

Volume 19, Edição 1

Página 1

Qualificação mecânica
aprimorada do aparato de
dissolução e a Farmacopeia
Chinesa

Página 3

Considerações para testes de
dissolução de suspensões

Página 6

Você está ficando por fora?
Mantenha-se informado sobre
as atualizações em produtos
de dissolução

Página 7

Perguntas que vocês fizeram

Qualificação mecânica aprimorada do aparato de dissolução e a Farmacopeia Chinesa

**Bryan Crist, Gerente de Assuntos Científicos,
Sistemas de Dissolução**

Visão geral da qualificação mecânica

Desde sua introdução como método de teste oficial de desempenho de produtos farmacêuticos em termos de taxas de dissolução e de liberação do fármaco, os parâmetros mecânicos cruciais para a manutenção do aparato de dissolução padrão têm especificações e tolerâncias contidas nas farmacopeias mundiais. Embora esses parâmetros e suas tolerâncias tenham se mantido relativamente inalterados por muitos anos, em janeiro de 2010, a FDA dos EUA introduziu uma abordagem de qualificação mecânica aprimorada (eMQ) alternativa para a qualificação do aparato de dissolução em relação ao Teste de verificação do desempenho (PVT) histórico da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) com comprimidos calibradores de prednisona.

As especificações e tolerâncias da eMQ refinam as especificações de alguns parâmetros (velocidade, oscilação dos cestos, centralização da haste/vaso) e novas especificações para outros parâmetros críticos (oscilação da haste, verticalidade da haste, verticalidade do vaso). A abordagem de eMQ também requer que as dimensões de componentes dedicados, tendo sido verificadas com ferramentas calibradas, atendam às dimensões harmonizadas da ICH contidas na USP. A abordagem alternativa também requer a realização de manutenção preventiva programada em intervalos adequados e,

por fim, verificações observacionais a serem conduzidas pelo analista antes de cada teste. As verificações observacionais são fundamentais para a inspeção e a documentação das condições de todos os componentes em termos de limpeza e defeitos. Se um componente defeituoso for identificado, o mesmo deve ser retirado de serviço e substituído por um componente certificado; em seguida, os parâmetros físicos relacionados devem ser verificados novamente e o aparato de dissolução pode continuar a ser usado.

Esse processo permitiu que o aparato de dissolução fosse avaliado com maior frequência para que fosse mantido em estado calibrado, em vez de confiar em um teste com comprimidos de calibração realizado uma vez a cada seis meses para determinar retroativamente se havia permanecido, ou infelizmente não, calibrado.

As Diretrizes para o setor (*Guidance for Industry*) da FDA dos EUA também recomendam que, seja qual for o procedimento usado (o procedimento de PVT da USP ou a eMQ), três fontes significativas de variabilidade no aparato de dissolução devem ser controladas em termos de qualidade do vaso, vibração e gases dissolvidos.

Qualificação mecânica e a Farmacopeia Chinesa

A Farmacopeia Chinesa (CP) contém o capítulo de dissolução 0931 para os aparatos de dissolução 1 (cesto) e 2 (pá), cujas especificações são historicamente semelhantes às da USP. Desde 2015, a CP revisou a lista de parâmetros físicos, além de vários parâmetros físicos que se tornaram mais rigorosos, semelhante aos procedimentos de eMQ da FDA dos EUA. A CP também incluiu alguns parâmetros adicionais não encontrados no capítulo <711> Dissolução harmonizado da USP ou nos procedimentos de eMQ. As três áreas de maior refinamento que as especificações e tolerâncias propostas pela USP ou a FDA incluem: nível da placa do vaso em relação à bancada ($\leq 0,5$ mm da horizontal), tolerância à vibração ($\leq 0,1$ mil de deslocamento) e a realização de um teste de verificação do desempenho com comprimidos de ácido salicílico. A tabela anexa mostra um resumo dos parâmetros físicos do teste de dissolução da CP em comparação com o capítulo de dissolução harmonizado da ICH e os requisitos da eMQ estabelecidos nos procedimentos da FDA e da Sociedade Americana de Testes e Materiais (ASTM).



APARATO DE DISSOLUÇÃO AGILENT 708-DS

O aparato de dissolução Agilent 708-DS foi desenvolvido tendo em mente, especificamente, a qualificação mecânica aprimorada. Ele fornece uma plataforma que atende confortavelmente aos requisitos de conformidade contidos na Farmacopeia Chinesa em termos de especificações e tolerâncias de parâmetros físicos.

Parâmetro	Harmonizado com a ICH (USP, JP, EP)	DPA- LOP.002 da FDA e E2503-13 da ASTM	Farmacopeia Chinesa CFDA	Kit de ferramentas da USP Ver. 2.0
Profundidade do cesto e da pá	25 ± 2 mm	25 ± 2 mm ou < 8% (ASTM)	25 ± 2 mm	23-27 mm
Velocidade de rotação	± 4% do valor estabelecido	± 2 rpm ou 2% do valor estabelecido (ASTM)	± 4 rpm a 50 rpm	± 1 rpm do valor estabelecido
Oscilação da haste	Sem oscilação significativa	≤ 1,0 mm da excentricidade total	≤ 1,0 mm da excentricidade total a 50 rpm	≤ 1,0 mm da oscilação total
Verticalidade da haste	Não medida	≤ 0,5° da vertical ou dentro da bolha (ASTM)	≤ 0,5° da vertical	Não medida
Oscilação do cesto	± 1,0 mm	≤ 1,0 mm da excentricidade total	≤ 1,0 mm da excentricidade total a 50 rpm	≤ 1,0 mm da oscilação total
Centralização do vaso/haste	≤ 2 mm do eixo central	≤ 1,0 mm da linha central (superior e inferior)	≤ 1,0 mm da linha central (superior e inferior)	≤ 2,0 mm de diferença (quatro posições de 90°)
Verticalidade do vaso	Não medida	≤ 1,0° da vertical (duas posições de 90°)	≤ 1,0° da vertical (duas posições de 90°)	≤ 0,5° da vertical
Nível do equipamento em relação à bancada	Não medido	Não medido	≤ 0,5 mm da horizontal	≤ 0,5° da horizontal
Teste de verificação do desempenho (PVT)	Comprimidos de padrão de referência de prednisona da USP	Não medido	Teste de desempenho do instrumento com comprimidos de ácido salicílico da CP	Comprimidos de padrão de referência de prednisona da USP
Temperatura	37 ± 0,5 °C	± 0,5 °C da temperatura estabelecida	37 ± 0,5 °C	
Vibração	Sem vibração perceptível (sem especificação)	A vibração deve ser controlada (sem especificação)	≤ 0,1 mil de deslocamento	

Considerações para testes de dissolução de suspensões

Bryan Crist, Gerente de Assuntos Científicos, Sistemas de Dissolução

Curiosamente, as suspensões são mencionadas em todas as vias de administração de acordo com os produtos listados no capítulo <1151> Formas de Dosagem Farmacêutica da USP. Elas incluem injeções e medicamentos implantáveis, medicamentos administrados por via oral, tópica, mucosa, inalatória e nasal. Embora as formas de dosagem destinadas à administração oral sejam o foco deste tópico, muitas suspensões injetáveis e para administração por via mucosa, inalatória e nasal requerem volumes muito pequenos para os testes de dissolução e liberação do fármaco e poderão ser abordadas futuramente como um tópico em *Soluções práticas*.

Uma suspensão, em geral, é composta por dois componentes: um veículo líquido com partículas sólidas, incluindo o ingrediente farmacêutico ativo completamente



(Da esquerda para a direita) pá de aço inoxidável eletropolido, pá revestida com PTFE, pá de poliéter éter cetona, minipá eletropolido e minipá revestida com PTFE

disperso. Algumas suspensões podem ser formuladas como prontas para uso, enquanto outras podem ser formuladas como um pó ou mistura granular que precisa ser reconstituído com água pelo farmacêutico antes da dispensação. Essas últimas costumam ser designadas

como um produto “para suspensão oral”, que geralmente fornece estabilidade física e química da suspensão pré-formulada em estado desidratado para assegurar a vida útil adequada do medicamento.

As suspensões orais comuns funcionam bem na pá do aparato de dissolução 2 da USP, nos recipientes tradicionais de 1.000 mL, com volume de 500 a 900 mL, usados na maioria dos métodos. As velocidades que devem ser justificadas e validadas durante o desenvolvimento de métodos variam entre 25 e 50 rpm para a maioria dos produtos, de modo a permitir a discriminação adequada do método de dissolução. Como uma suspensão é administrada basicamente como um preparado líquido contendo partículas sólidas dispersas no líquido, a dissolução apresenta vários desafios que devem ser considerados no método de dissolução. Essas considerações e pontos de discussão incluem:

- Preparo de amostras (reconstituição e mistura)
- Determinação da densidade (garantir a precisão da dose)
- Medição de amostras (controle)
- Introdução de amostras (técnica)

Preparo de amostras

Ao testar um produto rotulado como “para suspensão oral”, o produto deve ser reconstituído com água purificada de acordo com as instruções contidas na etiqueta.

O produto deve então ser misturado adequadamente e o analista deve seguir os meios necessários de agitação (manual ou mecânica) pelo tempo necessário para dispersar a pré-formulação em uma suspensão homogênea. É preferível usar agitadores mecânicos em vez de meios manuais por causa da variabilidade que pode ser introduzida de analista para analista pela “agitação manual” da suspensão. Entretanto, mesmo os agitadores mecânicos devem ter um arco de rotação fixo, porque a distância do eixo do misturador também pode aumentar ou diminuir a capacidade de mistura do agitador. O mais importante é que a suspensão seja agitada por um período de tempo fixo, que deve ser mencionado no método e documentado pelo analista.

Após a agitação, deve haver um período de espera de, em geral, cinco minutos. Durante a mistura, bolhas de ar serão introduzidas na suspensão e elas precisam de tempo suficiente para atingir a superfície. Em segundo lugar e igualmente importante, o tempo de espera garante que a suspensão seja efetivamente “suspensa”. O teste de desempenho de uma suspensão deve testar se os agentes de suspensão estão trabalhando para manter o produto em estado homogêneo e permitir a dosagem correta. Em outras palavras, uma suspensão aparentemente inofensiva de ibuprofeno pode ter graves consequências da dosagem se o princípio ativo flutuar para a parte de cima do frasco imediatamente após a agitação devido a falha ou ausência de agentes de suspensão. Isso pode permitir que uma dose acima da dose terapêutica seja administrada a uma criança, causando níveis tóxicos no soro e podendo desencadear uma situação potencialmente fatal. Após o assentamento, a dose deve ser retirada do meio do recipiente.

Determinação da densidade

A recomendação para a introdução de amostras será dada na próxima seção, mas incluirá verificar se a quantidade adequada de amostra foi adicionada ao meio no recipiente. Uma forma comum de determinar a densidade é com um picnômetro; no entanto, partículas suspensas podem bloquear o tubo de extravasamento. Uma maneira mais simples pode ser utilizar um frasco volumétrico tarado de 50 mL para conter a suspensão que foi agitada conforme as instruções acima, a fim de garantir a homogeneidade. Deixe-o repousar para que as bolhas possam escapar e bata-o em uma superfície para ajudar na remoção das bolhas de ar. Limpe as superfícies expostas do frasco volumétrico e pese-o novamente para determinar a densidade em gramas por mL da suspensão oral nele contida. O processo deve ser repetido várias vezes para garantir a determinação precisa da densidade.

Medição de amostras

A parte do teste que mais depende da técnica é a medição de uma alíquota da amostra e a adição dessa alíquota ao meio de dissolução de maneira exata e precisa. Enquanto a maioria das formas de dosagem orais sólidas é simplesmente introduzida em um cesto ou colocada em meios não rotativos para o aparato de dissolução de pás, as suspensões requerem consideravelmente mais técnica, que deve ser bem descrita para que analistas treinados possam adicionar a dose exata de forma repetida e consistente.

O método preferido de medição é uma seringa de 5 mL tarada, equipada com uma cânula ou agulha de diâmetro grande. Após agitar e deixar assentar:

- Lentamente, colete a amostra do ponto central do recipiente. Na fase de validação do desenvolvimento de métodos, devem ser coletas amostras da parte superior, central e inferior do recipiente. Retire um excesso com a seringa.
- Remova a seringa e a cânula e dispense o excesso de amostra até que o êmbolo leia 5 mL; em seguida, limpe a ponta e deixe a seringa de lado. Prepare todas as seis amostras antes de prosseguir para a adição, na próxima etapa.

Introdução de amostras

A amostra deve ser introduzida no recipiente de acordo com o método, o qual deve indicar se ela deve ser adicionada na superfície ou abaixo da superfície do meio. Após a medição:

- Introduza a amostra em meio não rotativo. Se houver variabilidade durante o desenvolvimento devido ao acúmulo de uma amostra viscosa no fundo do recipiente, pode ser adequado colocar a amostra em meio rotativo. O método precisa indicar se o meio é rotativo ou não.
- Após a introdução da amostra, coloque a seringa vazia com a cânula em uma balança para determinar o peso da amostra introduzida, corrigido para o peso da tara, para garantir que o peso da amostra esteja dentro dos critérios de aceitação, com base na determinação da densidade.

- Retire as amostras de dissolução do ponto central do recipiente e nos momentos apropriados dentro de $\pm 2\%$ do tempo exigido indicado na USP.

Resumo

O método de pás rotativas costuma ser usado em testes de dissolução de suspensões. Métodos padronizados de preparo com base em agitação, assentamento, medição e introdução de amostras devem ser descritos no método, e os analistas devem ser treinados no teste de dissolução de suspensões. Outros métodos de introdução de amostras já foram empregados, como a repipetagem; no entanto, o deslocamento positivo da suspensão com uma seringa é recomendado para minimizar a variabilidade. Devido à possibilidade de retenção de ar na suspensão por causa de sua viscosidade, os métodos de introdução gravimétricos são preferidos. Embora a USP contenha diversos métodos de suspensão, os quais mencionam o tipo de aparato, os meios e volumes, os tempos de amostragem e os critérios de aceitação, o método analítico deve ser validado para garantir que as técnicas acima estejam descritas no método utilizado pelo laboratório para assegurar a exatidão e a precisão do teste entre dias diferentes, laboratórios diferentes e analistas diferentes.

Referências:

- US Pharmacopeia, USP 41, NF 36 Information Chapter <1151> Dosage Forms, 2018; USP Rockville, MD, EUA
- FIP/AAPS Guidelines for Dissolution In Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms, Dissolution Technologies, fevereiro de 2003
- Grupo de Discussão de Dissolução www.dissolution.com

Você está ficando por fora? Mantenha-se informado sobre as atualizações em produtos de dissolução

Dan Spisak, Gerente de produtos, Sistemas de Dissolução

O progresso ocorre rapidamente no mundo atual e parece que a cada semana há uma nova atualização do iOS, Android ou Windows. Embora o 708-DS e outros instrumentos de dissolução semelhantes da Agilent ainda não estejam equipados para gerenciar atualizações de firmware pela rede, há outras maneiras de mantê-lo informado. Isso seria difícil de implementar em um ambiente regulado, como o setor farmacêutico, no qual testes de dissolução são tradicionalmente executados. Por enquanto, cabe a diversos canais informar quando uma atualização de firmware ou software está disponível; um desses canais é o Boletim Informativo de *Soluções Práticas* que você está lendo agora.

A Agilent desenvolve continuamente melhorias em seus produtos e softwares. Acompanhar essas atualizações fornece ao seu laboratório os recursos e a compatibilidade mais recentes oferecidos para cada sistema. Veja algumas maneiras de garantir o aproveitamento máximo dos seus investimentos em equipamentos para dissolução da Agilent:

- **Visite a Comunidade Agilent** (<https://community.agilent.com/>). Esse recurso on-line contém diversas informações de suporte ao produto, incluindo o histórico de revisão de produtos de firmware e software da Agilent.

- **Envie um e-mail para a Central de atendimento de dissolução.** Essas informações podem ser solicitadas ao entrar em contato com a Central de atendimento de dissolução pelo e-mail dissolution.hotline@agilent.com. É vantajoso analisar quais atualizações estão disponíveis antes de um serviço (por exemplo, manutenção preventiva) ou qualificação (por exemplo, PQ/MQ) programado regular do seu sistema de dissolução.
- **Veja a tabela a seguir.** Nela você pode encontrar as versões atuais (ou que serão lançadas em breve) de firmware ou software para a maioria dos produtos de dissolução da Agilent.

Produto/software de dissolução	Versão atual do firmware (FW)/software (SW)
Aparato de dissolução 708-DS	2.07 (principal)/2.02 (LCD)
Estação de amostragem 850-DS	3.07 (principal)/3.0 (LCD)
Aparato 3 (BIO- DIS)/Aparato 7	5.08 (FW)
Aparato 7 400-DS	1.10 (FW)/A.01.05 (SW)
Sistema de qualificação mecânica 280-DS	A.01.05 (SW)
Software Workstation de dissolução	A.01.05 (SW)
Software de dissolução WinUV Cary	5.2.1 (SW)

Lembre-se que essas informações estão sempre mudando; por isso, não deixe de manter contato com um representante da Agilent ou com a Central de atendimento de dissolução para obter as informações mais recentes.

Perguntas que vocês fizeram

- P.** Em relação ao Capítulo <1724> Medicamento semissólido – Testes de desempenho da USP, qual o critério de seleção para o uso de várias áreas de superfície declarado especificamente para a célula de imersão – modelo A, área da célula de 4,0, 2,0 e 0,5 cm²?
- R.** A célula de imersão – modelo A baseia-se na célula potenciadora da Agilent para o teste de liberação do fármaco de pomadas, cremes e géis. Em relação à área de superfície, o teste com uma célula de imersão é um pouco diferente do teste de dissolução tradicional, porque fornece uma taxa de liberação do fármaco em relação à área de superfície da pele. Em outras palavras, o teste de dissolução fornece a taxa de liberação (mg/min) para a liberação ativa a partir da forma de dosagem, enquanto uma célula de difusão fornece a taxa de liberação em relação a uma área de superfície específica (mg/min/cm²). Dessa forma, as opções variáveis de áreas de superfície com a célula potenciadora (célula de imersão – modelo A) estão relacionadas ao controle da taxa de liberação dentro do recipiente de 250 mL exigido.

O segundo problema com o teste de difusão de uma pomada, creme ou gel é que *não há nenhuma dose*. Isso significa que o critério de aceitação é expresso como a taxa de liberação do fármaco em relação a uma área de superfície específica (mg/min/cm²). O critério de aceitação do teste de dissolução de dose oral tradicional baseia-se na % de liberação do fármaco comparável ao valor “informado no rótulo”, assim, se um medicamento contém 200 mg por comprimido, os resultados são expressos como % da informação no rótulo. Dessa forma, se houver 190 mg na última amostra, o valor corresponde a 95% do valor informado no rótulo.

O teste de dissolução de uma pomada ou gel é feito em relação à área de superfície da membrana com relação ao volume do recipiente de 250 mL para a célula potenciadora. Dessa forma, as opções variáveis de

áreas de superfície para a célula potenciadora podem restringir a taxa com uma área de superfície menor, já que o volume é limitado a 250 mL. Isso é útil para um produto com uma grande quantidade de princípio ativo, que pode se difundir rapidamente em relação ao volume limitado do recipiente de dissolução. Em geral, uma área de superfície maior que 4 cm² é preferível para a maioria dos compostos, mas tamanhos menores estão disponíveis conforme necessário, dependendo do critério de liberação da formulação.



A célula de imersão – modelo A baseia-se nesta célula potenciadora da Agilent

Saiba mais:

www.agilent.com/lifesciences/dissolution

Comunidade Agilent:

<https://community.agilent.com/>

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

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, 13 de dezembro de 2018
5994-0380PTBR

