



**VOLUME 17**  
**EDIÇÃO 1**

**PÁGINA 1**

As suas amostras de dissolução estão prontas para a USP <857>?

**PÁGINA 4**

Resumo da reunião do Workshop do conjunto da ASTM E55/FDA

**PÁGINA 5**

Resumo da reunião – Almoço da DDG na Reunião e exibição anual da AAPS

**PÁGINA 6**

Perguntas que você faria

**PÁGINA 7**

Sites e serviços Agilent

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

## AS SUAS AMOSTRAS DE DISSOLUÇÃO ESTÃO PRONTAS PARA A USP <857>?

Em 1º de maio de 2016, o capítulo geral da USP <851> sobre espectrofotometria e espalhamento de luz foi descontinuado. Como resultado, vários novos capítulos abordando absorção atômica, fluorescência, infravermelho médio, nefelometria e espectroscopia de UV-Vis tornaram-se oficiais. O novo capítulo geral <857> Espectroscopia de ultravioleta visível\* destacou novos requisitos para controle de comprimento de onda e absorbâncias, luz espúria e resolução, o que também alinha ainda mais os requisitos da USP com os requisitos da farmacopeia internacional. Sendo um capítulo oficial da USP abaixo do número 1000, os laboratórios envolvidos em testes no mercado dos EUA devem implementar essas novas alterações a partir da data em que os novos capítulos forem oficializados.

Além dos métodos HPLC de análise, a espectroscopia é um dos principais acabamentos analíticos para amostras de dissolução. É essencial para o laboratório de GMP manter a conformidade com a verificação atual de instrumentos e métodos analíticos. O foco principal do novo capítulo aborda a qualificação (OQ e PQ) do espectrofotômetro UV/Vis e a demonstração de sua adequação para uso em testes específicos e aprovação em critérios de aceitação associados. Em alguns casos, há procedimentos ligeiramente diferentes para instrumentos de matrizes de diodo e matrizes que não são de diodo em termos de precisão, embora os critérios de aceitação gerais sejam os mesmos entre as duas plataformas.



Além dos testes de qualificação atuais específicos para espectrofotômetros destacados na tabela abaixo, a validação e a verificação de métodos utilizados em espectrofotômetros UV-Vis são destacadas no novo capítulo. A verificação adequada de métodos é essencial para garantir que as medições obtidas e usadas em determinações quantitativas sejam adequadas em termos de exatidão, precisão, especificidade, linearidade,

variação, detecção e limites de quantificação e robustez. Instrumentos qualificados ou calibrados adequadamente, combinados com métodos analíticos validados de forma correta, analistas bem treinados e desempenho adequado de atividades de adequabilidade do sistema no momento da utilização, geralmente garantem a integridade e a qualidade dos resultados do teste.

### Requisitos de qualificação para espectrofotômetros UV-Vis:

Teste	Alterações	Tolerâncias/Limites
Controle de comprimentos de onda: Precisão – Soluções de óxido de terras raras	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Teste adicional para comprimentos de onda longos se fizerem parte da faixa operacional: Didímio Cinco comprimentos de onda: 731,6, 740, 794,1, 799, 864,4 nm</li> <li>2. O pico de absorção médio comparado com o valor codificado deve estar dentro da tolerância</li> </ol>	Exatidão: ±1 nm (200–400 nm) ±2 nm (400–900 nm)
Controle de comprimentos de onda: Reprodutibilidade – “Precisão”	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Faça esta análise para todos os testes de exatidão de comprimento de onda realizados</li> <li>2. Desvio padrão da média comparada com a tolerância</li> </ol>	
Controle de absorbância: Exatidão – 935 <sup>a</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Determinar a diferença entre a absorbância medida e o valor de CRM, que deve estar dentro da tolerância</li> <li>2. 10 replicações realizadas</li> </ol>	Exatidão: ±0,01 Abs (<1 Abs) ±1% Abs (>1 Abs)
Controle de absorbância: Reprodutibilidade “Precisão” – 935a	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dados tirados de um teste de exatidão</li> <li>2. O desvio padrão não deve exceder a tolerância</li> </ol>	Precisão: ±0,005 Abs (<1 Abs) ±0,5% Abs (>1 Abs)
Controle de absorbância: Exatidão – Filtros de densidade neutra	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agora até três filtros podem ser usados</li> <li>2. Determinar a diferença entre a absorbância medida e o valor de CRM, que deve estar dentro da tolerância</li> <li>3. 10 replicações devem ser realizadas (não solicitadas especificamente, mas os dados são necessários para precisão)</li> </ol>	Exatidão: ±0,008 Abs (<1 Abs) ±0,8% Abs (>1 Abs)
Controle de absorbância: “Precisão” de reprodutibilidade – Filtros de densidade neutra	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 10 replicações devem ser realizadas</li> <li>2. O desvio padrão não deve exceder a tolerância</li> </ol>	Precisão: ±0,005 Abs (<1 Abs) ±0,5% Abs (>1 Abs)
Luz espúria – Acetona	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mesmos parâmetros e tolerâncias de acordo com o teste de NaI (este é o método alternativo escrito)</li> <li>2. Meça %T a 320 nm e esta deve ser menor do que a tolerância</li> </ol>	<1% T

Para obter mais informações, a Agilent criou uma documentação técnica sobre o assunto com o título: **Solução de espectroscopia para produtos farmacêuticos: Confiança na conformidade com a USP <857> Usando o espectrofotômetro UV-Vis Agilent Cary 60**. Acesse o site da Agilent Technologies em [www.agilent.com](http://www.agilent.com) e pesquise pela publicação 5991-7269PTBR

### Como isso afeta os seus testes de dissolução?

Os Serviços Agilent qualificam os seus instrumentos UV para atender aos novos requisitos. Acesse [www.agilent.com](http://www.agilent.com) e clique em Serviços para instrumentos analíticos e selecione Conformidade. Escolha o seu país e envie uma solicitação de serviço.



A Agilent oferece opções de sistemas UV adequados para utilização em métodos de dissolução. Tanto o Cary 60 quanto o Cary 8454 foram desenvolvidos para serem usados em ambientes de GMP. O software permite a conformidade com a 21 CFR Parte 11. Os módulos de dissolução fazem cálculos simples e os relatórios são personalizados facilmente.

### Ofertas de dissolução-UV Agilent

- UV autônomo
- Análise em tempo real on-line
- Análise em tempo real on-line com capacidade de arquivamento
- Sistemas automatizados com aparato de dissolução 1, 2, 3 ou 4
- Medição de fibra óptica no local

\*United States Pharmacopeial Convention; <857> Ultraviolet-Visible Spectroscopy, Twinbrook Parkway, Rockville, MD, USA, USP 39 NF 34 2016



Cary 8454 UV-Vis



Cary 60 UV-Vis

Entre em contato com o seu representante Agilent ou acesse o seguinte link para obter mais informações sobre as nossas soluções on-line. [http://www.nxtbook.com/nxtbooks/agilent/dissolution\\_sourcebook/#/26](http://www.nxtbook.com/nxtbooks/agilent/dissolution_sourcebook/#/26)

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

## RESUMO DA REUNIÃO DO WORKSHOP CONJUNTO DA ASTM E55/FDA

Com base em atividades padrão atuais e futuras, o Comitê técnico da ASTM E55 desenvolveu voluntariamente padrões em consenso com enfoque na fabricação de produtos farmacêuticos e biofarmacêuticos. O comitê engloba três grandes sub-comitês: E55.01 (Tecnologia analítica de processo – PAT), E55.03 (Padrões farmacêuticos) e o comitê mais recente, E55.04 (Padrões biofarmacêuticos).

A relação que a ASTM tem com o desenvolvimento dos padrões farmacêuticos começa com a dissolução. Um dos primeiros padrões que o Comitê técnico E55.03 lançou oficialmente foi o E2503-07 “Prática padrão para a qualificação de aparato de dissolução de cesto e pá” em 2007. Desde essa época, o comitê desenvolveu e lançou oficialmente 22 padrões concentrados na fabricação de produtos farmacêuticos. Esse padrão específico chamou bastante a atenção à medida que os laboratórios farmacêuticos em todo o mundo implementaram a Qualificação mecânica avançada de aparatos de dissolução como uma alternativa ao Teste de verificação do desempenho da USP.

Além de citar o padrão E2503-07 (agora listado como E2503-13) na "Orientação do FDA para o setor sobre o uso da calibração mecânica de aparatos de dissolução 1 e 2 CGPM" em 2010, nenhum padrão E55 foi citado em normas e a adoção de padrões foi relativamente lenta. Embora os padrões da USP sejam usados pelo setor há muitos anos, o Escritório da Casa Branca de Gestão e Orçamento emitiu a Circular OMB A 119 instruindo as agências federais dos EUA a considerarem o uso dos padrões em consenso mais privados do setor sempre que

possível. Durante o workshop, o FDA anunciou que embora não planeje endossar os padrões de consenso, considera abrir o processo ao reconhecer esses padrões. O reconhecimento dos padrões da ASTM pelo FDA provavelmente aumentará a adoção dos padrões, principalmente para a fabricação de produtos farmacêuticos e biofarmacêuticos, que exige o desenvolvimento e a adoção rápida dos padrões para manter o ritmo das tecnologias atual e futura.



O Workshop conjunto da ASTM E55/ FDA ocorreu em 11 de outubro de 2016

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

## RESUMO DA REUNIÃO – ALMOÇO DA DDG NA REUNIÃO E EXIBIÇÃO ANUAL DA AAPS

O Grupo de Discussão de Dissolução (DDG) realizou o quarto encontro presencial de 1 hora durante a Reunião Anual da AAPS em Denver, Colorado, em 15 de novembro de 2016. A principal diferença entre a reunião do ano passado e as anteriores foi movê-la para o horário do almoço, o que aumentou bastante a participação em relação às reuniões feitas no horário do café da manhã, às 7 h. O resultado: a sala cheia, com cerca de 75 participantes, ofereceu críticas positivas do evento.

Como em anos anteriores, o estilo foi de várias apresentações de diversos especialistas em dissolução de todo o mundo. A reunião foi moderada por Bryan Crist da Agilent Technologies; cada palestrante apresentou um tópico de 5 minutos ou uma atualização de atividades atuais da comunidade internacional de cientistas de dissolução. As apresentações atuais, junto com atualizações de nossas reuniões de DDG trimestrais on-line, estão disponíveis em [www.dissolution.com](http://www.dissolution.com).

O conteúdo e o apresentador de cada uma das sessões estão listados abaixo:

- Observações iniciais, atividades e reuniões on-line do DDG – Bryan Crist, Agilent Technologies
- Atualizações de atividades do Comitê de especialistas de formas de dosagem da USP – Dr. James DeMuth, Univ. de Wisconsin, EUA

- Atualização dos capítulos gerais relacionados à dissolução da USP – Vivian Gray, Tecnologias de dissolução e V.A. Gray Consulting
- Atualização dos testes de dissolução in vitro da AAPS (IVRDT) Atividades do Comitê do Grupo de Enfoque – Dr. Nikoletta Fotaki, Universidade de Bath, Reino Unido
- Desintegração e dissolução – Dr. Raimer Lobenberg, Universidade de Alberta, Canadá
- Atualização de técnicas de dissolução – Vivian Gray
- Prévia da nova publicação: “Drogas pouco solúveis: dissolução e liberação de droga” – Dr. Gregory Webster, Abbvie
- Atualização da Federação Farmacêutica Internacional (FIP) – Dr. Johannes Kraemer, PHAST, Hamburgo, Alemanha
- Atualização da USP sobre os estudos colaborativos sobre vibração de dissolução – Dr. Erika Stippler, Farmacopeia dos Estados Unidos

Esperamos vê-lo na **Reunião Anual da AAPS de 2017** em San Diego, Califórnia, EUA — mas não espere até lá — acesse o DDG on-line para consultar as atividades contínuas no Quadro de avisos sobre dissolução. As datas das reuniões on-line trimestrais do DDG também são disponibilizadas, assim como as gravações de cada uma das 24 últimas reuniões.



## PERGUNTAS QUE VOCÊ FARIA

### Problemas com o filtro de adsorção

**Pergunta:** Estamos enfrentando algumas dificuldades com a retenção do filtro usando HCL com pH 1,2N como meio de dissolução. Parece que a retenção pode estar vindo tanto do filtro quanto da tubulação. Você tem alguma sugestão de como abordar melhor a questão da retenção?

**Resposta:** Você deve condicionar um filtro se o seu amostrador automático estiver programado para adicionar amostra suficiente através do filtro, das linhas de amostragem e do amostrador automático. O meio retorna diretamente ao recipiente através da cânula de retorno.

A etapa de preparação faz duas coisas para evitar a supressão de resultados de amostra:

- i. Ela condiciona o filtro no primeiro ponto de tempo ao descarregar volume suficiente da amostra através do filtro para que ele não retenha substância da droga; e depois...
- ii. Para pontos de tempo posteriores, a etapa de preparação descarrega a amostra restante do ponto de tempo anterior do filtro, das linhas de amostragem e das válvulas, ajudando a contribuir com a integridade da amostra evitando o carry-under.

O amostrador automático pode ainda ser programado para fornecer um volume de queda, que descarrega um pequeno volume de amostra através das agulhas para garantir que não haja carry-under das amostras anteriores.

Se isso não for suficiente para melhorar o problema, a próxima etapa é tentar mudar para Filtros de Full Flow PVDF. Isso resolve muitos problemas de ligação da droga ativa e pode ser a solução para os seus problemas.



Filtros Full Flow PVDF

### Afundadores para grãos em aparato 2 de pá

**Pergunta:** Você poderia recomendar qual é o melhor afundador para grãos e pás? Atualmente, estamos usando malha 40 para o mesmo produto em um Aparato 3.

**Resposta:** Sim, se você quiser desenvolver um método separado com o Aparato 2 de pá, um cesto com sinker de malha 40 provavelmente seria o melhor. Este não é um sinker da USP, mas deve funcionar para conter as pérolas. Outro problema com as pérolas e os grãos é que eles tendem a se empilhar uns sobre os outros, o que restringe o movimento do meio em torno deles e pode produzir taxas menores. Por esse motivo a USP 3 faz um bom trabalho ao manter o meio fresco em torno deles. Como alternativa, a cuba "Peak" também pode ser útil para esse problema.



Sinker cesta, com tampa, malha 40, 381 µm

## Sites e serviços Agilent para o seu fluxo de trabalho de dissolução



Livro de recursos digitais para sistemas de dissolução Agilent

**[www.nxtbook.com/nxtbooks/agilent/dissolution\\_sourcebook/index.php](http://www.nxtbook.com/nxtbooks/agilent/dissolution_sourcebook/index.php)**

Dissolution Exchange

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

Treinamento individualizado de dissolução

**[www.dissolution.chem.agilent.com/learndissolution-1-on-1](http://www.dissolution.chem.agilent.com/learndissolution-1-on-1)**

Canal de comunicação direto para dissolução (Endereço de e-mail)

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

Grupo de Discussão de Dissolução (DDG)

**[www.dissolution.com](http://www.dissolution.com)**

Saiba mais

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

Fale conosco

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

Inscreva-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. 2017  
Impresso nos EUA, 6 de janeiro de 2017  
5991-7716PTBR