

Volume 18, 1ª edição

Página 1

Desenvolvimento e validação de métodos para os métodos on-line de dissolução por UV com o uso de tecnologia de fibra óptica

Página 4

Atualização do compêndio

Página 5

Reunião de lançamento do DDG na AAPS, San Diego, Califórnia, EUA

Página 7

Perguntas que você faria

Desenvolvimento e validação de métodos para os métodos on-line de dissolução por UV com o uso de tecnologia de fibra óptica

Os sistemas on-line de dissolução por UV com multicélulas e fibra óptica estão sendo cada vez mais usados no setor farmacêutico. A fibra óptica oferece várias vantagens em relação às opções tradicionais de amostragem manual e automática. A coleta rápida no ponto de tempo é uma das principais vantagens de um sistema UV de fibra óptica. Os pontos de tempo frequentes possibilitam a perfilagem das formas de dosagem de liberação imediata que os métodos tradicionais não permitem e também uma melhor caracterização das formas de dosagem de liberação modificada.



Espectrofotômetro de UV visível Cary 60 com multiplexador de fibra óptica

Outra vantagem da fibra óptica é a capacidade de analisar amostras em tempo real. Esta é uma vantagem para amostras com pouca estabilidade, onde elas poderiam de outro modo degradar antes da análise. A análise em tempo real também possibilita uma melhor interpretação e entendimento do processo de dissolução, já que as observações podem ser feitas simultaneamente com a análise. Isso auxiliará as atividades de desenvolvimento de formulações oferecendo dados mais detalhados e tempos de espera mais rápidos.

A fibra óptica, do mesmo modo que outros sistemas automatizados, também pode melhorar a precisão do processo de dissolução. A área de amostragem é consistente em todos os recipientes do mesmo modo que o tempo de análise em cada recipiente. Além disso, o software reduz consideravelmente o tempo do analista, fazendo cálculos em ambientes do 21 CFR Parte 11 e criando automaticamente relatórios que documentam a análise e a estatística da dissolução completa.

O uso de fibra óptica exige validação apropriada para garantir que não crie uma distorção contra um método manual conforme expresso na USP <1092> Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução. A validação deve conter, entre outras, a validação da limpeza, a interferência hidrodinâmica e a comprovação da capacidade de corrigir particulados. A determinação dos parâmetros para uma validação bem-sucedida exige:

- Pesquisar o processo de dissolução.
- Estabelecer as etapas que fazem a diferenciação entre um método manual e um método automatizado.
- Garantir que cada etapa mantenha a precisão.

Desafios para a metodologia de fibra óptica

A validação apropriada de um sistema de fibra óptica deve levar em consideração todas as alterações de um método manual e garantir que essas diferenças não tenham criado distorções. A USP <1092> aconselha várias áreas de validação que abrangerão o processo de dissolução e o acabamento analítico.¹



Pontas intercambiáveis da fibra óptica

Declarações da USP <1092>

Deve ser considerado o distúrbio da hidrodinâmica do recipiente, causado por probes sondas de amostragem, e a validação apropriada deve ser realizada para garantir que as probes sondas não causem uma alteração significativa na taxa de dissolução.¹

Um critério típico de aceitação é que a diferença no valor médio entre os resultados da dissolução em quaisquer duas condições que utilizam a mesma força não ultrapasse 10% absolutos em pontos de tempo com menos de 85% dissolvidos e não ultrapasse 5% em pontos de tempo acima de 85%. Os critérios de aceitação podem ser específicos do produto e podem ser utilizados outros testes e limites estatísticos.¹

Em relação ao ambiente de dissolução, a validação do efeito da sonda probe residente é a principal preocupação. Quando se faz a amostragem manual, a probe sonda de amostragem está no recipiente durante um período curto e exerce um impacto mínimo sobre a hidrodinâmica do recipiente. Os sistemas de fibra óptica podem usar sondas probes residentes — sondas probes permanentemente mergulhadas no meio de dissolução — ou sondas probes não residentes. Esta é a área mais significativa de validação. Foram apresentadas taxas de dissolução aumentadas devido à interferência hidrodinâmica, sendo proporcionais ao tamanho da probe sonda e ao tempo em que a probe sonda esteve no meio.²

A USP <1092> afirma que a validação deve ser feita de modo consistente com as exigências da precisão intermediária se os métodos automatizado e manual forem considerados intercambiáveis. Além disso, os cálculos de f1 e f2 podem ser usados para apresentar similaridade entre os perfis gerados a partir dos métodos automatizado e manual. Em relação à parte analítica da validação, vários outros aspectos devem ser validados. Eles abrangem a faixa, a linearidade, a precisão e a robustez.

Além disso, a validação de um sistema de fibra óptica precisa garantir que a droga não dissolvida e as partículas excipientes não criem uma distorção nos dados e que os resultados sejam equivalentes para resultados filtrados, porque um sistema de fibra óptica não tem capacidade de filtração. As correções destinadas aos materiais não dissolvidos normalmente são concluídas por meio de uma correção de linha de base, que é válida na maioria dos casos.³

Também é necessário fazer uma validação de limpeza do sistema de fibra óptica para garantir a limpeza adequada entre as execuções de dissolução e a eliminação de contaminação cruzada. Isso comprova uma vantagem importante do sistema, já que a luz proveniente do espectrofotômetro é muito “mais limpa” que o movimento da amostra que sai do recipiente. Do mesmo modo que com qualquer sistema automatizado, também devem ser validadas a precisão dos intervalos de tempo para as leituras de fibra óptica e a garantia de que as leituras são realizadas na posição correta de amostragem de acordo com a USP.

Conclusão

A fibra óptica é uma ferramenta extremamente útil no laboratório depois de uma validação apropriada, que seria necessária com qualquer método de dissolução automatizado. A fibra óptica oferece um excelente nível de informações para a formulação e o desenvolvimento de métodos, assim como para a análise de rotina. Os sistemas de fibra óptica também reduzem consideravelmente o tempo do analista, executando

cálculos e gerenciando funções de emissão de relatórios. Os dados em tempo real também são uma vantagem na comparação simultânea de observações e análises, oferecendo melhores pistas para o comportamento de uma forma de dosagem.

A validação desse sistema é necessária para garantir que o método analítico seja preciso nas medições. A validação apropriada de um sistema automatizado deve ser concluída em cada formulação, porque cada uma delas pode se comportar de modo diferente em relação às mesmas perturbações. Com a validação adequada, a fibra óptica pode oferecer dados com qualidade mais alta que os métodos tradicionais.

Além das opções científicas e que economizam tempo que discutimos, há várias outras vantagens em um sistema de fibra óptica. Há uma economia a longo prazo com a fibra óptica porque não há movimento de fluidos nem filtração. Isso elimina a necessidade de comprar produtos consumíveis regularmente, associados a um sistema de bombeamento, como filtros, tubulação, seringas, cânulas etc. Também há uma redução no tempo de limpeza e nos problemas de contaminação com um sistema de fibra óptica. As únicas peças de um sistema de dissolução por UV com fibra óptica que precisam ser limpas rotineiramente são as pontas da fibra óptica e o próprio aparato de dissolução.

Para obter mais informações sobre a validação dos métodos de dissolução que usam a tecnologia de fibra óptica, leia a Visão geral técnica que descreve estas etapas individuais em mais detalhes em

https://www.agilent.com/cs/library/technicaloverviews/public/5991-8787EN_Dissolution_TechnicalOverview.pdf.

Referências

1. US Pharmacopeia 36, NF 31, <1092> The Dissolution Procedure: Development and Validation, US Pharmacopeia, Rockville, MD, EUA.
2. Wells, Clyde. Effect of Sampling Probe Size on Dissolution of Tableted Drug Samples. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1981, 70, 232.
3. Xujin Lu, Ruben Lozano, Pankaj Shah. In Situ Dissolution Testing Using Different UV Fiber-optic Probes and Instruments. *Dissolution Technologies*, [Online], 2003, 10, 3-15.

Atualização do compêndio

Bryan Crist, Gerente de assuntos científicos, Sistemas de dissolução

Prospecto geral do capítulo: <1711> Formas de dosagem sólida oral – teste de dissolução

A USP lançou um comunicado geral referente a este novo capítulo. As informações do capítulo têm o objetivo de guiar o desenvolvimento da metodologia de dissolução de várias formas de dosagem sólida destinadas ao uso humano e veterinário. Esta é uma ampliação para fornecer outras informações que tratam do preparo e da introdução de amostras como também da diferenciação de casos quando podem ser usados testes de desintegração como substitutos dos testes de dissolução.

O capítulo proposto trata basicamente da dissolução de vários comprimidos: efervescentes, mastigáveis, sublinguais, bucais, bombas osmóticas, desintegrantes orais, formas de liberação prolongada e retardada e comprimidos para suspensão oral. Outras formas de dosagem tratadas são as cápsulas, granulados, grãos, filme bucal, suspensões, pós e grânulos, pílulas, pasta e géis orais, gel mastigável e ração animal medicamentosa.

A data proposta estimada para exibição no Pharmaceutical Forum é PF 44(4) [Julho-agosto de 2018].

Prospecto geral do capítulo: Força de fratura do comprimido <1217>

Alguns capítulos, exceto os que tratam da dissolução e da liberação de drogas, têm mais influência sobre o desempenho da dosagem sólida oral que o capítulo da força de fratura do comprimido. Este capítulo bem estabelecido está passando por revisão para incorporar várias alterações editoriais e tratar da inter-relação da força de fratura de comprimidos com a espessura, o peso e a fragilidade. Na era dos modelos de fabricação contínua e da formulação de formas de dosagem por meio dos princípios QbD (Quality by Design, qualidade por projeto), os testes físicos serão importantes para o monitoramento em linha da produção de comprimidos. Esses testes são necessários para garantir que as características de desempenho dos comprimidos sejam atingidas de modo consistente. A revisão deste capítulo está centrada na colocação e na orientação do comprimido e também no tamanho e na posição para obter a medição mais exata.

Este capítulo também faz referência a um novo capítulo de informações gerais, <1062> Caracterização da compactação de comprimidos, como outra fonte valiosa de informações.

A revisão em processo de <1217> agora está disponível no USP Pharmacopeial Forum 43(6) [Nov-Dez 2017] e o prazo para comentários é 31 de janeiro de 2018.

Reunião de lançamento do DDG na AAPS, San Diego, Califórnia, EUA

Bryan Crist, Gerente de assuntos científicos, Sistemas de dissolução

No almoço anual do Grupo de discussão de dissolução, representantes de todo o mundo forneceram atualizações sobre uma variedade de tópicos que abrangeram tendências regulatórias e de compêndio no setor farmacêutico.

Com a participação de cerca de 100 pessoas, o almoço utilizou um estilo exclusivo de tablado, no qual cada apresentador fez um resumo de cinco minutos sobre as atividades de sua afiliada em 2017.

O moderador, Bryan Crist, da Agilent, deu início à reunião com uma visão geral do DDG, as atividades do mural e as reuniões trimestrais on-line do DDG. O almoço continuou com uma impressionante lista de tópicos abordados pelos seguintes oradores:

- **“Atualização sobre o comitê de especialistas da USP sobre formas de dosagem”, por Vivian Gray da V.A. Gray Consulting and Dissolution Technologies.** Informações fornecidas sobre os capítulos da USP em revisão; <1092>, <701>, <1087> e monografias propostas para gelatina dura e invólucros de cápsulas de hipromelose e também o novo capítulo em processamento <1711> Procedimentos de dissolução para formas de dosagem sólida oral.
- **“Atualização de técnicas de dissolução”, por Vivian Gray.** Forneceu informações sobre edições especiais de 2017 sobre produtos veterinários e IVIVC e a revisão de futuros artigos para 2018.
- **“Metodologias de dissolução de biorrelevantes para o controle de qualidade – vencendo as diferenças”, por Xujin Lu da Bristol-Myers Squibb.** Uma revisão do artigo do grupo de discussão de IVRDT no AAPS Journal, que destacou a relação entre a metodologia de dissolução de biorrelevantes e as práticas de dissolução no controle de qualidade.
- **“Atualizações do grupo de discussão da AAPS sobre liberação in vitro e testes de dissolução”, por Nikoletta Fotaki da Universidade de Bath, Reino Unido.** Uma revisão das realizações de 2017, inclusive uma oficina de modelamento preditivo de dissolução e o simpósio da AAPS sobre aquisição de imagens espectroscópicas para a dissolução in vitro e a caracterização de formulação.
- **Visão geral do “Capítulo da USP <1236> Solubilidade”, por Margareth Marques da USP, Rockville, Maryland, EUA.** Revisados os destaques do novo capítulo, inclusive o equilíbrio termodinâmico e a solubilidade, métodos de determinação e estimativa de solubilidade e fatores aquosos que afetam a solubilidade e suas medições.
- **“Oficina da USP sobre modelamento de liberação de drogas” (realizado de 23 a 25 de outubro de 2017), revisada por Margareth Marques.** A oficina tratou de ferramentas in vivo para pré-avaliação de dissolução em termos de incerteza, dissolução, supersaturação/precipitação, PBPK, IVIVC, dissolução intrínseca e a hidrodinâmica nos aparatos de dissolução.
- **“Desintegração ou dissolução: como decidir?”, por Raimar Loebenberg da Universidade de Alberta, Canadá.** Foram discutidas as relações entre o aparato de desintegração na USP 701 e 2040, comparado com os testes de fratura e dissolução para várias formulações.
- **“Atualização sobre atividades da Federação Farmacêutica Internacional”, por Johannes Kraemer da PHAST, Hamburgo, Alemanha.** Foi fornecida uma revisão da oficina da FIP/USP/AAPS sobre Nanomedicamentos – perspectivas tecnológicas e regulatórias (realizada de 20 a 22 de março de 2017).

- **“Atualização do estudo colaborativo sobre vibração de dissolução da USP”, por Erika Stippler da USP, Rockville, Maryland, EUA.** A atualização abrangeu informações sobre o futuro e a participação em um estudo colaborativo da USP em andamento para determinar os efeitos da vibração ambiental sobre o aparato de dissolução.
- **“Oficina da AAPS sobre dissolução preditiva in vitro”, revisada por Bryan Crist da Agilent.** A oficina forneceu conceitos de modelamento de dissolução e testes substitutos que poderiam ser aplicados para se obter um teste de liberação em tempo real (RTRT) para a dissolução a fim de avaliar a qualidade de desempenho de produtos em processamento e/ou finais com base nos dados do processo.

Procure nosso almoço do DDG no próximo ano, quando a reunião anual da AAPS será reeditada como nova reunião PharmSci 360 da AAPS, em Washington, D.C., de 4 a 7 de novembro de 2018.

As reuniões on-line do DDG serão realizadas em 8 de fevereiro, 10 de maio, 9 de agosto e 8 de novembro, das 10h30 às 11h30, horário da costa leste dos Estados Unidos. Os tópicos serão anunciados para cada sessão no [site do DDG](#).



Perguntas que você faria

P. Tenho um produto específico que fica preso na parede do recipiente, provocando atrasos na desintegração. Há alguma recomendação que podemos fazer para evitar isto sem provocar uma grande diferença no ensaio de dissolução?

R. Sugiro que você tente um peso no comprimido, já que isso possibilitará que o comprimido deslize para o centro do recipiente e proporcione menos variabilidade nos resultados do teste, porque o peso deve permitir que o meio envolva o comprimido, provocando assim o umedecimento uniforme e a desintegração.



Fio, pesos e cestos afundadores para cápsula

P. Entendo que o meio de dissolução que contém surfactantes não pode ser desaerado já que ele formará muita espuma durante o processo. Há uma forma possível de fazer isso?

R. A maioria das tentativas de desaerar surfactante que contém meio de dissolução provocará uma quantidade significativa de espuma. O segredo da desaeração bem-sucedida de surfactante que contém meio é desaerar o meio sem o surfactante e não leva muito mais tempo que a desaeração tradicional:

- 1) Prepare o meio com tudo, menos o surfactante
- 2) Dissolva os tampões se necessário, chegando próximo ao volume, ajuste o pH
- 3) Desaere o meio nesse ponto
- 4) Remova cerca de 150 mL do meio desaerado e reserve
- 5) Meça o surfactante necessário e coloque em um recipiente de pesagem
- 6) Se o surfactante for sólido (SLS), adicione meio para formar uma pasta

Saiba mais:

www.agilent.com/lifesciences/dissolution

Compras on-line:

www.agilent.com/chem/store

Entre em contato com os químicos de dissolução da Agilent:

dissolution.hotline@agilent.com

Brasil

0800 7281405

chem_vendas@agilent.com

Europa

info_agilent@agilent.com

Ásia e Pacífico

inquiry_lsca@agilent.com

Essas informações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Publicado nos EUA em 18 de janeiro de 2018
5991-8815PTBR

