

Volume 18, Edição 4

Página 1

Notícias de produtos:
Atualização do software
MQS 280-DS para atender
às últimas normas de MQ

Página 2

Verifique seu celular

Página 4

Qualificação de Sistema
de Dissolução Não
Compendial

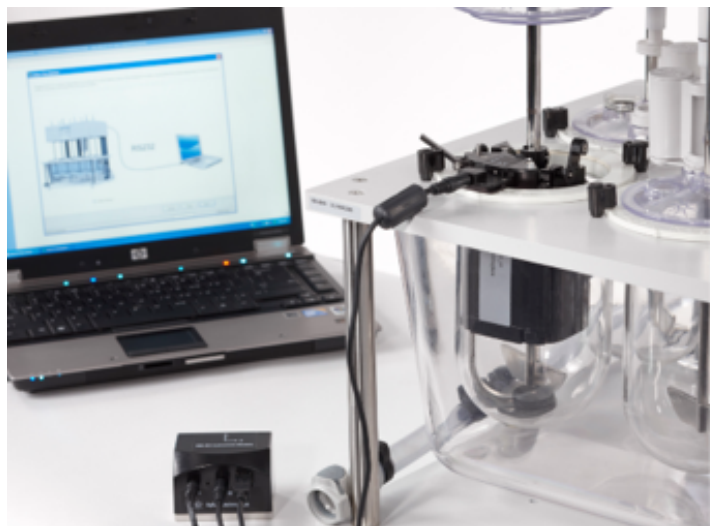
Página 7

Perguntas que vocês fizeram

Notícias de produtos: Atualização do software MQS 280-DS para atender às últimas normas de MQ

Dan Spisak, Gerente de produtos, Sistemas de Dissolução

Está disponível a atualização do software de Sistema de Qualificação Mecânica (MQS, na sigla em inglês) 280-DS da Agilent, que continua sendo a principal opção para qualificação da instrumentação do sistema de dissolução 1 e 2 da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP, na sigla em inglês) no setor farmacêutico. Usando apenas dois módulos e um software fácil de usar projetado para conformidade, o 280-DS oferece uma maneira de os laboratórios de dissolução qualificarem e monitorarem o desempenho do instrumento com eficiência superior.



MQS 280-DS da Agilent

De acordo com os requisitos mais recentes do setor, bem como com o sistema operacional e as plataformas de gerenciamento de banco de dados atuais, esta última atualização (versão A.01.05) oferece as seguintes melhorias:

- Validado para uso com sistemas operacionais Windows 10 (o Windows 7 continua compatível)
- Versão atualizada do SQL da Microsoft (2014 Express)
- Maior lista de métodos de qualificação pré-carregados
- Gráficos adicionais de oscilação, RPM e medições para detecção de limite superior e inferior
- Opções de orientação de recipientes personalizadas expandidas para sistemas de dissolução
- Medições modificadas de certos parâmetros, com base nos requisitos de qualificação mecânica da Farmacopeia chinesa

Se o seu laboratório adota o teste de verificação de desempenho (PVT, na sigla em inglês) da USP ou um procedimento alternativo de calibração/qualificação mecânica, o MQS 280-DS pode ajudá-lo a garantir que seu sistema de dissolução — da Agilent ou de outro fornecedor — esteja funcionando corretamente.

Cadastre-se no Grupo de discussão de dissolução (Dissolution Discussion Group (DDG)) em www.dissolution.com para manter-se atualizado quanto aos requisitos de qualificação de dissolução mais recentes. Os usuários atuais do MQS 280-DS devem entrar em contato com o seu representante da Agilent para obter detalhes sobre a atualização do software.

Verifique seu celular

Allan Little, Diretor de Marketing, Sistemas de Dissolução

Há vários anos, fornecemos um Livro de recursos para sistemas de dissolução. O que torna essa versão única é que ela incorpora as informações detalhadas de catálogo do nosso catálogo impresso junto com vídeos embutidos, além de hiperlinks para pôsteres, vídeos, brochuras e documentação técnica.

Essa versão fácil de navegar agora está disponível em um novo formato compatível com celulares. O índice delinea as informações em miniaturas convenientes para ajudá-lo a encontrar exatamente o que você está procurando. Basta deslizar o dedo ou rolar para ver as informações.

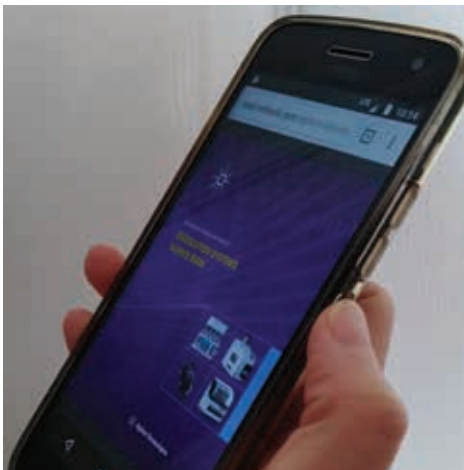
Se você está procurando acessórios, instrumentos, ferramentas de qualificação ou informações sobre aplicativos, encontrará tudo aqui. Além disso, existem vários links para outros sites de dissolução, como o Dissolution Exchange e o Dissolution Discussion Group (DDG).



Livro de recursos digitais para sistemas de dissolução 2017-2018



Para ver um curto vídeo sobre um recurso específico ou um vídeo educativo, você pode clicar em um dos ícones de câmera no Livro de recursos digitais.



Você pode acessar a nova versão no seu PC, celular ou tablet no seguinte link: www.agilent/source_book/dissolution_systems_2017_2018/index.html

O Livro de recursos para sistemas de dissolução é otimizado para dispositivos móveis

Qualificação de Sistema de Dissolução Não Compendial

Bryan Crist, Gerente de Assuntos Científicos, Sistemas de Dissolução

Qualificação de instrumento analítico <1058> da USP



Recipiente de pico não compendial

O capítulo informativo <1058> da USP sugere que os usuários de equipamentos analíticos validem seus procedimentos, calibrem seus instrumentos e realizem verificações adicionais de instrumentos. Isso pode incluir testes de adequação do sistema ou avaliações de amostras de controle. Os requisitos para cumprir com as boas práticas de fabricação atuais para garantir que um instrumento seja adequado para

sua finalidade incluem uma qualificação de instalação (IQ), qualificação operacional (OQ) e qualificação de desempenho (PQ). O foco deste tópico refere-se à PQ em andamento do sistema de dissolução modificado.¹

Enquanto o sistema de dissolução compendial tem seus métodos de PQ delineados na dissolução <711> da USP e seus procedimentos de qualificação mecânica aprimorada (eMQ) descritos nas metodologias da FDA e da ASTM, o sistema de dissolução não compendial deve ser qualificado de modo semelhante. No entanto, procedimentos diretos para isso podem não existir para as muitas modificações do sistema. O sistema de dissolução não compendial pode incluir, dentre outros: recipientes de pequeno volume e eixos de agitação; métodos de cesto suspenso; células de imersão para testar pomadas e cremes; e câmaras de diálise para testar micro e nanopartículas, entre outros.

Após a conclusão bem-sucedida da IQ e OQ, a PQ documenta as atividades que demonstram que o instrumento funciona consistentemente de acordo com os requisitos e especificações do usuário final. Além das

verificações de desempenho periódicas incluídas na PQ, o instrumento deve passar por manutenção preventiva (PM) específica em intervalos rotineiros para manter o sistema nas melhores condições de operação.

Breve visão geral de sistema de dissolução *in vitro*

O teste de dissolução evoluiu para se tornar uma ferramenta definitiva usada para caracterizar as características de desempenho das formas de dosagem orais sólidas.

O teste de dissolução é notavelmente sensível às menores perturbações. Como resultado, é essencial isolar os efeitos do testador de dissolução e do ambiente das características de liberação da forma de dosagem.

Tradicionalmente, "calibradores" têm sido usados para determinar a aceitação de um sistema. No entanto, com as modificações no sistema, um regime de calibração prescrito pode não estar disponível.

Dados de dissolução *in vitro* serão de grande importância ao avaliar as mudanças no local de produção, processo de fabricação ou formulação, e ajudarão nas decisões relativas à necessidade de estudos de biodisponibilidade. A qualificação adequada do sistema é fundamental para uma avaliação exata e precisa do desempenho da forma de dosagem.

O sistema de dissolução permite testar seis formas de dosagem. Cada posição possui:

- um **recipiente** hemisférico inerte;
- um **solvente** (meio) de dissolução;
- um **fuso rotatório** que fornece o fluxo hidrodinâmico do solvente em toda a superfície da forma de dosagem.

O sistema de dissolução deve manter esses três componentes em termos de alinhamento, estabilidade e isolamento do ambiente.



Recipiente e minipá de 200 mL

Qualificação de sistema não compendial sem uma PQ compendial estabelecida

Historicamente, diversos métodos têm sido usados para qualificar um sistema de dissolução não compendial. Entre eles estão a troca de componentes de um sistema de dissolução “calibrado” de outra forma ou a substituição de uma abordagem mecânica, como a eMQ do sistema de

dissolução. Qualquer uma dessas abordagens deve ser suficiente para as boas práticas de fabricação atuais (cGMP), se houver documentação adequada dos procedimentos, juntamente com os critérios de aceitação.

A troca de componentes em um sistema de dissolução calibrado de recipientes de 1.000 a 200 mL e minipás pode ser realizada removendo-se os recipientes dedicados e substituindo-os pelo equipamento não compendial. Uma análise de lacunas deve indicar quais parâmetros físicos devem ser medidos nos componentes que foram substituídos. No mínimo, isso inclui altura, oscilação e centralização. No entanto, é importante que um procedimento contenha as especificações do recipiente de pequeno volume e da minipá, uma vez que pode não existir um capítulo compendial com as dimensões. Também é importante estabelecer e verificar os critérios de aceitação para as medidas do equipamento de pequeno volume. Embora a altura, a oscilação e a centralização possam permanecer nas dimensões do recipiente e da pá compendiais, a tolerância pode ser mais crítica com o volume pequeno. Deve-se considerar a possibilidade de reduzir a tolerância para ± 1 mm da altura em vez de ± 2 mm, por exemplo.

A segunda técnica que pode ser usada decorre da adoção dos procedimentos de eMQ atualmente em uso. Esses procedimentos de eMQ são de natureza mais modular, utilizando dispositivos e ferramentas de medição, em vez da abordagem holística de qualificação com o Teste de Verificação de Desempenho (PVT) da

USP, que utiliza comprimidos reais com critérios de desempenho conhecidos. Infelizmente, os critérios de desempenho em recipientes alternativos e elementos de agitação não foram determinados, então faz sentido utilizar a qualificação mecânica.



Pá padrão (inferior) com minipá não compendial

Procedimento de eMQ proposto para sistema de dissolução de 200 mL

Semelhante aos requisitos para eMQ, a ausência de PVT deve requerer etapas adicionais para garantir que o sistema seja adequado para o uso pretendido.

Qualificação mecânica:

- Certificação de componentes
- Documentação de manutenção preventiva
- Parâmetros de qualificação mecânica
- Verificações operacionais

Certificado de componentes: Medições individuais para cada dimensão de cada componente devem ser documentadas. Certificados de Conformidade (CC) com medições reais podem ser obtidos dos fabricantes dos sistemas de dissolução. Caso contrário, as medições devem ser documentadas pelo usuário final.

Manutenção preventiva: Um sistema usado para 1.000 mL passará por avaliação periódica e será cuidado para que se mantenha na melhor condição mecânica, em um estado qualificado. Para trocas de componentes, pode ser necessário adicionar procedimentos para garantir que os ajustes das configurações alternativas sejam feitos corretamente e mantidos de um teste para outro.

Parâmetros de qualificação mecânica: Todos os parâmetros críticos que podem ser afetados pela troca de equipamentos devem ser reavaliados e documentados com dispositivos e ferramentas de medição capazes de produzir medidas confiáveis com precisão e exatidão. Todos os dispositivos e ferramentas de medição devem ser mantidos em um programa de calibração e usados dentro de seu período de calibração.

Verificações operacionais: Semelhante aos procedimentos de eMQ, os analistas devem ser treinados para saber quando um componente ou recipiente está com defeito e precisa ser substituído. As verificações observacionais devem ser realizadas no início de cada teste para avaliar a condição dos componentes e verificar se estão limpos, alinhados corretamente e sem quaisquer danos. O bom deste sistema é que quando um componente defeituoso é encontrado: (1) ele deve ser removido de uso; (2) ser substituído por outro componente que teve cada parâmetro físico crítico medido e verificado; (3) os parâmetros mecânicos críticos para o desempenho daquele componente são medidos e devem estar dentro da tolerância; e (4) a documentação completa da substituição e todas as medições para verificação devem ser realizadas e mantidas.

Resumo:

Você precisa da mesma documentação, seja seu instrumento ou sistema compendial ou não compendial. Muitas especificações e tolerâncias podem estar disponíveis em procedimentos compendiais, mas o sistema não compendial precisará de documentação extra para garantir que as especificações, tolerâncias e procedimentos adequados sejam desenvolvidos para refletir os sistemas compendiais. Essa documentação deve abordar:

- Avaliação ambiental para garantir que não haja vibração
- Instalação adequada e verificação de instalação (IQ)
- Verificação de funcionalidade após a instalação ou reparo importante (OQ)
- Verificação dimensional de componentes ou certificado de conformidade (OQ)
- Verificação de parâmetros fixos (OQ e PQ)
- Armazenamento, backup e arquivamento de dados seguros (OQ)
- Verificações periódicas de desempenho (PQ)

Práticas estabelecidas também devem ser desenvolvidas para abordar operação, calibração, manutenção e controle de substituições. Elas podem envolver SOPs e sistemas para gerenciar a calibração e manutenção, incluindo a frequência com que são executadas.

Referência:

¹Capítulo Geral da USP <1058> Drug Release, USP 41, 2018, United States Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD

Perguntas que vocês fizeram

P. Eu frequentemente encontro variabilidade no uso da célula de imersão listada no <1724> da USP para testar pomadas e cremes. Às vezes, os resultados parecem altos, o que pode ser devido a uma ruptura na membrana, e às vezes eles são baixos.

R. Concordo que a membrana seja suspeita e precise ser avaliada após o teste para verificar se há uma ruptura ou ruga que possa ter causado a variabilidade. Inicialmente, a célula deve estar completamente limpa e nenhum traço de medicamento deve estar presente em suas mãos ou na bancada enquanto você está preparando o produto na célula de imersão. Qualquer produto no exterior da célula afetará negativamente a liberação aparente do produto testado. Estes são alguns passos comuns na preparação da célula de imersão.

Dicas de preparo para a célula de imersão para ajudar a eliminar a variabilidade:

1. Primeiro, remova pelo menos alguns mL de creme do tubo. Em seguida, esprema a pomada, o creme ou o gel no reservatório da célula de difusão girando-o ao girar a célula. Toque de leve com os dedos para eliminar as bolhas de ar, dependendo da viscosidade do produto.
2. Pré-embeba as membranas em meio por pelo menos 10 minutos.
3. Com uma espátula de borda reta, nivele o produto empurrando para baixo e para fora conforme a espátula se move ao longo da superfície.
4. Role a membrana pré-embebida na superfície, tomando cuidado para não prender nenhuma bolha de ar.
5. Posicione o espaçador de politetrafluoroetileno que define a área de superfície e mantém a membrana no lugar.
6. Coloque o anel de retenção e aperte suavemente cerca de ¼ de volta depois de sentir uma leve resistência.
7. A placa de ajuste nas células de imersão também deve ser ajustada com uma ferramenta tipo chave de fenda que garante que o medicamento seja pressionado

contra a membrana. Simultaneamente, uma ferramenta de alinhamento deve centralizar o espaçador e evitar que a membrana se rompa ou se deforme durante esse processo. Evite apertar excessivamente; esse procedimento requer apenas cerca de ¼ a ½ volta. A célula de imersão está pronta para testar.

Um vídeo da preparação pode ser encontrado no site da Agilent: [www.agilent.com/en/products/dissolution/accessories/enhancer-cell-\(immersion-cell\)/enhancercelltechnique](http://www.agilent.com/en/products/dissolution/accessories/enhancer-cell-(immersion-cell)/enhancercelltechnique)

P. Estou usando um método do banco de dados de Métodos de Dissolução da FDA e o ingrediente farmacêutico ativo não parece estável no meio de dissolução. Estou vendo vários degradantes na análise de cromatografia líquida de alto desempenho. Por que isso acontece?

R. No desenvolvimento de qualquer método, é importante entender a reação química de degradação do ingrediente farmacêutico ativo a partir de fontes como luz, oxidação, calor etc. Por exemplo, se o seu produto é sensível à luz, é possível que você precise de recipientes pouco actínicos, tampas contra evaporação e frascos de cromatografia líquida de alto desempenho, ou talvez precise de um local que seja propício ao teste de produtos sensíveis à luz.

Infelizmente, o banco de dados de Métodos de Dissolução, bem como as monografias da USP, não são verdadeiramente "métodos" porque fornecem apenas condições de execução: sistema de dissolução, velocidade, meio, pontos de tempo e critérios de aceitação; em geral, poucos outros detalhes são fornecidos. Detalhes críticos do teste, como a influência de gases dissolvidos, técnica de introdução de amostras (se necessária), dissipadores alternativos, tipo de filtro, volume de condicionamento, proteção contra luz e muitos outros precisam ser "desenvolvidos" e documentados para realmente fornecer um método viável que seja comprovado através de validação de método adequada. O <1092> da USP oferece boas orientações sobre esse assunto.

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, 11 de setembro de 2018
5994-0095PTBR

