5,6
Goma xantana (g)	0,08	0,08

Fonte: Ali, 2021.

Mecanismo de desintegração

O mecanismo de desintegração dos ODTs foi estudado por meio de captação e avaliação quali e quantitativa de imagens dos comprimidos imersos nos respectivos meios: Água destilada; Saliva simulada pH 6,8; Saliva estimulada pH 7,4; Saliva não estimulada pH 7,0 e 0,1 N HCl (ALI et al., 2021; MAEQUES et al., 2011; FDA, 2008). Para cada formulação foram gravados 3min de vídeo e posteriormente realizado capturas da tela até o momento que não houvesse mudanças significativas do comprimido (Berardi et al., 2018).

Captação das imagens

Os comprimidos foram posicionados sobre uma malha de aço dentro do béquer, contendo 70 mL do meio. A câmera utilizada na gravação dos vídeos foi posicionada em frente ao béquer, no mesmo nível dos comprimidos. Além disso, uma escala milimetrada foi posicionada dentro do béquer para possibilitar a avaliação quantitativa das imagens. As imagens captadas foram processadas no software ImageJ (1.53K, National Institutes of Health, EUA) com uma sequência de 10 fotografias, afim de observar as mudanças do comprimido ao decorrer do tempo.

Análise quantitativa

Para cada uma das 10 imagens captadas, foi mensurado a altura e o diâmetro de cada comprimido, a fim de calcular a razão de aspecto (RA). O valor de RA é obtido por meio da razão entre diâmetro e altura. Deste modo, com o resultado obtido desta medida é possível indicar o mecanismo pelo qual o comprimido se desintegra.

Uma expansão proporcional entre todos os lados junto a uma redução pouco significativa no AR indica mecanismo de entumescimento. Por outro lado, se houver uma expansão axial com uma redução do RA significativa indica o mecanismo de *shape recovery* (Berardi et al., 2018).

Ainda de acordo com Berardi, et al (2018) e Rojas, et al (2012), o mecanismo de ação dos desintegrantes presentes na formulação tais como Crospovidona (PVPP) desintegra-se principalmente pela recuperação da forma (*shape recovery*), enquanto outros superdesintegrante como amidoglicolato de sódio (SSG) e croscarmelose sódica (CCS) atua principalmente pelo mecanismo de entumescimento (*swelling*).

Os valores então obtidos, afim de encontrar a AR foram plotados em um gráfico para demonstrar a mudança dos tamanhos dos comprimidos durante um tempo 34 segundos. Como critério de aceitação para o teste, utilizaram-se as recomendações propostas pelo *Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets* (FDA, 2008). O qual indica que os ODTs se desintegram em 30s, diferente de comprimidos mastigáveis e orais que é superior a esse tempo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os excipientes presentes na composição de cada fármaco testado foram obtidos a partir da bula eletrônica, disposto em forma de tabela comparativa (Tabela 2), sendo a

letra “X” definida como marcados para a presença de determinado excipiente na formulação. As duas amostras têm em comum estearato de magnésio e povidona, cuja função é lubrificante e desintegrante. No entanto, além da povidona nota-se que o Lamitor CD possui (Crosopovidona e croscarmelose sódica) e o Lamictal possui (amidoglicolato de sódio) como superdesintegrantes. Essa comparação entre os excipientes permite avaliar o quanto é a influência deles no mecanismo de ação no momento da desintegração.

A desintegração do comprimido está diretamente relacionada com a dissolução e posteriormente com a biodisponibilidade do princípio ativo. Quanto mais rápido o comprimido se desintegrar e se dissolver, mais rápida será a liberação do princípio ativo e conseqüentemente atingirá a eficácia terapêutica.

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

Excipientes	Medicamentos	
	Lamictal	Lamitor CD
Carbonato de cálcio	x	
Estearato de Magnésio	x	x
Celulose Microcristalina		x
Povidona	x	x
Crosopovidona		x
Amidoglicolato de Sódio	x	
Croscarmelose Sódica		x
Hidroxipropilcelulose	x	
Aspartamo		x
Manitol		x
Silicato de alumínio e magnésio	x	
Trusil black current S4468		x
Sacarina sódica	x	
Aroma de groselha preta	x	
Água purificada	x	

Os perfis de dissolução das amostras foram distribuídos em forma de dois gráficos para melhor visualização e compreensão. O gráfico demonstrado como (figura 1) refere-se à dissolução feito em solução 0,1 N HCl, enquanto o gráfico demonstrado como (figura 2) refere-se à dissolução feito em solução de saliva simulada pH 6,8.

Figura 1 – Perfis de dissolução de lamotrigina em solução de HCl 0,1 N.

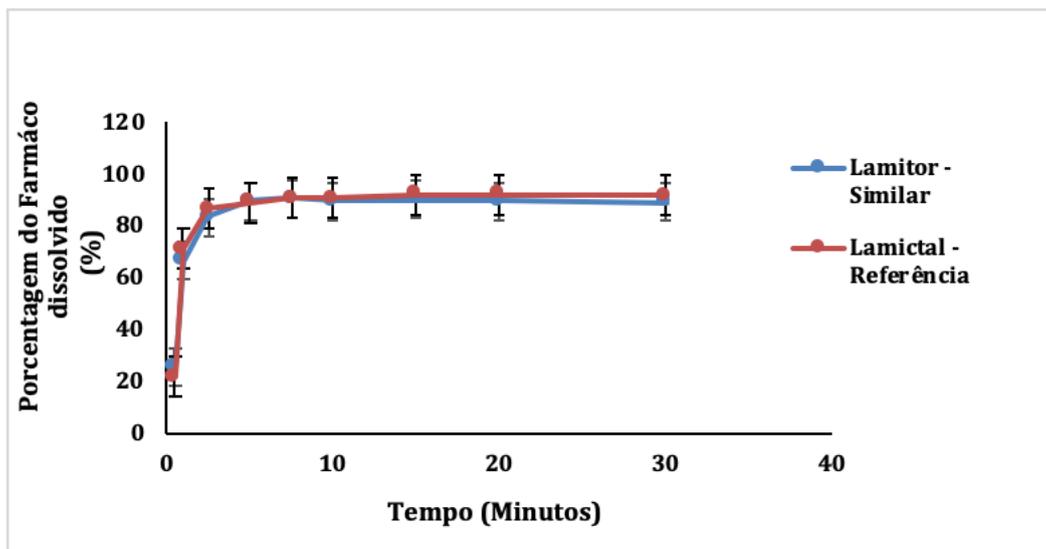
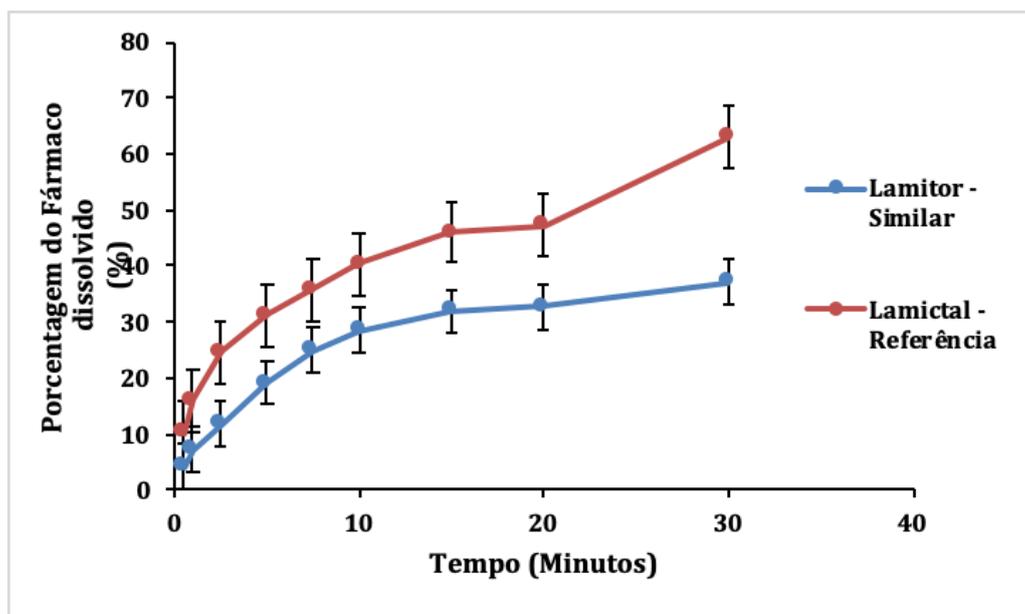


Figura 2 – Perfis de dissolução de lamotrigina em solução de Saliva simulada (pH 6,8).



A dissolução que apresentou resposta mais rápida dos comprimidos orodispersíveis de lamotrigina ocorreu no meio de dissolução de pH 1,2, solução 0,1N HCl. O que era o esperado pois a lamotrigina se solubiliza melhor quando exposta a esse meio. Os dois medicamentos apresentaram perfis semelhantes entre si e ambos atingiram mais de 80% do fármaco dissolvido em 15 minutos, como preconizado pela USP 39.

Os perfis de dissoluções realizadas em solução de saliva simulada pH 6,8 não obteve uma resposta imediata quanto no HCl. Ambos deram abaixo do especificado. No entanto o que é preconizado a dissolução é realizada no meio de ácido clorídrico 0,1 N.

Segundo a Vaithianathan et al., 2015., a lamotrigina foi classificado como fármaco BCS classe IIb (Sistema de Classificação Biofarmacêutica), demonstrando solubilidade e dissolução aquosa dependentes do pH, onde em pH 1,2 e 4,5 a lamotrigina possui alta solubilidade, enquanto no pH 6,8 exibe baixa solubilidade. Comparando as duas amostras, o medicamento referência teve 46,0% dissolvido aos 15 minutos, enquanto o medicamento similar apresentou 31,9% de dissolução no mesmo tempo. O que é uma informação relevante, pois *in vivo* pode ser que demonstre uma liberação diferente. Como não é um meio verdadeiro com enzimas que mimetizem a saliva humana, espera-se que se destaque melhor num comportamento *in vivo*. Dessa forma, devido a alta solubilidade da lamotrigina em meio ácido, a comparação fica prejudicada. Contudo, em saliva a diferença entre as formulações é destacada, o que pode justificar a escolha do paciente por uma marca ou outra.

Nas figuras 3 a 7 está ilustrada a expansão dos comprimidos Lamitor CD (A) e Lamictal (B). Ambos no mesmo intervalo de tempo. A análise qualitativa das imagens permite visualizar diferenças entre os ODTs.

Utilizando-se água como meio (figura 3), percebe-se que a expansão do Lamitor® ocorre predominantemente no sentido axial, com mudança de volume radial pouco relevante. Além disso, com base no gráfico (figura 4) há uma diminuição da RA sendo então, um comportamento compatível com o mecanismo *shape recovery*. Já o Lamictal® apresenta crescimento omnidirecional e sua RA não tem uma diminuição significativa, sendo compatível com o mecanismo de entumescimento.

Figura 3 – Expansão do comprimido Lamitor CD (A) e Lamictal (B) em água.

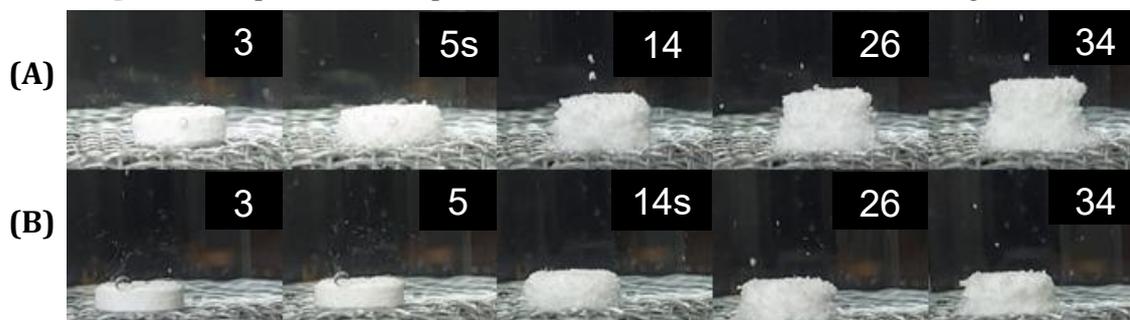
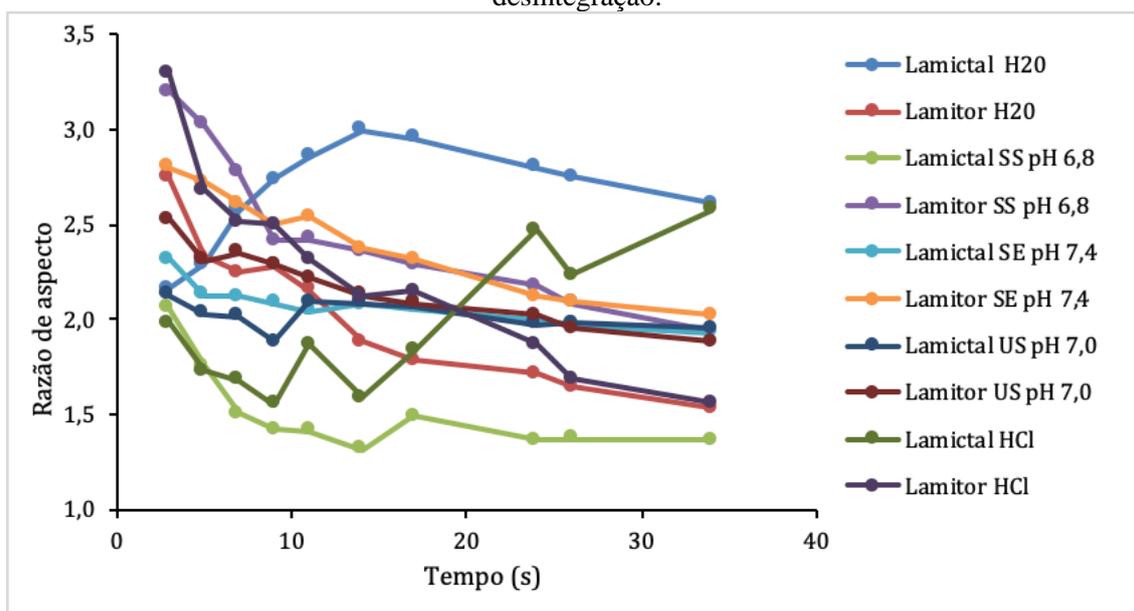
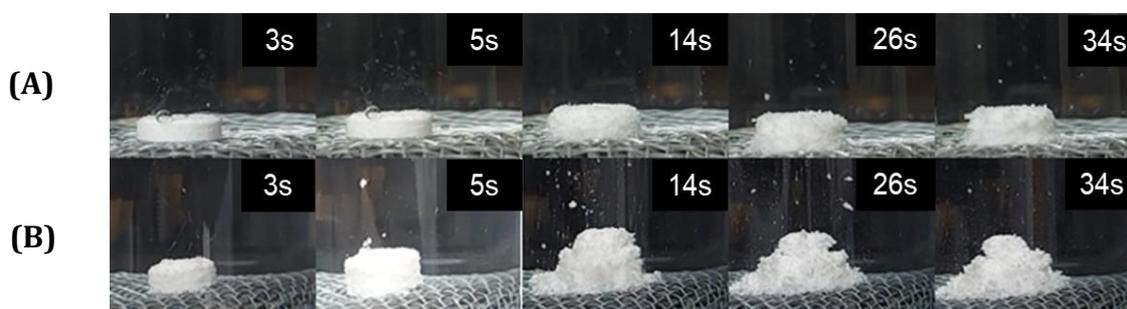


Figura 4 – Razão de aspecto onde demonstra a avaliação quantitativa do mecanismo de desintegração.



Na figura 5 é possível identificar que o Lamitor CD apresentou uma expansão omnidirecional, no entanto no gráfico ele teve uma redução importante da razão de aspecto (RA), sendo caracterizado como mecanismo misto. O mesmo ocorre com o Lamictal, o qual apresenta uma AR pouco significativa e por outro lado é notável o crescimento axial do comprimido. Não se sabe ao certo do porque ocorre em alguns casos o mecanismo misto, mas segundo os estudos pode ocorrer por conta da presença de dois desintegrantes com mecanismos diferentes.

Figura 5 – Expansão do comprimido Lamitor CD (A) e Lamictal (B) em Saliva Simulada pH 6,8.



Na figura 6, o Lamitor CD e Lamictal, se mostram com um crescimento omnidirecional, em todas as direções, além disso a razão de aspecto de ambos possui uma diminuição pouco significativa, indicando assim que os comprimidos apresentam

mecanismo de entumescimento. O Lamitor CD da figura 7 apresenta uma redução importante da RA, que indica mecanismo de *shape recovery*, no entanto sua expansão foi de forma omnidirecional. Sendo classificado como mecanismo misto. Já o Lamictal não apresenta uma redução importante na AR e mostra-se com expansão omnidirecional, apresentando mecanismo de entumescimento.

Figura 6 – Expansão do comprimido Lamitor CD (A) e Lamictal (B) em Saliva Estimulada pH 7,4.

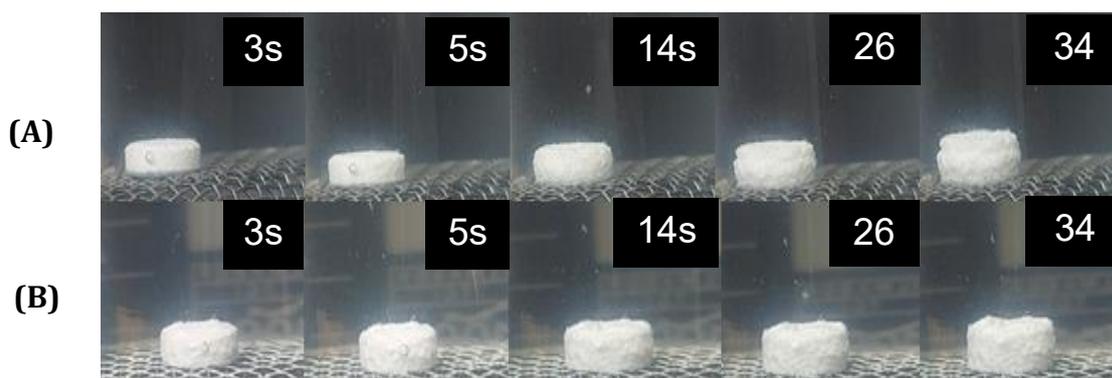
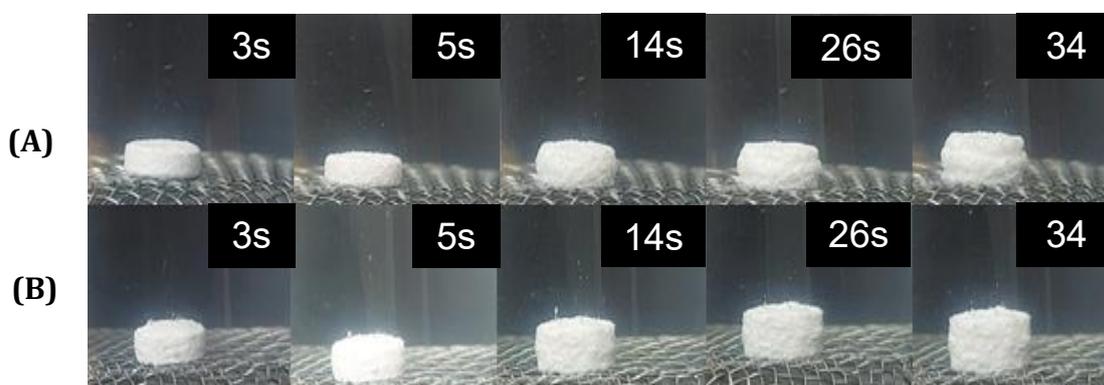


Figura 7 – Expansão do comprimido Lamitor CD (A) e Lamictal (B) em Saliva não estimulada pH 7,0



Na figura 8, o Lamitor CD possui uma expansão axial e uma redução grande na razão do aspecto. Dessa forma, está bem claro que o comprimido se encaixa no mecanismo de *shape recovery*. O Lamictal se desintegrou de forma rápida, flutuou para a parte superior e sua razão de aspecto aumentou. Com isso, não foi possível identificar por qual mecanismo de ação ele se desintegra. Um resumo dos mecanismos para comparação consta na Tabela 4.

Figura 8 – Expansão do comprimido Lamitor CD (A) e Lamictal (B) em HCl

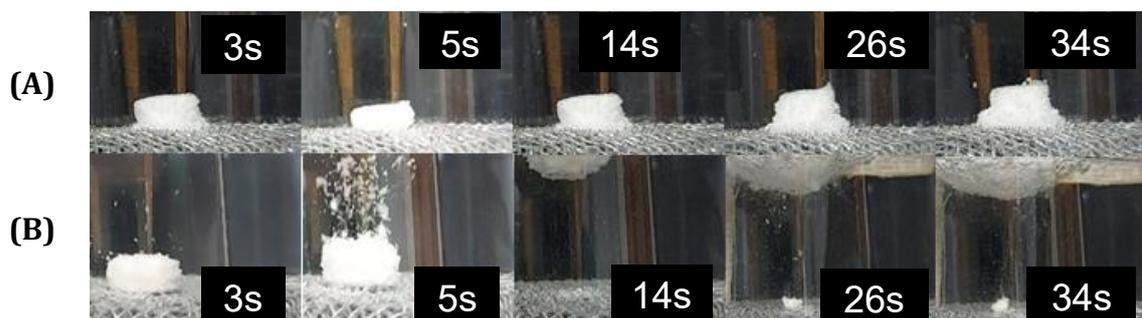


Tabela 4. Classificação dos mecanismos de desintegração.

Produto	Mecanismo desintegração		
	Misto	Shape recovery	Entumescimento
Lamictal H2O		X	
Lamitor H2O	X		
Lamictal SS pH 6,8			X
Lamitor SS pH 6,8			X
Lamictal SE pH 7,4		X	
Lamitor SE pH 7,4		X	
Lamictal US pH 7,0		X	
Lamitor US pH 7,0			X
Lamictal HCl	X		
Lamitor HCl		X	

CONCLUSÕES

Com base na avaliação quali e quantitativa das imagens conclui-se que o mecanismo de desintegração dos comprimidos, é influenciado devido a presença de diferentes desintegrantes e do meio de dissolução. A dissolução em meio ácido demonstrou resultados similares, contudo os estudos em fluidos salivares indicam um comportamento diferente entre as formulações. Esse comportamento diferenciado pode levar ao paciente preferir uma marca em detrimento de outra, e essa avaliação é crucial na etapa de desenvolvimento farmacotécnico de novos comprimidos orodispersíveis.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro, através do projeto CHAMADA CNPq N° 01/2019 Apoio à formação de doutores em áreas estratégicas, Processo CNPq: 401055/2019-1.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, S. L. Obtenção, caracterização e avaliação de nanocristais de celulose em comprimidos orodispersíveis **103f. Dissertação (Mestrado)-Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2021.

ALI, J.; LEE, J. B.; GITTINGS, S.; IACHELINI, A.; BENNETT, J.; CRAM, A.; GARNETT, M.; ROBERTS, C. J.; GERSHKOVICH, P. Development and optimisation of simulated salivary fluid for biorelevant oral cavity dissolution. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 160, p. 125-133, 2021.

AMRUTKAR, P. P.; PATIL, S.B.; TODARWA, A. N; WAGH, M. A.; KOTHAWADE, P. D.; SURAWASE, R. K. Design and evaluation of taste masked chewable dispersible tablet of lamotrigine by melt granulation. **Ar Journals**, v. 2, p. 188-196, 2010.

BERARDI, A.; BISHARAT, L.; BLAIBLEH, A.; PAVONI, L.; CESPI, M. A Simple and Inexpensive Image Analysis Technique to Study the Effect of Disintegrants Concentration and Diluents Type on Disintegration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, p. 2643-2652, 2018.

BERARDI, A.; BISHARAT, L.; QUODBACH, J.; RAHIM, S. A.; PERINELLI, D. R.; CESPI, M. Advancing the understanding of the tablet disintegration phenomenon – An update on recent studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 598, p. 120390, 2021.

BISCAIA, I. F. B. COCRISTAIS COMO ESTRATÉGIA PARA AUMENTO DA SOLUBILIDADE DE LAMOTRIGINA. Dissertação (Mestrado) – Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual do Centro-Oeste em associação ampla com a Universidade Estadual de Ponta Grossa, Guarapuava, 2019.

DARJI, M. A.; LALGE, R. M.; MARATHE, S. P.; MULAY, T. D.; FÁTIMA, T.; ALSHAMMARI, A.; LEE, H. K.; REPKA, M. A.; MURTHY, S. N. Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, p 12-26, 2018.

Farmacopeia Brasileira, 6ª ed. Volume 1, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Brasília: 2019. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em 20/01/2024.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Métodos de dissolução. Silver Spring: 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets. Silver Spring: 2008.

KHAN, KA. The concept of dissolution efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.27, p. 48-49, 1975.

LAMICTAL: comprimido dispersível. Responsável técnico Edinilson da Silva Oliveira. Polônia: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A, 2020. 1 bula de remédio. Disponível em: <https://br.gsk.com/media/6286/lamictal-comprimido-dispers%C3%ADvel.pdf> Acesso em: 14/01/2024

LAMITOR CD: comprimido para suspensão. Responsável técnico Dra. Ana Carolina P. Forti. Índia: Torrent Pharmaceuticals Ltd., 2022. 1 bula de remédio. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Lamitor>. Acesso em: 14/01/2024

MARQUES, M. R. C.; LOEBENBERG, R.; ALMUKAINZI, M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. **Dissolution Technologies**, v. 18, p. 15-28, 2011.

MASHRU, R. C.; SUTARIYA, V. B. SANKALIA, M. G.; PARIKH, P. P. Development and Evaluation of Fast-Dissolving Film of Salbutamol Sulphate. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 31, p. 25-34, 2005.

MOORE, J.W.; FLANNER, H. H. **Pharmaceutical Technology**. v. 20, p. 64, 1996. QUODBACH, J.; KLEINEBUDDE, P. A critical review on tablet disintegration. **Pharmaceutical development and technology**, v. 21, p. 763-774, 2015.

ROSA, M. F.; VILHENA, R. O. DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA: CONCEITO E APLICAÇÕES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. **Revista eletrônica de Farmácia**, v. 4, p. 49-61, 2012.

ROJAS, J.; GUISÃO, S.; RUGE, V. Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties. **AAPS PharmSciTech**, v.13, p. 62-1054, 2012.

SILVA, Janaína Alves. Dissolução de comprimidos: estudo comparativo de apresentações genéricas contendo diazepam, 2013. Monografia (Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmaceuticas). Instituto de Tecnologia de Fármacos-Farmanguinhos/ FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7772> Acesso em: 14/01/2014

VAITHIANATHAN, S.; RAMAN, S.; JIANG, W.; TING, T. Y.; KANE, M. A. POLLI, J. E. Biopharmaceutic Risk Assessment of Brand and Generic Lamotrigine Tablets. **Molecular pharmaceuticals**, v. 12, p. 2436-2443, 2015.