# PERFIS DE DISSOLUÇÃO DA LAMOTRIGINA EM MEIOS BIORRELEVANTES PODEM EXPLICAR O COMPORTAMENTO DE ABSORÇÃO IN VIVO? O USO DE FERRAMENTAS ESTATÍSTICAS APLICADAS A NOVOS DADOS.

Natalia Agonio dos Santos (PIBITI/CNPq/FA/UEM), Victor Nery Machado Lippa (PIBITI/CNPq/FA/UEM), Edilainy Rizzieri Caleffi Marquesini, Fernanda Borghi Belincanta Pangoni , Andréa Diniz, adiniz@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá/Departamento de Farmácia.

**Área e subárea do conhecimento conforme tabela do CNPq: Farmácia/Controle de Qualidade.**

Palavras-Chave: deconvolução mecanística, deconvolução Wagner-Nelson, Relação in vitro-in vivo *IVIVR*

## Introdução

A lamotrigina (LTG) é um fármaco antiepiléptico de terceira geração e a sua prescrição é prevista pelo protocolo e diretrizes terapêuticas para o tratamento da epilepsia. A lamotrigina tem baixa solubilidade e alta permeabilidade e portanto é classificada pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) como fármaco classe II. Portanto, espera-se que a etapa da dissolução seja o fator limitante para a sua absorção. Um dos testes usados para o acompanhamento e controle de qualidade lote a lote é o teste de dissolução. Quando o acompanhamento da dissolução é feito utilizando vários momentos, temos o perfil de dissolução. É possível estabelecer um modelo matemático que explique esse perfil. Geralmente, utiliza-se a função matemática de Weilbul, a qual é capaz de descrever o comportamento e a velocidade de dissolução ao longo do tempo. Um dos interesses comerciais no âmbito do desenvolvimento de medicamentos, bem como para o controle de qualidade, é o estabelecimento entre o comportamento de dissolução in vitro e o perfil farmacocinético do medicamento, que ocorre in vivo. Quando é possível estabelecer uma relação entre fração dissolvida e fração absorvida em função do tempo, a função matemática que explica a relação pode ser usada para avaliar possíveis impactos de desvios do comportamento da formulação sobre o desempenho da biodisponibilidade. Portanto, obter a relação in vitro-in vivo (IVIVR) traz melhora na qualidade de avaliação de performance lote a lote pois coloca o usuário como parâmetro final desta avaliação.

## Problema

Estabelecer a relação in vitro-in vivo para a lamotrigina utilizando abordagem restrospectiva de estudos de bioequivalência e perfis de dissolução.

## Solução e Benefícios

Dados plasmáticos oriundos de estudos de bioequivalência da lamotrigina cedidos pela empresa Prati-Donaduzzi foram usados. Adicionalmente, também foram utilizados os perfis de dissolução obtidos empregando os aparatos de dissolução USP II e a) meio ácido clorídrico 0,1 M pH 1,2; b) meio biorrelevantes FaSSIF; USP IV e c) meio ácido clorídrico 0,1 M pH 1,2 e d) meio biorrelevantes FaSSIF. O cálculo clássico de comparação de perfis de dissolução (fator de semelhança -F2) foi empregado também para estimar a semelhança entre a performance dos produtos teste e referência em cada um dos sistemas de dissolução. Os resultados mostraram que os valores de F2 foram 57,15; 41,53; 68,98 e 60,36 respectivamente. Sequencialmente, os perfis de dissolução foram modelados utilizando a função Weilbull. Na terceira etapa, os dados de concentração plasmática foram deconvoluidos pela equação de Wagner-Nelson para se obter a fração absorvida de LTG em cada tempo. Por fim, avaliou-se o nível de relação in vitro-in vivo por meio da análise de correlação. Assumiu-se o valor do coeficiente de determinação (R2) obtido pela regressão linear dos dados de fração absorvida in vivo em função da fração dissolvida in vitro para tempos idênticos. Os resultados mostraram que quando o perfil de dissolução realizado em aparato IV com meio FASSIF foi assumido, a correlação com fração absorvida gerou R2 de 0,928.

## Potencial de Mercado e Diferencial Competitivo

Esse estudo demonstrou que um dos métodos in vitro foi capaz de explicar 93% dos dados de absorção in vivo, demonstrando ser útil para avaliação de possíveis impactos in vivo, quando ocorrem alterações de comportamento de dissolução.

## Considerações Finais

O estabelecimento da relação in vitro-in vivo para a lamotrigina pode subsidiar empresas farmacêuticas a avaliar impactos de alterações de formulação no pós-registro sobre a biodisponibilidade. Portanto, traz a avaliação da qualidade centrada no paciente.

## Estágio de Desenvolvimento da Tecnologia

A análise proposta está totalmente finalizada e disponível para o mercado farmacêutico.

## Agradecimentos

Agradecemos a Fundação Araucária pelo financiamento do projeto (protocolo 061/2021), ao CNPq, UEM pela bolsa de Iniciação Científica e a Prati-Donaduzzi pelos dados cedidos.

## Contato Institucional

Laboratório de Farmacocinética e Biofarmácia (PKBio), Departamento de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Maringá (UEM)
pkbio.uem@gmail.com