



**VOLUME 16,**  
**EDIÇÃO 3**

**PÁGINA 1**

Dissolução intrínseca –  
O método do disco giratório

**PÁGINA 4**

Meio de dissolução deareado:  
Qual a importância do  
ar quente?

**PÁGINA 6**

O sistema DissoGUARD  
oferece a perspectiva ideal  
para amostras sensíveis à luz

**PÁGINA 7**

Reuniões on-line do  
Grupo de Discussão  
de Dissolução (DDG)

**PÁGINA 8**

Perguntas que você faria

BRYAN CRIST, GERENTE DE ASSUNTOS CIENTÍFICOS, AGILENT TECHNOLOGIES INC.

## DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA – O MÉTODO DO DISCO GIRATÓRIO

Através do processo de desenvolvimento de drogas farmacêuticas, sejam de design inovador ou genérico, a dissolução intrínseca nos oferece informações fundamentais sobre o ingrediente farmacêutico ativo (API) em termos de taxa de dissolução em relação ao pH, temperatura e área de superfície de meio constantes. Embora o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS)<sup>1</sup> ofereça informações essenciais sobre as características de solubilidade e permeação da droga, a taxa de solução intrínseca nos ajuda a caracterizar ainda mais a solubilidade da droga em relação à sua área de superfície. Geralmente, a taxa de dissolução é expressa como a massa do soluto que aparece no meio de dissolução por tempo de unidade. Isso também pode ser descrito como fluxo de dissolução, uma vez que a taxa é normalizada para a área de superfície da substância de droga pura, que por fim oferece a constante da taxa de dissolução (expressa como mg/min/cm<sup>2</sup>).

Essa informação sobre o API auxilia o processo de desenvolvimento do produto com justificativa para otimizar o processo de dissolução, por exemplo, ao alterar a área de superfície de várias formas para obter a eficiência fisiológica ideal da forma farmacêutica. Geralmente, substâncias de droga com taxas intrínsecas de menos de 0,1 mg/min/cm<sup>2</sup> podem ter a taxa de dissolução limitada, enquanto as taxas intrínsecas maiores do que 1 mg/min/cm<sup>2</sup> não apresentam problemas de taxa de dissolução com frequência.



A taxa de dissolução intrínseca geralmente é determinada ao comprimir o API puro usando um sistema matriz de "punch" especialmente construído sob alta pressão para obter um disco-não desintegrável. Esse processo é realizado sem a adição de excipientes, como um ligante ou lubrificante, para evitar a interferência externa no perfil de dissolução intrínseca. O conjunto do disco/matriz é então transferido para um eixo receptor especial que armazena a matriz contendo a substância da droga dentro do recipiente de dissolução. O disco é girado em alta velocidade no meio consistente com as condições gastrointestinais in vivo para solubilizar o produto da droga. Periodicamente, amostras são retiradas durante o teste para demonstrar uma liberação de droga linear, devido à sua área de superfície constante, e a inclinação da função linear de liberação é a constante da taxa de dissolução real expressa em  $\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ .

A constante da taxa intrínseca também oferece informações da caracterização física sobre a consistência da fabricação do API, além de informações sobre o estado físico do API, como a cristalinidade, o polimorfismo, a hidratação e solvatação e seus efeitos na forma de dosagem pretendida.

As informações a seguir fornecem uma abordagem prática para realizar o teste de dissolução intrínseca descrito na Farmacopeia dos EUA capítulo <1087> Dissolução intrínseca aparente<sup>2</sup> e demonstram a parte prática do teste de dissolução intrínseca com o método de disco giratório (antes conhecido como Aparato de Wood).

### Preparo

Para realizar o teste intrínseco, os componentes do aparato devem estar como mostrado na Figura 1. A placa de superfície deve ser polida para proporcionar melhores resultados e evitar marcar a superfície compacta. A placa "punch/surface" é construída de aço reforçado, não aço inoxidável, e geralmente é armazenada com um filme de óleo para protegê-la da ferrugem. O óleo deve ser removido antes do teste. A matriz tem um orifício para remover o "punch" se for difícil removê-lo após o teste.

Além do aparato de dissolução, o analista precisará de uma prensa de bancada com um medidor de pressão preciso, assim como óculos de proteção, uma balança analítica e acessórios de pesagem.



Figura 1. Componentes do disco giratório de dissolução intrínseca.

Antes do preparo do compacto (o grânulo do API dentro da cavidade da matriz), se recomenda pré-aquecer a matriz, o "punch" e o eixo a 37 °C para obter melhores resultados e evitar a queda de temperatura quando ele é colocado no meio de dissolução. Em seguida, parafuse a matriz na placa de superfície com os três parafusos de aço e pese uma certa quantidade de API. Não é necessário dissolver toda a droga durante o teste; na verdade, queremos que apenas os primeiros 10% da droga sejam dissolvidos para manter a linearidade durante todo o teste. Além disso, a taxa de liberação torna-se não linear devido à capilaridade do meio no compacto e à diminuição final da substância da droga. Se quisermos uma liberação linear de 20 mg, adicionaremos 200 mg de API à cavidade da matriz.

Após a pesagem, insira o "punch" na cavidade da matriz e posicione a placa de superfície contendo a cavidade da matriz, o API e o "punch" em uma prensa de laboratório equipada com um medidor de pressão. Para o teste inicial, a USP recomenda aplicar uma pressão de 15 MPa (Megapascals), equivalente a 2.175 PSI (150 Bar). Mantenha a pressão constante por cerca de 1 minuto para definir a densidade do compacto. Observe que o excesso de pressão pode causar alterações no estado cristalino e deve ser evitado. Todos os APIs têm qualidades físicas diferentes e as pressões alternativas devem ser avaliadas para garantir resultados consistentes. Assim que a compressão for concluída, remova o conjunto da prensa, desaparafuse a cavidade da matriz da placa de superfície e coloque-a no suporte (eixo), deixando o "punch" no lugar. Os componentes do dispositivo intrínseco são mostrados na Figura 2.

Para preparar o teste, devemos configurar o aparato de dissolução sem os eixos da pá ou cesto USP. As alturas devem ser predefinidas a 3,8 cm (1,5 polegadas) da parte inferior do recipiente com um medidor de definição de altura intrínseco. O meio deve estar completamente deaerado e pré-aquecido a 37 °C.

Assim que os suportes do eixo com matrizes intrínsecas estiverem no local e longe dos recipientes, coloque a quantidade necessária de meio, geralmente entre 500 e 1000 mL. Assim que o meio estabilizar a 37 °C, abaixe os dispositivos intrínsecos dentro do meio, inicie o cronômetro e comece a rotação imediatamente, geralmente a 250 rpm. Verifique que não haja formação de bolhas na superfície compacta; se houver, bata no eixo para removê-las.

Continue o teste e puxe as amostras com um mínimo de cerca de 5 amostras durante a corrida. Ao realizar os testes iniciais, vários pontos podem ser puxados até que a taxa intrínseca seja por fim determinada, mas as corridas subsequentes apenas devem permitir que os primeiros 10% da substância da droga sejam dissolvidos.

As amostras devem ser removidas e filtradas de acordo com a diretriz de amostragem <711> da USP. Depois de obtidas, as amostras devem ser medidas com métodos UV ou HPLC consistentes com a determinação analítica estabelecida para o produto da droga. Os resultados são calculados e corrigidos para a perda de analito e volume em amostras anteriores. As concentrações de amostra são plotadas em relação ao tempo e a área de superfície, relatados como mg/min/cm<sup>2</sup>. A inclinação da linha é a constante da taxa de dissolução intrínseca.

Após o teste, remova o dispositivo do meio e lave-o imediatamente em água limpa e corrente. Remova o "punch" da matriz, com a ajuda de uma haste através do orifício, se necessário, e lave-o completamente. Seque imediatamente e cubra o "punch" e a placa de superfície com óleo de máquina leve para evitar ferrugem. Armazene todos os componentes em uma área limpa, segura e seca.

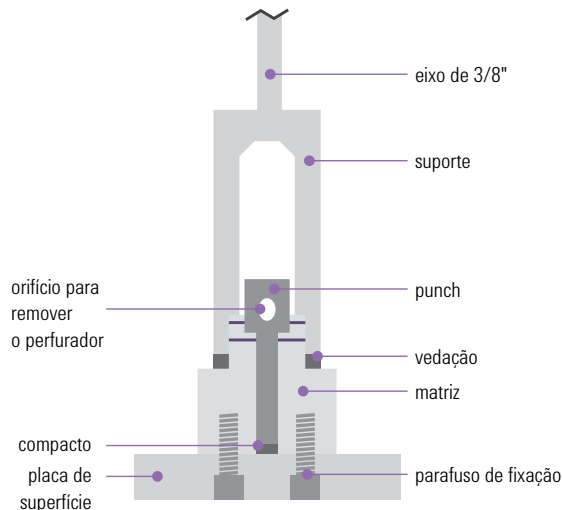


Figure 2. Components of the intrinsic device.

A Agilent também disponibilizou um vídeo do método intrínseco, que pode ser encontrado em: <https://www.agilent.com/en-us/products/dissolution/accessories/intrinsic-dissolution-accessory/intrinsic-dissolution-video>

## Referências

1. Amidon, G.L.; Lennernas, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R., A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, *Pharmaceutical Research* 1995, Vol. 12, No. 3.
2. USP <1087> Apparent Intrinsic Dissolution – Dissolution Procedures for Rotating Disk and Stationary Disk, *US Pharmacopeia* 38, Rockville, MD, 2015.

## Aparato de dissolução intrínseca

Descrição	Part Number
Aparato de dissolução intrínseca, área de superfície exposta de 0,5 cm <sup>2</sup> , com perfurador, eixo e suporte para 7000E/7010, 708-DS, 705-DS*	12-4101
Aparato de dissolução intrínseca, área de superfície exposta de 0,125 cm <sup>2</sup> *	12-4110
Matriz intrínseca, área de superfície exposta de 0,5 cm <sup>2</sup>	12-4120
Punch	12-4140
Eixo e suporte da matriz apenas para dissolução intrínseca	12-4150
Placa de superfície, para dissolução intrínseca	12-4130

\*Placa de superfície vendida separadamente. Apenas uma placa é necessária para os testes.

BRYAN CRIST, GERENTE DE ASSUNTOS CIENTÍFICOS, AGILENT TECHNOLOGIES INC.

## MEIO DE DISSOLUÇÃO DEAREADO: QUAL A IMPORTÂNCIA DO AR QUENTE?

A deaeração é o processo controlado para remover o excesso de gases dissolvidos, principalmente ar, do meio de dissolução. A lei dos gases determina que o ar é menos solúvel em soluções aquosas a 37 °C do que em temperatura ambiente, portanto é comum observar a formação de bolhas nas superfícies do ambiente de dissolução quando o meio é aquecido, uma vez que o ar sai da solução após o aquecimento. Se o ar for removido do meio antes do teste de dissolução, a formação de bolhas não é observada durante o teste, e o ambiente de dissolução é preservado e fica livre das influências que as bolhas causam no processo de dissolução.

A formação de bolhas no meio pode afetar muito os produtos ou não afetá-los de forma alguma. Como saber quais produtos são sensíveis aos gases dissolvidos? Essa avaliação deve ser feita durante o desenvolvimento do método de dissolução e a validação de acordo com cada produto. Alguns métodos de pá podem exibir taxas de dissolução mais rápidas devido à alta turbulência; de modo oposto, os cestos podem exibir taxas menores de dissolução devido a obstruções no fluxo no cesto. Geralmente, isso ocorre devido ao impacto físico que as bolhas causam no meio de dissolução e os efeitos apenas podem ser compreendidos através do estudo.

A maioria dos monógrafos não requer a deaeração do meio, mesmo para produtos afetados por gases dissolvidos. Por quê? Pelo mesmo motivo pelo qual os monógrafos não listam a marca do filtro, as colunas para HPLC, a quantidade de meio a ser descartada, etc.: porque tudo isso faz parte do processo de desenvolvimento e validação do método, e os métodos da USP ainda devem ser validados no ambiente do usuário final para verificar se o método é adequado para a finalidade pretendida.

A responsabilidade de avaliar esse efeito é encontrada no capítulo de Dissolução da USP <711>, onde uma nota sobre dissolução afirma: "gases dissolvidos podem causar a formação de bolhas, o que pode alterar o resultado do teste. Se os gases dissolvidos influenciarem os resultados da dissolução, devem ser removidos antes dos testes."<sup>1</sup>

O ambiente de dissolução imediato consiste em apenas três itens: um recipiente, um meio e um elemento de agitação. A superfície interna do recipiente de vidro tem um acabamento liso e uniforme. Durante um teste normal de dissolução com uma formulação desintegradora no aparato de pá, o produto da droga não dissolvido geralmente circula ao redor do recipiente em um movimento centrífugo, deslizando ao longo da superfície de vidro e ocasionalmente se assentando no fundo do recipiente no centro de rotação para formar um cone. Esse processo pode ser facilmente observado nos estágios iniciais de dissolução ao olhar no fundo do recipiente e observar a presença de partículas próximas à superfície interna do recipiente. Se a superfície interna do recipiente estiver coberta por bolhas, há uma grande turbulência na interface com o vidro, que desgasta a superfície das partículas de droga ativas mais rapidamente conforme elas se movem através de um obstáculo virtual de bolhas. Para piorar o problema, uma pá coberta por bolhas pode causar ainda mais agitação devido ao aumento em sua área de superfície. Essas duas forças físicas são suficientes para elevar a agitação geral em um recipiente e aumentar bastante a taxa de dissolução. As consequências desse processo podem ser facilmente compreendidas em um teste de dissolução para uma forma de dosagem de liberação imediata com um limite único de  $\geq 85\%$  dissolvidos em 30 minutos: se um produto com desempenho inadequado for fabricado e testado em um recipiente coberto por bolhas, ele pode parecer aprovado e ser liberado para distribuição.

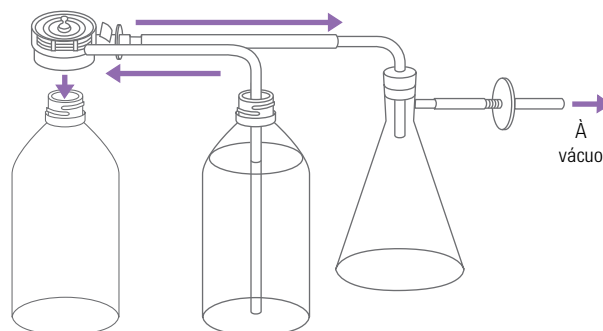
Nosso trabalho como químicos é testar métodos e procedimentos validados e aprovados e, por fim, evitar produtos que não estão em conformidade com a especificação para serem liberados. Resumindo, nosso trabalho não irá ajudar os produtos a serem aprovados, mas sim garantir a qualidade de um produto – e isso apenas pode ser feito se os nossos métodos forem realizados corretamente.

### Procedimento de deaeração simples

Com o auxílio de uma Unidade de filtração a vácuo Millipore Sterivac™ GP20,<sup>2</sup> a deaeração do meio de dissolução pela técnica recomendada pela USP pode ser realizada em minutos. Esse filtro exige a utilização de uma placa de agitação aquecida, uma fonte de vácuo com trap de umidade, dois frascos de preparação resistentes a vácuo de pressão baixa e, claro, o filtro Sterivac™. As técnicas de deaeração devem ser realizadas em uma capela de exaustão segura do laboratório com vidraça rebaixada.

A estrutura do filtro de vácuo deve posicionar o trap de umidade do vácuo o mais próximo da fonte de vácuo, seguido pelo filtro Sterivac™, que terá o injetor conectado ao meio da fonte e a saída conectada ao trap de umidade. A parte inferior do filtro tem uma vedação que deve ser encaixada na parte superior do frasco receptor resistente a vácuo. Se a abertura do frasco receptor for muito grande, é possível usar um pequeno funil com tampa.

Primeiro, prepare o meio conforme exigido pelo método do teste e, se necessário, ajuste o pH. Como indicado pela USP, aqueça o meio a 41 °C e depois filtre-o a vácuo. A unidade do filtro comporta até 8 filtros individuais, o que aumenta consideravelmente a área de superfície de filtração. Assim que o meio passa pelo filtro, continue o vácuo por mais 5 minutos. Remova o filtro e verifique novamente o pH do meio e, se necessário, ajuste o volume. O meio está completamente degaseificado e pronto para ser usado.



**Figura 3.** Prepare a linha de vácuo. Você pode usar um filtro em linha (dispositivo Millex®-FG<sub>50</sub>) e trap de vácuo para proteger contra a entrada de água. Prenda a extremidade da tubulação de vácuo ao adaptador de tubulação azul. Ligue o vácuo. O vácuo deve permanecer ligado até que todos os líquidos sejam processados.



**Figura 4.** Estrutura de deaeração típica do laboratório de acordo com a USP.

### Referências

1. US Pharmacopeia Physical Test <711> Dissolution, USP 38, 2015
2. Millipore Technical Publication P35904, Rev. D, 5/2003; Sterivac™ is a registered trademark of Millipore Corporation.

AN SPISAK, GERENTE DE PRODUTOS DE DISSOLUÇÃO, AGILENT TECHNOLOGIES, INC.

## O SISTEMA DISSOGUARD OFERECE A PERSPECTIVA IDEAL PARA AMOSTRAS SENSÍVEIS À LUZ

*"Geralmente, observações visuais são úteis para compreender a fonte da variabilidade e se o teste de dissolução em si está contribuindo com a variabilidade."* -Fragmento da USP <1092>



**Figura 5.** O dissoGUARD adapta-se de forma prática embaixo do 708-DS, oferecendo visualização de cada recipiente individual.

Embora a declaração do Capítulo Geral da USP <1092> acima faça sentido, quem tem tempo para sentar em frente ao aparato de dissolução e observar todo o teste? Mesmo para produtos de liberação imediata, é impraticável; para métodos com métodos de liberação prolongado, está totalmente fora de questão.

Para a maioria dos produtos, os momentos previsíveis são observados com facilidade, como a introdução ou a amostragem da amostra.

Outros momentos, no entanto, são um pouco menos previsíveis e podem ocorrer em momentos diferentes durante a corrida. Esses momentos podem incluir padrões anormais de liberação ou desintegração, abertura de tampas de cápsulas, etc. Produtos fotossensíveis que exigem maior proteção ou iluminação especial, aqueles que exibem degradação quando expostos à luz, impedem ainda mais a visualização adequada do recipiente de dissolução.

O sistema de vigilância de dissolução dissoGUARD tem recursos essenciais para ajudar a coletar evidências fundamentais nessas situações. As câmeras individuais não apenas captam vídeo e monitoram parâmetros essenciais, LEDs dinâmicos iluminam os recipientes individuais. Esse controle adaptativo é programável usando iluminação branca ou vermelha. Uma blindagem opcional e fácil de instalar oferece a solução perfeita para aplicações sensíveis à luz. Agora você é capaz de ocultar completamente o aparato, e ainda gravar em vídeo cada segundo de cada recipiente.



Figura 6. Blindagem do banho do dissoGUARD

Saiba mais sobre o dissoGUARD e sua ampla gama de capacidades no [catálogo eletrônico interativo de Dissolução Agilent](#). Para ver uma demonstração personalizada do sistema, entre em contato com o canal de comunicação direto para dissolução em [dissolution.hotline@agilent.com](mailto:dissolution.hotline@agilent.com). Coloque o dissoGUARD para trabalhar no seu laboratório hoje mesmo e veja o que estava faltando!

RYAN CRIST, GERENTE DE ASSUNTOS CIENTÍFICOS,  
AGILENT TECHNOLOGIES INC.

## REUNIÕES ON-LINE DO GRUPO DE DISCUSSÃO DE DISSOLUÇÃO (DDG)

As reuniões on-line do DDG ocorrem a cada três meses desde 2011, sendo que 22 reuniões já aconteceram. Elas são uma extensão do já conhecido site do DDG, que mantém uma comunidade de notícias para analistas de dissolução em todo o mundo. O DDG oferece um fórum gratuito para analistas discutirem as questões práticas que desafiam diariamente a indústria farmacêutica em termos de desenvolvimento, validação e realização de testes de dissolução e análises químicas relacionadas.

Os tópicos do DDG on-line geralmente seguem as últimas tendências em liberação de drogas e testes de dissolução durante o ano todo. Alguns exemplos de tópicos populares incluem: *Meio de dissolução deareado: Qual a importância do ar quente?*, *POPs de dissolução: Faça o que você diz e diga o que você faz*, e mais recentemente, *USP <1092> e seu impacto sobre a automação da dissolução*.

Todas as 22 sessões foram gravadas com participantes convidados que se juntaram ao moderador da Agilent Bryan Crist. Para inscrever-se para as próximas reuniões e acessar as sessões gravadas, acesse diretamente o site do DDG em [www.dissolution.com](http://www.dissolution.com); o DDG também pode ser acessado enquanto você estiver visitando o Agilent Dissolution Exchange em <http://dissolution.chem.agilent.com/>. O DDG é patrocinado pela Agilent Technologies, Inc. — esperamos encontrá-lo por lá em breve!

## PERGUNTAS QUE VOCÊ FARIA

Com frequência, recebemos solicitações de informações sobre aplicações ou sobre nossos instrumentos. A seguir estão alguns fragmentos que achamos que podem ser de seu interesse.

**Pergunta:** Compreendo que o cesto de desintegração padrão da USP também pode ser usado com uma tampa de aço inoxidável. Qual é a finalidade da tampa e é possível testar qualquer produto com a tampa sobre o cesto?

**Resposta:** A tampa do fio SS é mencionada para a desintegração de cápsulas de gelatina rígidas no capítulo da USP <701> Desintegração. Essa menção é feita porque os discos geralmente não são usados com cápsulas, e essa tampa faz com que as cápsulas não flutuem no caso do topo do cesto ficar submerso.

**Pergunta:** Tenho curiosidade sobre os requisitos de armazenamento a longo prazo para o equipamento de dissolução, uma vez que estamos realocando um laboratório. Há um procedimento específico para isso?

**Resposta:** Além de drenar o banho, as superfícies do aparato de dissolução e qualquer equipamento de amostragem associado devem ser limpos com um pano úmido e depois devem ser secos. Esse procedimento deve garantir que nenhum reagente de tampão ou ácidos permaneçam no banho, o que pode causar corrosão após armazenamento prolongado.

Todas as linhas de amostragem devem ser bem lavadas com água purificada. Os filtros de Full Flow devem ser removidos das cânulas de amostragem. Os tubos que conectam o aparato ao coletor da amostra devem ser desconectados após a purga para permitir que eles sequem e não retenham umidade, o que poderia promover o crescimento de algas e bolor. Mantenha todos os tubos e componentes juntos para remontagem.

O banho de água também deve ser lavado e seco, e a tubulação do circulador pode ser desconectada e seca. Verifique se todos os recipientes e cestos estão limpos e secos. Os instrumentos devem ser armazenados com temperatura e umidade controladas e devem ser envolvidos por uma barreira para proteger da umidade e do pó.

### Correção do artigo 16.2 COMO ABORDAR A CONFORMIDADE DA DISSOLUÇÃO COM OS RECURSOS DE APRENDIZADO AGILENT

Na seção: Projeto do guia do FDA para o setor: teste de dissolução e especificação para drogas BCS classes 1 e 3

#### Texto original:

Nós também abordamos a possibilidade de utilizar o teste de desintegração para alguns produtos onde uma liberação maior que 85% é obtida em 85 minutos ou menos.

#### Correção:

Nós também abordamos a possibilidade de utilizar o teste de desintegração para alguns produtos onde uma liberação maior que 85% é obtida em 15 minutos ou menos.

Saiba mais sobre as Soluções de dissolução Agilent

[www.agilent.com/chem/dissolution](http://www.agilent.com/chem/dissolution)

Fale conosco

[dissolution.hotline@agilent.com](mailto:dissolution.hotline@agilent.com)

Inscriva-se para receber o Boletim Soluções Práticas

[www.agilent.com/chem/practical\\_solutions](http://www.agilent.com/chem/practical_solutions)

Essas informações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio.

© Agilent Technologies, Inc. 2016  
Impresso nos EUA, 25 de julho de 2016  
5991-7169PTBR

