



### VOLUME 17 EDIÇÃO 4

#### PÁGINA 1

O 400-DS  
ficou ainda melhor

#### PÁGINA 2

Aceite o desafio: Encontre a eficiência verdadeira com o 280-DS MQS

#### PÁGINA 3

Fique em dia com os requisitos de conformidade: Atualização do software da estação de trabalho de dissolução

#### PÁGINA 5

Teste de dissolução de comprimidos mastigáveis

#### PÁGINA 6

Perguntas que você faria

#### PÁGINA 7

Novo manual de dissolução disponível

ALLAN LITTLE, DIRETOR DE MARKETING, SISTEMAS DE DISSOLUÇÃO

## O 400-DS FICOU AINDA MELHOR

Com base no design alternativo do USP Apparatus 7, o instrumento Agilent 400-DS utiliza células de amostra de volumes de 5 ou 10 mL para permitir a dissolução em apenas 3 mL. O design exclusivo incorpora um aparato de 13 posições com um amostrador automático interno. Muitos dos produtos testados neste instrumento contam com ciclos de teste muito longos (dias, semanas ou até meses). Por esse motivo, a unidade é um sistema selado para minimizar a perda evaporativa, mesmo com o uso de solventes. Uma válvula de posições múltiplas permite o uso de até cinco mídias diferentes em um único teste. Em intervalos designados, pode ser realizada uma mudança de mídia total ou parcial, permitindo que o volume total de mídia utilizada seja maior que o tamanho da célula. O perfil de liberação é baseado na quantidade acumulada liberada em cada intervalo.



Aparato de Dissolução 7 Agilent 400-Ds



**Agilent Technologies**

Recentemente, adicionamos várias melhorias ao 400-DS, incluindo recursos de segurança adicionais que permitem que até 100% dos solventes selecionados sejam usados como mídia. Também atualizamos o hardware e o software para garantir sua segurança.

Recomendamos que todos os clientes atuais do 400 DS que usem solventes atualizem seu equipamento. Entre em contato com seu representante Agilent para obter mais detalhes.

Saiba mais sobre o 400-DS em: [www.agilent.com/chem/400-ds](http://www.agilent.com/chem/400-ds)

DAN SPISAK, GERENTE DE PRODUTO, SISTEMAS DE DISSOLUÇÃO

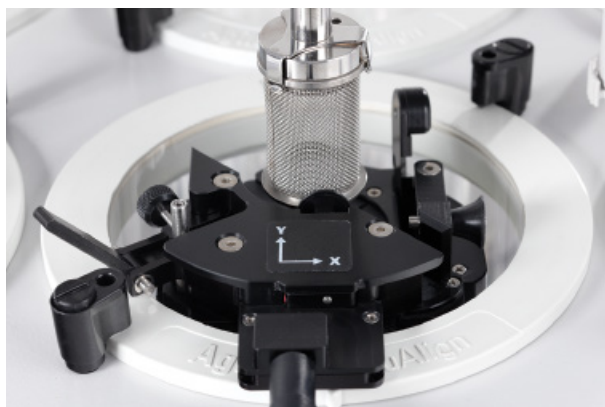
## ACEITE O DESAFIO: ENCONTRE A EFICIÊNCIA VERDADEIRA COM O 280-DS MQS

*e-fi-ci-en-te /eficiente/ adj. - (especialmente um sistema ou máquina) alcançando a máxima produtividade com o mínimo dispêndio de esforço ou despesa.*

Descrever a definição acima fornece uma visão de todo o potencial de como o Sistema de Qualificação Mecânica (MQS) Agilent 280-DS pode fazer com que os laboratórios de dissolução avancem, mantendo os custos em patamares mínimos.

### Sistema ou máquina?

Tecnicamente, o 280-DS MQS se qualifica como ambos. A parte "máquina" inclui apenas dois módulos que medem cada parâmetro físico de forma automática, eliminando suposições. Quando está unido ao software compatível com a conformidade, este "sistema" funciona para capturar dados organizados de tal forma que cada aparato de dissolução tenha seu próprio capítulo no banco de dados. Isso leva a recuperação de dados (para investigações ou auditorias) e tendências para níveis sem precedentes.



Módulo da cuba do Agilent 280-DS

### Alcançando a produtividade máxima...

Como a sua produtividade é medida? É mais provável que seja uma determinação de quanto pode ser realizado em um determinado intervalo. O 280-DS MQS oferece uma forma de concluir a qualificação do seu aparato de dissolução em muito menos tempo do que qualquer outro dispositivo disponível (de forma conservadora, 15 minutos para pás ou cestos). E, pelo fato de ser baseado em software, a documentação é mais fácil de produzir e revisar. Na verdade, quando as medições são feitas, o relatório final totalmente quantitativo também é produzido.

O 280-DS MQS também melhora as investigações diárias. Este dispositivo pode identificar ou eliminar um problema físico em um ou dois minutos (por posição da cuba). Tornar o 280-DS MQS parte do seu kit de ferramentas permite que você se concentre na dissolução da sua forma de dosagem, e não na instrumentação.

### ... com desperdício mínimo de esforço ou despesa

O 280-DS MQS é projetado para simplificar as medições e remover a variabilidade do analista. Este conceito fornece uma técnica consistente, permitindo o monitoramento do desempenho ao longo do tempo. Cada qualificação exige preparação e tempo mínimos para conclusão. Quanto tempo e energia você está

gastando em suas qualificações hoje em dia? Para determinar realmente os benefícios do 280-DS MQS para o seu laboratório, insira seus próprios parâmetros na [calculadora de economia de custos Agilent 280-DS MQS](#) em [agilent.com](#). Esta ferramenta dá uma visão das economias reais que podem ser alcançadas e permite que você reexamine seu cronograma de qualificação - uma oportunidade para realmente redefinir a qualificação de dissolução.

Fale com um representante Agilent para obter mais informações sobre o 280-DS MQS. Para assistência em qualificação de dissolução, você pode sempre acessar a Linha Direta de Dissolução em [dissolution.hotline@agilent.com](mailto:dissolution.hotline@agilent.com)

### Saiba mais sobre o 280-DS MQS

Site do produto: [www.agilent.com/chem/280-ds](http://www.agilent.com/chem/280-ds)

Calculadora de custos: [www.agilent.com/chem/280-ds-calculator](http://www.agilent.com/chem/280-ds-calculator)

Brochura: [www.agilent.com/chem/280-ds-brochure](http://www.agilent.com/chem/280-ds-brochure)

|                                                                                                     |                          |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Select type of periodic qualification performed for your apparatus:                                 | USP PVT (PQ) - Two Stage | HQ with 280-DS MQS |
| Enter # of hours to complete qualification for each USP Apparatus (i.e., Basket OR Paddle methods): | 2 Hrs.                   | 0.5 Hrs.           |
| Enter % of USP PVT procedures requiring Stage 2 testing (i.e., n=12):                               | 50 %                     | 0 %                |
| Enter % of qualifications requiring failure investigation (e.g., failed Stage 2, failed HQ):        | 10 %                     | 10 %               |
| Enter average hourly labor rate for dissolution analyst:                                            | 30 USD/Hr.               | 30 USD/Hr.         |
| Select which USP Apparatus are qualified for each Dissolution Apparatus:                            | Baskets                  | Baskets            |
| Enter number of Dissolution Apparatus qualified per year:                                           | 3 Apparatus              | 3 Apparatus        |
| How often is each Dissolution Apparatus qualified per year?                                         | 1 Time(s)/Yr.            | 1 Time(s)/Yr.      |

|                                                                                              |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Your estimated annual cost of periodic dissolution qualification:                            | <b>\$3,593.75 USD</b> |
| Your estimated yearly savings by using the 280-DS MQS and enhanced Mechanical Qualification: | <b>\$1,361.93 USD</b> |
| Your estimated savings percentage (current vs. 280-DS MQS):                                  | <b>37.9%</b>          |

Annual Cost Estimate of Periodic Dissolution Qualifications:

| Qualification Method     | Annual Cost Estimate (USD) |
|--------------------------|----------------------------|
| USP PVT (PQ) - Two Stage | ~\$3,600                   |
| HQ with 280-DS MQS       | ~\$2,200                   |

Calculadora de redução de custos do Sistema de qualificação mecânica do 280-DS

DAN SPISAK, GERENTE DE PRODUTO, SISTEMAS DE DISSOLUÇÃO

## FIQUE EM DIA COM OS REQUISITOS DE CONFORMIDADE: ATUALIZAÇÃO DO SOFTWARE DA ESTAÇÃO DE TRABALHO DE DISSOLUÇÃO

Não é segredo que a conformidade seja importante. A orientação recente das autoridades reguladoras indica que, à medida que a tecnologia avança, espera-se que as ferramentas e processos de aquisição de dados em laboratórios farmacêuticos façam o mesmo. Às vezes, os dados de dissolução podem ser ignorados na discussão geral sobre conformidade. Afinal, trata-se apenas de preparação de amostras, certo? Essa atitude de excesso de flexibilidade pode causar problemas ao realizar investigações de falhas ou, mais importante, em uma situação de auditoria.

O software da Estação de Trabalho de Dissolução da Agilent está sujeito a um exame minucioso constante no rigoroso ambiente de laboratório farmacêutico. Ele foi avaliado e desafiado interna e externamente por departamentos de qualidade e conformidade em todo o mundo. Repetidamente

ele revelou sua capacidade de facilitar a conformidade em tais situações. E, devido ao cenário em constante mudança de captura de dados eletrônicos, manutenção de registros e assim por diante, ele foi atualizado novamente para melhorar o desempenho e a facilidade de uso. A versão mais recente:

- Acomoda os sistemas operacionais Microsoft Windows 10
- Inclui suporte remoto para o Aparato de Dissolução 708-DS
- Vincula-se diretamente a Certificados de Conformidade acessórios específicos
- Calcula automaticamente os intervalos de frequência de ponto de tempo
- Inclui critérios avançados de filtro de relatórios

Embora nenhum software esteja em conformidade com a 21 CFR Parte 11 por conta própria, a Estação de Trabalho de Dissolução fornece as ferramentas necessárias para gerenciar seus sistemas, métodos e dados de dissolução, o que é incentivado pelas autoridades reguladoras em todo o mundo. Certifique-se de manter atualizadas suas práticas e soluções de software para todos os sistemas de laboratório eletrônico.

Entre em contato com a Agilent para receber orientação ou para saber mais sobre como o software da Estação de Trabalho de Dissolução pode ajudar você a atender a esses requisitos em:

[www.nxtbook.com/nxtbooks/agilent/dissolution\\_sourcebook/index.php#/21](http://www.nxtbook.com/nxtbooks/agilent/dissolution_sourcebook/index.php#/21)



Software Dissolution Workstation Agilent

## DETALHANDO A 21 CFR PARTE 11

Além dos controles técnicos que fornecidos pelo software, a empresa do usuário deve estabelecer controles processuais – procedimentos operacionais padronizados (POPs) – para atender aos requisitos não técnicos relevantes. Por exemplo, controles como programas de auditoria interna, também devem ser estabelecidos para garantir que os operadores do sistema sigam os POPs. A norma 21 CFR Parte 11 engloba três elementos específicos da operação de um laboratório regulamentado:

### Segurança de registros eletrônicos

Empresas regulamentadas devem ser capazes de verificar a identidade de usuários do sistema e limitar o acesso a pessoas autorizadas e capacitadas.

### Atribuição de trabalho

A atribuição de trabalho refere-se à documentação de quem, o que, quando, onde e por quê do trabalho realizado. Trilhas de auditoria automatizadas registram as ações dos usuários de forma independente, conectando assim a equipe do laboratório ao trabalho que realizam. As entradas da trilha de auditoria permitem que a equipe e os inspetores de regulamentação reconstruam o histórico completo de um registro eletrônico.

### Assinaturas eletrônicas (se utilizadas)

Embora não exija o uso de assinaturas eletrônicas, a 21 CFR Parte 11 dispõe regulamentos para quando elas são utilizadas. Nesse caso, o sistema deve garantir que as assinaturas eletrônicas:

- Sejam vinculadas de forma irrevogável aos seus respectivos registros.
- Mostrem o nome completo do signatário, a data e o horário, assim como o significado ou motivo para a assinatura (como análise, aprovação, responsabilidade ou autoria).
- Estejam presentes sempre que os registros assinados são exibidos ou impressos.

#### Referência:

*Support for Title 21 CFR Part 11 and Annex 11 compliance: Agilent UV-Visible ChemStation*, Agilent Technologies, número da publicação 5991-7715EN, 2016. <https://www.agilent.com/cs/library/whitepaper/public/5991-7715EN.pdf>

BRYAN CRIST, GERENTE DE ASSUNTOS CIENTÍFICOS

## TESTE DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS MASTIGÁVEIS

A dissolução de comprimidos mastigáveis apresentou desafios para demonstrar a liberação de fármaco in vitro de uma formulação. Embora as formulações mastigáveis já existam há décadas, a compreensão dos requisitos para testes in vitro dessas formulações teimosas não tem sido consistente na metodologia. Para auxiliar nesta situação, o esboço do documento de orientação do FDA intitulado "Considerações sobre os atributos de qualidade para comprimidos mastigáveis" foi emitido em junho de 2016 e forneceu estratégias para testar produtos que podem ser ou devem ser mastigados para liberar o ingrediente ativo sob condições in vitro.<sup>1</sup>



Comprimidos mastigáveis com pérolas de vidro

O capítulo do USP <1151> Formas de dosagem farmacêutica distingue em mais detalhes os comprimidos mastigáveis que "podem" ser mastigados para facilidade de administração, e aqueles que "devem" ser mastigados ou esmagados antes de engolir para evitar sufocamento ou para assegurar a liberação aceitável do ingrediente ativo. O pensamento atual sobre o teste de dissolução in vitro de comprimidos mastigáveis a partir de orientações e métodos de compêndio se concentra na liberação do medicamento a partir de comprimidos inteiros e não esmagados. Em outras palavras, o teste de dissolução in vitro de comprimidos mastigáveis deve seguir os princípios da dissolução para comprimidos IR convencionais e o ingrediente farmacêutico ativo deve ser liberado do comprimido sem mastigação.<sup>2</sup>

A orientação normativa recomenda que comprimidos mastigáveis intactos sejam testados no desenvolvimento do produto com quatro mídias; água, solução aquosa de pH 1,2, tampão de acetato de pH 4,5 e tampão de fosfato de pH 6,8, e o aparato que normalmente deve ser usado é o USP aparato 1-3; cesto, pá e cilindro alternativo. A FDA também incentiva, durante os estágios de desenvolvimento do produto, a avaliação não só nos fluidos gástricos e intestinais no estado alimentado e em jejum,

mas também nos testes de dureza (30 a 120 segundos), enquanto expostos a pequenas quantidades de saliva humana simulada para obter uma imagem mais clara da tendência do mastigável de se desintegrar quando exposto a condições bucais no comprimido sem mastigar. A composição do fluido salivar simulado está disponível no esboço da orientação da FDA, bem como a sua sugestão para atingir a dureza dos comprimidos mastigáveis de menos de 12 kp durante o desenvolvimento do produto.

Recomendações adicionais sugerem que os comprimidos mastigáveis devem atender às mesmas especificações de desintegração e dissolução que os comprimidos IR e, portanto, o teste de dissolução deve ser realizado em comprimidos mastigáveis intactos, porque sempre é possível que o comprimido possa ser engolido inteiro. O esmagamento dos comprimidos antes do teste de dissolução não é recomendado, uma vez que não existe um método relatado ou validado para este processo.

Há numerosas monografias na Farmacopeia dos Estados Unidos para testes de dissolução de comprimidos mastigáveis com várias modificações observadas sobre as formulações tradicionais não mastigáveis: a mídia pode conter surfactante, e a Pá do Aparato 2 parece ser mais comumente usada com maior agitação (cerca de 75 a 100 rpm). Os intervalos Q são frequentemente mais elevados (de 45 a 60 minutos), e os critérios de aceitação geralmente são mais baixos (cerca de 70 a 75%).

O capítulo de Desenvolvimento e Validação do Método de Dissolução da USP <1092> também sugere que o Aparato 3 - Cilindro Alternativo foi considerado especialmente útil para comprimidos mastigáveis, além de cápsulas de gelatina mole, formas de dosagem de liberação retardada e produtos não desintegrantes.<sup>3</sup> Oficinas realizadas pelo FIP e AAPS descreveram as diretrizes para o teste de dissolução de novas formas de dosagem, indicando que o aparato de cilindro alternativo pode ser adequado para testar comprimidos mastigáveis. A adição de pérolas de vidro seria necessária para proporcionar uma agitação mais intensa ao teste de dissolução in vitro.<sup>4</sup>

Para informações adicionais, uma reunião do Grupo de Discussão de Dissolução (DDG) foi realizada em 10 de agosto de 2017 sobre o assunto do Teste de Dissolução de Comprimidos Mastigáveis. Você poderá baixar uma versão gravada desta reunião, juntamente com muitos outros problemas de dissolução e liberação de drogas no site do DDG: [www.dissolution.com](http://www.dissolution.com)

## Referências:

<sup>1</sup> *Considerações de Atributos de Qualidade para Comprimidos Mastigáveis*, esboço do Guia do Setor da FDA, junho de 2006 <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM507098.pdf>

<sup>2</sup> USP <1151> *Formas de dosagem farmacêutica*, US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, EUA; USP 40, 2017

<sup>3</sup> USP <1092> *O procedimento de dissolução: Desenvolvimento e Validação do Método*, US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, EUA; USP 40, 2017

<sup>4</sup> *Diretrizes do FIP/AAPS para Dissolução / Teste de liberação in vitro de Formas de Dosagem Novas / Especiais*, Martin Siewert, Jennifer Dressman, Cynthia K. Brown e Vinod P. Shah; AAPS: PharmSciTech 2003; 4 (1) Artigo 7, janeiro de 2003

---

## PERGUNTAS QUE VOCÊ FARIA

**Sua pergunta:** Estamos enfrentando um problema cromatográfico porque a dose de ingrediente farmacêutico ativo no tablet não é suficientemente alta para ser quantificada com nossos instrumentos. Parece que a mini-pá pode ser usada em recipientes de diâmetro pequeno com 200 mL de meio ou menos, até cerca de 50 mL. No entanto, uma vez que esses microrrecipientes são um aparato não compêndio, bem como a mini-pá, qual é a justificativa aceitável para usá-los? Quais testes discriminativos devemos fazer?

**Nossa resposta:** A boa notícia é que parece que você já justificou seu caminho para o teste de pequeno volume confirmando que a baixa concentração da droga em sua formulação não pode ser analisada com um aparato de dissolução de volume padrão; Ele só precisa ser formalizado para resistir ao exame minucioso regulatório. Um problema semelhante ocorre com novos sistemas de entrega de fármacos (stents e implantes) e, devido a concentrações muito baixas do ingrediente ativo, a miniaturização do ambiente de dissolução é necessária.

Ocasionalmente, grandes volumes de injeção de HPLC podem ser usados, mas se você tiver problemas de limite de quantificação para pontos de tempo iniciais, talvez seja melhor

experimental um aparato de pequeno volume. O capítulo USP <1092> pode ser útil aqui, mas, em geral, a justificativa dos aparatos de pequeno volume se dá através de um processo de uso de aparatos de dissolução tradicionais e documentação de falhas, provando que você não pode analisar as amostras porque elas estão no limite de quantificação. A falha é tão importante quanto o sucesso para justificar os aparatos de liberação de medicamentos não compêndios. No seu caso, o uso de um volume de 50 mL só pode levá-lo a 10 vezes o limite de quantificação, mas isso pode ser suficiente se você puder demonstrar precisão através de testes repetitivos, precisão através de estudos de picos e de recuperação, e especificidade de excipientes e substâncias relacionadas, e produzir um método robusto e reprodutível que é o mais biorrelevante possível.

Uma vez que a dissolução em pequeno volume ainda não é um compêndio, você deve enviar as especificações dos recipientes de pequeno volume comercialmente disponíveis e dos eixos de pá, que estão disponíveis nos fabricantes. Também é uma boa ideia enviar seu método para garantir a qualificação de seu aparato de pequeno volume. Estes são os componentes principais que faltam entre um aparato e metodologia de compêndio e não compêndio.

ALLAN LITTLE, DIRETOR DE MARKETING, SISTEMAS DE DISSOLUÇÃO

## NOVO MANUAL DE DISSOLUÇÃO DISPONÍVEL

Agora você pode baixar uma cópia ou solicitar uma versão impressa do nosso novo Manual de Dissolução.

O manual inclui toda a nossa linha de produtos de dissolução, desde instrumentos até acessórios.

Ele também é repleto de informações úteis sobre as várias farmacopeias, dicas de aplicação e informações sobre cursos educacionais, bem como a nossa oferta de serviços e qualificação.

Faça o download de um PDF do Manual de Dissolução 2017-2018 aqui:

[www.agilent.com/cs/library/catalogs/public/5991-7981EN\\_Dissolution\\_Source\\_Book.pdf](http://www.agilent.com/cs/library/catalogs/public/5991-7981EN_Dissolution_Source_Book.pdf)

Se você quiser uma cópia impressa, peça ao seu representante Agilent.

Para uma experiência mais visual, confira nosso Manual de Dissolução Digital. Isso inclui vídeos de demonstrações de produtos, ponteiros de aplicações, pôster e artigos de referência:

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



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)

Estas informações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio.

© Agilent Technologies, Inc. 2017

Impresso nos EUA em 1 de novembro de 2017

5991-8573PTBR



**Agilent Technologies**