

## Volume 19, Edição 2

### Página 1

Um resumo da orientação do FDA para o setor

### Página 3

Quando foi a última vez que você visitou o grupo de discussão de dissolução?

### Página 4

Misturando: Atualização de Firmware 850-DS e Adição de Acessórios

### Página 5

Dicas de adição de meio de dissolução para produtos com revestimento entérico

### Página 7

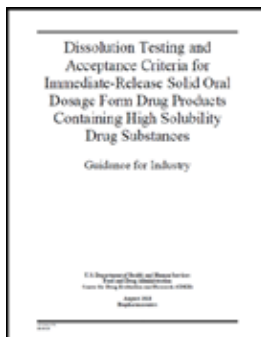
Perguntas que vocês fizeram

## Um resumo da orientação do FDA para o setor

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

### Testes de Dissolução e Critérios de Aceitação para Forma de Dosagem Sólida oral de Liberação Imediata Medicamentos Contendo Substâncias Medicinais de Alta Solubilidade

Esta orientação final do FDA foi publicada em agosto de 2018 para finalizar o projeto de orientação do FDA sobre o assunto, emitido em agosto de 2015. Esta orientação final pode ser encontrada no [site do FDA EUA\\*](#).



Esta orientação estabelece a metodologia padrão de dissolução e critérios de aceitação que são apropriados para substâncias medicinais altamente solúveis que são formuladas em formas de dosagem de liberação imediata (IR). A disponibilidade deste padrão facilitará o rápido desenvolvimento da metodologia de dissolução durante o desenvolvimento de medicamentos. Além disso, esses padrões facilitarão a avaliação pelo FDA dos dados

apresentados em requerimentos. Esta orientação finalizada substituiu a orientação para o setor no *Teste de Dissolução de Formas de Dosagem Sólida Oral de Liberação Imediata* (agosto de 1997) para substâncias de classe 1 e 3 do sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) em medicamentos de liberação imediata. Para medicamentos que não atendem os requisitos de elegibilidade ou condições deste documento, as recomendações da orientação de agosto de 1997 devem ser seguidas.

\*Site do FDA EUA  
(<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM456594.pdf>)

## Medicamentos elegíveis

Os medicamentos elegíveis no escopo desta orientação baseiam-se em:

- **Forma de dosagem.** Aplica-se a medicamentos de IR sólidos, administrados por via oral, destinados a serem engolidos, não comprimidos de desintegração oral.
- **Solubilidade.** Para ser considerado BCS de classe 1 ou 3, a substância medicinal deve ser considerada altamente solúvel, com a potência de dose mais alta solúvel em 250 mL ou menos de meio aquoso na faixa de pH de 1 a 6,8 a  $37 \pm 1$  °C.
- **Índice terapêutico.** Não se aplica a medicamentos com índice terapêutico estreito (nicotina).
- **Tempo até a concentração plasmática máxima.** Não se aplica a medicamentos quando a concentração plasmática máxima é crítica para o uso pretendido, como um comprimido sublingual (nitroglicerina).
- **Histórico de fabricação e testes.** A estabilidade durante a vida útil deve ser demonstrada pelas condições de teste de dissolução padrão contidas nesta orientação.
- **Excipientes.** Precisa ser consistente com o design de medicamentos de IR; ao invés de conterem quantidades excessivas que podem afetar a absorção ou o desempenho do medicamento.

Para produtos de alta solubilidade, essas recomendações substituirão as do Banco de Dados de Métodos de Dissolução por produtos de alta solubilidade. Para produtos em que o método descrito em uma monografia de medicamento da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) difere das recomendações desta orientação, os requerentes da ANDA podem propor a utilização das abordagens desta orientação como um método alternativo e buscar a revisão da monografia relevante.

### Condições padrão de teste de dissolução

O trato gastrointestinal é bastante complexo e, embora as características de agitação possam ser diferentes para os métodos de cesto e pás da USP, as seguintes condições padrão são recomendadas para atender às especificações desta orientação se o medicamento atender aos seis requisitos de elegibilidade acima. O aparato de dissolução também deve ser qualificado antes do uso.

### Método de cesto (Aparato de dissolução 1 da USP)

- Taxa de agitação 100 RPM
- 500 mL de meio aquoso com 0,1 M HCl
- Nenhum surfactante no meio
- $37 \pm 0,5$  °C

*Observação: uma velocidade de rotação de 100 RPM foi considerada discriminatória para o método de cesto.*

### Método da pá (Aparato de dissolução 2 da USP)

- Taxa de agitação 50 (75 RPM com a justificação adequada)
- 500 mL de meio aquoso com 0,1 M HCl
- Nenhum surfactante no meio
- $37 \pm 0,5$  °C

*Observação: A velocidade da pá de 75 RPM pode ser discriminatória e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos de cone observados com taxas mais baixas. Lastros de hélice de arame podem ser usados para garantir que as cápsulas sejam totalmente imersas no aparato de dissolução de pá.*

## Explicação lógica

As condições ácidas do meio refletem as condições do estômago, cujo volume é estimado em 250 mL quando um copo de água é ingerido juntamente com a forma de dosagem oral. No entanto, este volume é muito baixo para o funcionamento do aparato de cesto e pá. Portanto, 500 mL de meio devem constituir volume suficiente para atender às condições de submersão para um medicamento altamente solúvel de rápida dissolução.

Justificativa apropriada deve ser fornecida se for usado volume de 900 mL ou se forem usados meios alternativos de dissolução dentro da faixa de pH fisiológico no meio aquoso com 0,1 M de HCl recomendado.

Em termos de definição de especificação para medicamentos orais sólidos de IR contendo uma substância medicinal de alta solubilidade, recomenda-se uma especificação de dissolução única de  $Q = 80\%$  em 30 minutos.

Para respaldar qualquer aumento de escala ou alteração pós-aprovação, a Orientação SUPAC-IR do FDA deve ser seguida.

#### Referências ao longo do documento

*Guia do FDA para Indústria; Testes de Dissolução e Critérios de Especificação para formas de dosagem sólida oral de liberação imediata contendo medicamentos de classes 1 e 3 do Sistema de classificação biofarmacêutica; agosto de 2015*

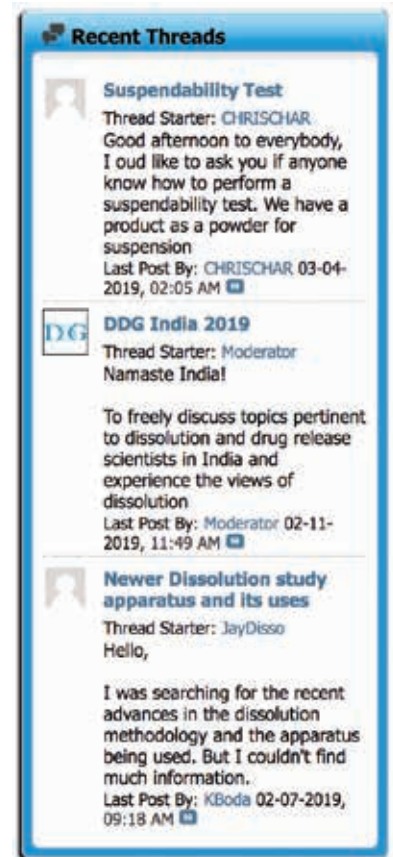
# Quando foi a última vez que você visitou o grupo de discussão de dissolução?

Allan Little, Diretor de Marketing, Dissolução

O GDD é uma comunidade de usuários de dissolução e especialistas de todo o mundo. Nosso quadro de avisos contém mais de 20 anos de perguntas e respostas em um banco de dados conveniente e que pode ser pesquisado. Se tiver alguma dúvida, confira o GDD no site ([www.dissolution.com](http://www.dissolution.com)). Há uma boa chance de alguém já ter respondido a uma pergunta semelhante.

O que possibilitou o funcionamento do GDD por duas décadas é a disposição dos usuários em ajudar os outros. Por favor, visite o GDD regularmente e ajude seus colegas cientistas de dissolução.

A inscrição no GDD é gratuita. Registre-se hoje e aproveite o conhecimento de profissionais de dissolução em todo o mundo.



# Misturando: Atualização de Firmware 850-DS e Adição de Acessórios

**Dan Spisak, Gerente de produtos, Dissolução**

Uma versão atualizada do firmware da estação de amostragem 850-DS está disponível para todos os sistemas existentes. Esta versão inclui vários benefícios importantes para melhorar o desempenho do seu laboratório. Um breve resumo é fornecido na tabela a seguir:



Estação de amostragem de dissolução 850-DS

Recurso	Benefício
Guia de calibração de volume adicionado	Telas foram adicionadas para guiar o usuário convenientemente através do processo de calibração de volume que deve ser realizado periodicamente de acordo com os POPs internos.
Histórico de calibração de volume adicionado	Um registro histórico dos 10 eventos de calibração anteriores agora é mantido no firmware que inclui data/hora, usuário e velocidade da bomba.
Recurso de cálculo automático	Quando ativada, essa opção determina automaticamente o volume do recipiente com base no meio removido nos pontos de tempo anteriores; isso evita erros e ajusta também a profundidade do manifold 708-DS.
Parâmetros de ciclo de limpeza adicionados	O sistema agora inclui o enxágue opcional do meio e reservatórios de resíduos como parte do ciclo de limpeza automatizado para lavar ainda mais o sistema interno e prolongar a vida útil dos principais componentes.
Sequência de início do teste do aparato de dissolução 5 da USP	Foram feitas melhorias para simplificar a sequência de início do teste ao usar o recurso pá sobre o disco.
Personalização em nível de usuário	Um administrador do 850-DS agora pode selecionar funções específicas para todos os níveis de usuários com base em requisitos internos exatos.
Temperatura inicial para o teste do aparato de dissolução 1 da USP	Agora, as temperaturas iniciais do recipiente podem ser registradas para testes usando cestos, com a adição desta opção ao firmware, bem como cestos de três hastes ao kit de acessórios do 708-DS (continue lendo abaixo).



Um conjunto completo de cestos de três hastes (na foto à esquerda) está agora incluído em todos os sistemas 708-DS que incluem cestos padrão de malha 40 da USP. Os cestos são instalados antes do início do teste propriamente dito e misturam delicadamente o meio de dissolução para equilibrar cada recipiente para medições de temperatura precisas. Depois que os valores são registrados, o sistema solicita que o usuário instale os cestos cheios de dose para teste. Este acessório acelera o processo de pré-teste e evita que o teste seja iniciado com cestos úmidos. Para adicionar esses cestos a qualquer sistema existente, você pode simplesmente encomendá-los junto à Agilent usando o número de peça 12-1049.

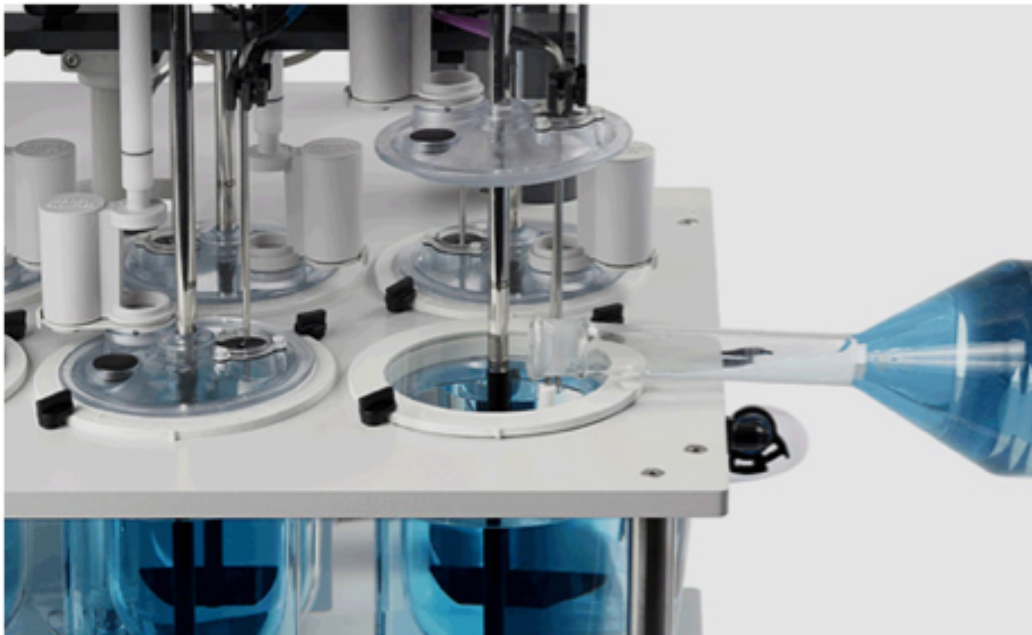
Esse firmware do 850-DS (versão 3.07) é compatível com as versões atuais dos seguintes instrumentos e software principais com os quais é comumente pareado:

- Aparato de Dissolução 708-DS – versão 2.07
- Software Dissolution WorkStation - versão A.01.05
- Software de dissolução Cary WinUV (Multicelula) - versão 5.2.1

Para detalhes adicionais, ou para agendar sua atualização do sistema, entre em contato com seu representante local da Agilent. Você também pode entrar em contato com o canal de comunicação direta para dissolução em [dissolution.hotline@agilent.com](mailto:dissolution.hotline@agilent.com) para maiores informações.

# Dicas de adição de meio de dissolução para produtos com revestimento entérico

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



A adição de meio é executada por vários motivos. É a mais popular das duas opções para avaliar produtos com revestimento entérico projetados para ambientes gástricos. Estes produtos de liberação lenta requerem métodos que permitem a alteração do pH de um pH gástrico típico entre 1,2 e 2,0 para um meio tamponado capaz de dissolver o revestimento e permitir que o produto se desintegre e dissolva. As razões para isso são:

- para proteger o revestimento gástrico de um ingrediente farmacêutico ativo (API) que pode ser irritante (o ácido acetilsalicílico é um bom exemplo),
- para proteger o ingrediente farmacêutico ativo dos fluidos gástricos ácidos que podem degradar o API, ou
- para permitir que um fármaco específico de um local libere o API a um pH específico associado a uma parte do trato intestinal, onde o API dissolvido pode proporcionar um efeito local na parede intestinal.

Independentemente do motivo, o capítulo de dissolução da USP <711> descreve os dois principais métodos para avaliar a dissolução de produtos de liberação lenta: Método A, que é um método de adição de meio, e Método B, que é um método de troca de meio. Cada um tem vantagens e desvantagens. Para esta discussão, vamos nos concentrar no processo Método A - Adição de meio.

A técnica do método de adição é talvez a mais fácil dos dois métodos. Porque a dose é introduzida como normalmente é necessário para produtos de liberação imediata, uma amostra é retirada no final do período gástrico, o meio tamponado é adicionado, o pH é verificado e a execução continua até que os pontos de tempo restantes sejam retirados. Existem dois conjuntos de critérios de aceitação que são aplicados; um para o estágio ácido e um para o estágio do tampão. O estágio ácido deve demonstrar uma liberação limitada do medicamento na região gástrica. O estágio de tampão deve demonstrar que medicamento suficiente é liberado no meio tamponado, representando a área alvo do trato intestinal, e está disponível em quantidade suficiente para produzir o efeito terapêutico pretendido de acordo com os critérios de aceitação para cada estágio.

Pontos principais a serem considerados durante o teste de adição de meio de liberação lenta, Método A:

- **Introdução:** A dose deve ser introduzida em meios não rotativos para o método de pá. Essa é uma consideração especial se um início em estágios for usado para permitir que o analista tenha tempo suficiente para extrair e filtrar amostras e adicionar meio dentro da tolerância de tempo de 2%. É importante manter os requisitos para introdução da dose conforme descrito no capítulo de dissolução <711>. Tipicamente, os métodos de pá são utilizados para a maioria dos métodos com revestimento entérico porque o revestimento entérico para alguns produtos pode ser danificado pelo método de cesto rotativo devido à abrasão por contato com a superfície da tela.
- **Tempo:** O relógio nunca para e todos os tempos e ações de teste devem estar de acordo com a tolerância de tempo de  $\pm 2\%$ . Para testes manuais, pode ser mais fácil atender a esse critério dividindo o início em estágios para permitir que o analista tenha tempo suficiente para executar as etapas em itálico acima. A regra de 2% aplica-se não apenas para extrair uma amostra, mas também para filtrá-la. Em outras palavras, você não tem uma amostra até que ela seja filtrada, e isso vale para todos os pontos de tempo. Para métodos automatizados de análise, a amostra pode ser coletada e filtrada automaticamente, mas lembre-se de corrigir o volume para os demais pontos de tempo se o volume da amostra não for substituído.
- **Meio:** Somente meios pré-aquecidos são adicionados. Os métodos típicos de adição de meio começam com cerca de 750 mL de meio gástrico. Após a amostra gástrica ser retirada, é adicionado meio tamponado pré-aquecido a  $37,0 \pm 0,5$  °C a cada recipiente. O analista terá que garantir que o meio seja adicionado, o pH seja verificado e ajustado, se necessário, dentro de cinco minutos do ponto de tempo gástrico; o relógio nunca para. O método deve ser desenvolvido e validado para garantir que o pH adequado seja obtido após a adição do meio tamponado. Além disso, a temperatura do meio tamponado deve ser registrada para garantir que as condições do teste tenham sido mantidas.

A atenção a essas etapas e detalhes garantirá que o teste de liberação lenta para produtos com revestimento entérico seja realizado conforme pretendido com o capítulo de dissolução <711> da USP para o Método A, método de adição de meio.

## Perguntas que vocês fizeram

- P.** Eu tenho um problema com um produto de cápsula que contém grãos que flutuam. Infelizmente, alguns dos grãos flutuam para fora do orifício no cesto do aparato de dissolução 1 da USP. O que pode ser feito para eliminar esse problema?
- R.** O orifício no disco do eixo do cesto foi projetado para permitir que uma bolha de ar, que pode se formar na parte inferior do disco durante a imersão, escape através do orifício à medida que o conjunto é colocado na posição. Fora disso, não serve para nenhum outro propósito. Eu acredito que o primeiro lugar a olhar é se o meio para o método requer desaeração. Os gases dissolvidos podem às vezes formar-se em pequenos grãos como bolhas que podem tornar-se flutuantes.



Eixos de cesto com orifícios visíveis para acomodar bolhas de ar

Isto é provavelmente raro e se você está vendo a variabilidade deste problema devido à forma de dosagem você pode justificar uma ligeira modificação bloqueando o orifício no topo do disco do cesto. Eu me lembro de alguém que moveu o grampo sobre o orifício e outro feito sob medida e colocou um minúsculo "prego" de aço inoxidável no orifício. Também pode ser possível colocar temporariamente uma pequena bola de parafilme no orifício para evitar que as partículas saiam do cesto. O que quer que seja usado, ele precisa ser devidamente justificado, validado e refletido no método para que os analistas sejam consistentes na execução do teste. Qualquer modificação também deve ser removida imediatamente após o teste para restaurar o eixo do cesto em sua configuração compendial adequada com o orifício aberto. Para questões relacionadas a conformidade, é melhor consultar a USP diretamente.

- P.** Como posso determinar o nível apropriado de n-octanol ou antiespumante para usar no meu meio de dissolução de surfactante para o aparato de dissolução 3 da USP?
- R.** Alguns métodos podem exigir apenas uma única gota de simeticona (20 gotas equivalem a cerca de 1,0 mL, 1 gota equivale a cerca de 0,05 mL) para uso com baixos volumes de lauril sulfato de sódio, mas os níveis de surfactante, volume do meio e tipos de surfactante variam muito em métodos de dissolução. Assim como o nível de surfactantes deve ser justificado para atingir condições de submersão (três vezes a quantidade de volume na saturação da maior potência de dose), o nível de antiespumante também deve ser justificado para reduzir a formação de espuma.



Aparato BIO- DIS 3

Embora eu sugira simeticona ao invés de n-octanol, devido ao potencial aumento da solubilidade com um solvente orgânico, a quantidade de n-octanol deve ser justificada em relação à quantidade e ao tipo de surfactante usado em um volume específico do meio. Então, eu começaria com uma única gota e aumentaria, gota a gota, para determinar a quantidade de antiespumante necessária para reduzir a formação de espuma do surfactante necessário para o método de dissolução no aparato de dissolução 3 da USP.

Saiba mais:

**[www.agilent.com/lifesciences/dissolution](http://www.agilent.com/lifesciences/dissolution)**

Comunidade Agilent:

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

Registre-se para receber o Boletim informativo eletrônico trimestralmente por e-mail:

**<https://www.agilent.com/en/promotions/practical-solutions>**

Compras on-line:

**[www.agilent.com/chem/store](http://www.agilent.com/chem/store)**

Entre em contato com os químicos de dissolução da Agilent:

**[dissolution.hotline@agilent.com](mailto:dissolution.hotline@agilent.com)**

Brasil

**0800 7281405**

**[chem\\_vendas@agilent.com](mailto:chem_vendas@agilent.com)**

Europa

**[info\\_agilent@agilent.com](mailto:info_agilent@agilent.com)**

Índia

**[india-lsca\\_marketing@agilent.com](mailto:india-lsca_marketing@agilent.com)**

Ásia e Pacífico

**[inquiry\\_lsca@agilent.com](mailto:inquiry_lsca@agilent.com)**

Estas informações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio.

© Agilent Technologies, Inc. 2019  
Publicado nos EUA, 5 de abril de 2019  
5994-0734PTBR

