

Volume 18, Edição 3

Página 1

Atualização do Dissolution
Workstation Software –
Evoluindo com suas
Necessidades

Página 3

O 400-DS
Ficou Ainda Melhor

Página 4

Dicas para Testes de
Dissolução de Sistemas
Transdêrmicos

Página 7

Perguntas que vocês fizeram

Atualização do Dissolution Workstation Software – Evoluindo com suas Necessidades

À medida que a necessidade de uma solução que realmente esteja em conformidade com as normas do laboratório aumenta, é importante considerar novas ideias e inspecionar o ambiente de coleta de dados como um todo. O teste de dissolução, geralmente realizado em um ambiente isolado, livre de instrumentação analítica, é regularmente negligenciado quando se trata de integridade dos dados. Isso pode se tornar um erro caro. É essencial garantir não apenas a proteção do seu ambiente de dissolução, mas também que os dados provenientes desse ambiente também estejam protegidos.

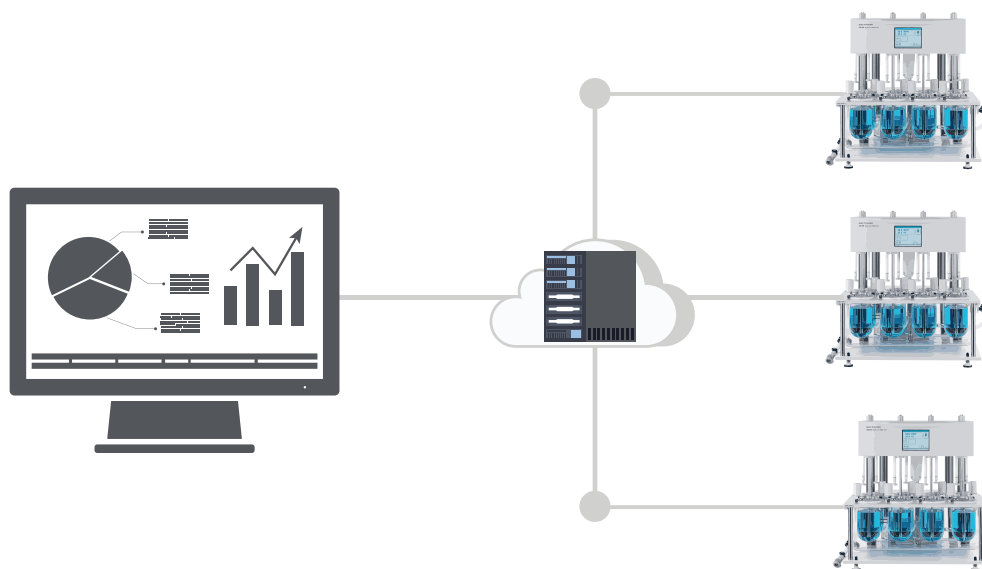
Qualquer pessoa que realize testes de dissolução sabe que o ambiente de dissolução pode ficar um pouco desordenado. Encher e esvaziar recipientes, coletar e filtrar amostras, trocar de meio, enxaguar acessórios etc. são oportunidades em potencial para causar desordem. O aparato em si foi projetado para suportar uma boa exposição a essas atividades em uma base diária, mas outro componente está aparecendo agora mais do que nunca neste espaço normalmente reservado para consumíveis de laboratório: o PC.

A conformidade relativa ao 21 CFR Parte 11 se concentra principalmente na segurança dos registros eletrônicos, atribuição de trabalho e assinaturas eletrônicas. Embora cada "sistema", seja hardware, software, firmware etc. tenha suas próprias ferramentas para facilitar um ambiente em conformidade com as normas, uma solução de software é universalmente aceita como a mais fácil de implementar.

Por esse motivo, o Dissolution Workstation Software da Agilent eliminou a necessidade de o PC estar neste ambiente de dissolução avançado. A nova versão introduz uma maneira de manter convenientemente toda a informação do seu aparato de dissolução e de métodos fora do laboratório. Você pode até mesmo carregar o seu método e iniciar seu teste em qualquer PC conectado a rede.

Funciona assim:

1. Selecione o sistema e o método de dissolução a partir de qualquer PC usando o Dissolution Workstation Software.
2. Insira os parâmetros relevantes e pressione START. (O comando é enviado do PC para o 708-DS. O botão START é exibido no 708-DS.)
3. Inspecione o ambiente de dissolução e confirme se o aparato de dissolução está pronto para os testes (meio, formas de dosagem etc.).
4. Para iniciar o teste, pressione START no 708-DS.



Ao criar um ambiente de dissolução sem PC, você não apenas elimina a possibilidade de catástrofe, mas também aprimora a conformidade com as normas, a organização e a integridade geral dos dados. Esta última atualização de software incorpora os seguintes aprimoramentos:

- Compatibilidade com Windows 10
- Links para Certificados de Conformidade individuais para acessórios
- Critérios expandidos de filtragem de relatórios
- Capacidade de início remoto
- Verificação da integridade de tempo de amostragem
- Aprimoramentos do sistema Manual 708-DS

Entre em contato com o representante da Agilent para obter mais informações sobre o [Dissolution Workstation Software](#). Você também pode enviar uma mensagem aos especialistas em dissolução da Agilent em dissolution.hotline@agilent.com para solicitar uma demonstração do software e quaisquer outras soluções de hardware.

O 400-DS ficou ainda melhor

Karen Krauel-Göllner, Gerente de Produtos, Sistemas de Dissolução

O 400-DS, um Aparato 7 normativo de pequeno volume modificado, foi inicialmente desenvolvido para teste de stents farmacológicos sob condições aceleradas. Até hoje, o 400-DS foi utilizado para testar uma grande variedade de outros produtos que exigem volumes ultra baixos na faixa de 5-10 mL com controle absoluto sobre as perdas evaporativas e garantia da integridade analítica das amostras.

O design exclusivo do 400-DS combina um sistema 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 meios diferentes em um único teste. Em intervalos designados, pode ser realizada uma mudança de meio total ou parcial, permitindo que o volume total do meio utilizada seja maior que o tamanho da célula. O perfil de liberação é baseado na quantidade acumulada liberada em cada intervalo. Um outro benefício adicional é a capacidade de executar testes a temperaturas elevadas de até 55 °C.

Como o manuseio seguro de líquidos é uma preocupação importante para a Agilent e muitas vezes o 400-DS é usado com solventes, adicionamos alguns recursos adicionais de hardware e software. Isso permite o uso de até 100% dos solventes selecionados para serem usados como meio. Esses benefícios adicionais incluem: Melhor detecção e meio de manipulação de vazamentos, além de ventilação adicional no instrumento.

Recomendamos que todos os clientes atuais do 400 DS atualizem seu equipamento. Esta atualização está sendo fornecida gratuitamente aos proprietários atuais. Entre em contato com seu representante da Agilent para obter mais detalhes.

Saiba mais sobre o 400-DS em: www.agilent.com/chem/400-DS



Agilent 400-DS

Dicas para Testes de Dissolução de Sistemas Transdérmicos

Bryan Crist, Gerente de Assuntos Científicos, Sistemas de Dissolução

Os sistemas transdérmicos (TDS) proporcionaram inúmeras vantagens para a administração sistêmica de medicamentos por meios não invasivos através da pele, tais como:

- Fornecer níveis sanguíneos controlados de medicamentos potentes sem as flutuações de pico e vale nos níveis sanguíneos que são comuns com medicamentos administradas por via oral.
- Evitar que o metabolismo de primeira passagem do fármaco associado à administração oral passe pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica.
- A capacidade de remover o sistema da pele caso efeitos colaterais ou de toxicidade comecem a aparecer no paciente.

Os aparatos de dissolução foram modificados ao longo dos anos para fornecer meios para testes de liberação de medicamentos in vitro do TDS, que estão contidos no Capítulo Geral da USP <724> Drug Release. As três configurações são: Aparato 5 USP (pá sobre disco),

Aparato 6 USP (cilindro giratório) e Aparato 7 USP (suporte alternativo, para sistemas pequenos). [Veja as Figuras 1, 2 e 3.]

Em cada aparato, o sistema transdérmico é ligado e inserido no recipiente de dissolução típico de 1 litro e operado para determinar a taxa na qual o fármaco se liberta. No entanto, o sucesso dos testes de TDS ainda depende da técnica. Esperamos que as dicas a seguir levem a procedimentos de teste significativos, reduzam a variabilidade e simplifiquem os testes precisos de liberação de medicamentos.

Primeiro, alguns princípios básicos que se aplicam a todos os três aparatos USP. O teste de liberação de fármacos para TDS é realizado na temperatura da pele em 32 °C em vez de 37 °C, então o meio deve ser mantido a esta temperatura $\pm 0,5$ °C. O meio de dissolução também deve estar bem deaerado. Caso contrário, bolhas serão formadas na superfície da área ativa de um emplastro, impedindo que o fármaco se mova através da superfície de liberação controlada e resultando em taxas de



Figura 1: Aparato 5 USP (pá sobre disco)



Figura 2: Aparato 6 USP (cilindro giratório)



Figura 3: Aparato 7 USP (suporte alternativo)

liberação variáveis e suprimidas. O TDS deve ser montado o mais plano possível, sem rugas, para garantir uma administração consistente. As membranas como as de cuprofano, mencionadas no capítulo <724>, podem ser usadas para montar o sistema com segurança no aparato sem restringir a taxa de liberação. Na maioria dos casos, o TDS pode ser anexado ao aparato usando adesivos médicos, fita de dupla face ou outros meios descritos em monografias específicas da USP. Qualquer adesivo que você use, você deve validar que o adesivo não interfere com a análise do ingrediente ativo. Em todos os casos, o adesivo é aplicado na parte posterior do emplastro, de modo que ele possa ser fixado com segurança ao aparato, com o lado ativo do emplastro voltado para o meio. Finalmente, a área ativa do emplastro deve caber dentro da área do suporte ou dispositivo ao qual está anexado. Em alguns casos, a base adesiva se estenderá além da área ativa do emplastro e poderá ser cuidadosamente removida para permitir que a área ativa se adapte ao suporte ou dispositivo.

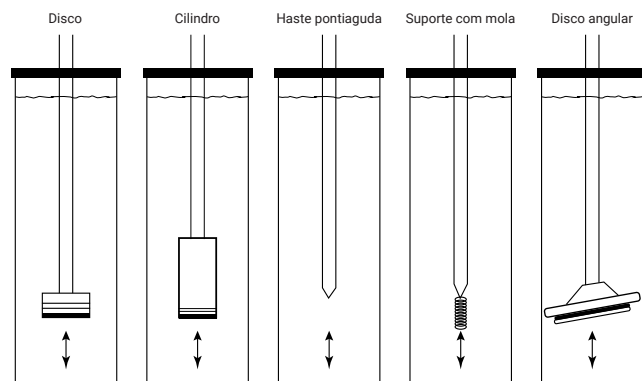


Figura 4: Suportes alternativos (disco, disco angular e cilindro)

O capítulo <724> continuou a evoluir ligeiramente nos últimos sete anos e, infelizmente, alguns detalhes sobre a montagem do sistema no aparato foram removidos. Fornecemos essas dicas para ajudá-lo a realizar testes de liberação de medicamentos consistentes e significativos do TDS. Os procedimentos que você usa devem ser meticulosamente detalhados e validados.

Se um novo produto estiver sendo desenvolvido, o aparato que você escolhe normalmente depende do tamanho da área ativa do TDS. Para sistemas pequenos, os Aparatos 5 ou 7 podem ser usados, dependendo da potência do fármaco. Sistemas altamente potentes podem conter muito pouco fármaco ativo, por isso pode ser difícil ver o fármaco ativo no recipiente de um litro do Aparato 5. Os suportes alternativos para Aparato 7 serão uma vantagem aqui, pois os recipientes de pequeno volume variam de 50 a 300 mL, e os suportes geralmente acomodam tamanhos de emplastro de até cerca de 25 mm de diâmetro ou cerca de 5 cm². [Veja a Figura 4.] O Aparato 5 usa um disco constituído por um anel



Figura 5: Montagem de TDS em cilindro rotativo

de suporte de aço inoxidável, uma tela e um anel de retenção para mantê-los unidos. O diâmetro do disco do Aparato 5 é de 41 mm e o componente ativo deve ser montado com segurança com a parte de trás do TDS conectado à tela, e com o lado ativo voltado para cima em direção à pá rotativa. Este aparato é bastante prático para muitos sistemas pois é um conjunto de pás de Aparato 2 e a única diferença na configuração é que a pá giratória deve ser ajustada a uma altura de 25 mm da superfície do disco e não do fundo do recipiente.

Para sistemas maiores, o cilindro giratório de Aparato 6 oferece uma área de superfície razoavelmente grande. Com a extensão anexada, TDS de até 10 x 14 cm podem ser anexados à circunferência externa do cilindro. Em relação à técnica para anexar esses sistemas maiores ao cilindro rotativo, alguns trechos contidos nos capítulos anteriores da USP forneciam informações adicionais para a colocação dos sistemas que não estão contidas nas edições atuais da USP. Veja o que você precisa saber:

- Ao aplicar o emplastro diretamente no material de diálise cuprofano, deixe um adicional de 1 cm de borda com o cuprofano para montar o emplastro com segurança e evitar que se descole do cilindro durante o teste.

- O adesivo deve ser colocado na parte posterior do emplastro. Com o lado ativo para baixo, gire o cilindro até a parte posterior do emplastro para fixá-lo sem bolhas de ar. Isso pode ser melhor realizado utilizando um tapete de mouse [Veja a Figura 5.] para evitar danos ao TDS durante a montagem.
- O emplastro deve ser orientado no cilindro, de modo que o eixo maior do sistema encaixe em volta da circunferência da parte central do cilindro.

Esperamos que essas dicas tornem mais fácil o desenvolvimento de métodos para testes de liberação de medicamentos do TDS, juntamente com instruções precisas para os analistas, para que seus testes sejam consistentes e precisos.

Referência:

Capítulo Geral USP <724> Drug Release, USP 41, 2018, United States Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD

Perguntas que vocês fizeram

- P.** Eu tenho um novo método de dissolução em que usamos filtros de 0,45 micron para amostragem. É possível que eu possa colocar filtros de ponta de cânula de 10 ou 35 microns em seu lugar?
- R.** A principal preocupação é que a medida de poro do filtro original é de 0,45 micron e os filtros de ponta de cânula propostos têm uma ampla faixa de porosidade de 1 a 70 microns. O principal desafio será avaliar se o filtro de ponta de cânula proposto retém o API não dissolvido e interrompe o teste de dissolução ou se permite que o API não dissolvido passe através do filtro e continue a se dissolver antes do teste. A última opção poderia ter uma alta possibilidade de uma contínua dissolução do fármaco pós-filtração.

Uma validação da eficiência do filtro para a porosidade desejada será necessária para determinar se ele realmente interrompe o processo de dissolução. A melhor maneira de testar a eficiência de um filtro de ponta de cânula neste caso é configurar um teste em um recipiente com uma dose única.

Em seguida, puxe três amostras de 10 mL quando o produto está cerca de 25% dissolvido e puxe mais três amostras de 10 mL cerca de 75% dissolvidas (seis amostras no total). Estas devem ser obtidas através de seringas e cânulas separadas equipadas com Filtros de Fluxo Total. As cânulas devem ser removidas e o conteúdo imediatamente dispensado em tubos de ensaio separados. Para testar, leia uma amostra em um UV imediatamente após a filtração, em seguida, coloque os próximos dois tubos de ensaio no ultrassom por cerca de 5 minutos. Leia a amostra do segundo tubo e coloque o tubo restante por outros 5 minutos no ultrassom, depois leia a amostra deste terceiro tubo. Repita o mesmo processo para amostras obtidas quando o produto estiver cerca de 75%

dissolvido. Se todas as três leituras forem idênticas, sucesso! Isso significa que o produto não dissolvido não passou pelo filtro. Mas se as leituras das amostras forem consecutivamente mais altas, o medicamento não dissolvido está passando e está se dissolvendo após a filtração. Se isso acontecer, você terá que recorrer a um filtro com menos microns.

Como o material do filtro pode ser diferente do filtro original, um estudo de adsorção também deve ser realizado. Estes estudos podem ser encontrados em nosso [Protocolo de Validação de Filtros](#).

- P.** Estou desenvolvendo um método para um produto que está aderindo ao vidro no início do teste e está causando variabilidade nos resultados. Um recipiente acrílico funcionará melhor e reduzirá a variabilidade que estou vendo?
- R.** Normalmente, um produto que adere ao vidro provavelmente irá aderir aos recipientes de acrílico também. A variabilidade que você está vendo é geralmente causada por um comprimido preso a uma região afastada do centro inferior do recipiente e em uma área de alta rotação angular, o que fará com que esse comprimido se desintegre e se dissolva mais rapidamente.

Há duas coisas que você deve considerar:

- (1) Verifique se você está descartando a dose em um meio não rotativo conforme especificado no capítulo <711> Dissolução da USP.
- (2) Talvez veja a variabilidade como uma justificativa para usar um afundador (sinker), que permitirá que esse comprimido deslize para o centro inferior do recipiente antes da rotação do eixo. Esses afundadores são frequentemente usados onde comprimidos se aderem ao material do recipiente.

Saiba mais:

www.agilent.com/lifesciences/dissolution

Compre online:

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

Índia

india-lsca_marketing@agilent.com

Ásia e Pacífico

inquiry_lsca@agilent.com

Estas informações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio.

© Agilent Technologies, Inc., 2018
Publicado nos EUA, 12 de junho de 2018
5991-9175PTBR



Agilent

Trusted Answers