

Volume 20, Edição 2

Página 1

Precisa de flexibilidade
para suas necessidades
de dissolução mais
desafiadoras?

Página 4

Melhore suas investigações
não fazendo alterações

Página 5

Onde você aprendeu
sobre dissolução?

Página 7

Perguntas que vocês fizeram

Precisa de flexibilidade para suas necessidades de dissolução mais desafiadoras?

Karen Krauel-Göllner, Gerente de produtos, Dissolução

Embora o aparato de dissolução tradicional de cesto e pá (Aparato 1 e 2 da USP) ofereça uma maneira conveniente de avaliar a maioria das formulações orais de medicamentos, você enfrenta problemas rapidamente quando suas formas de dosagem se tornam mais desafiadoras em termos de solubilidade, duração do teste de dissolução, flexibilidade do suporte para sua formulação e o uso de solventes. Além disso, as múltiplas alterações de pH durante o teste, juntamente com as mudanças nas taxas de agitação durante o teste *in vitro*, são muito complicadas, se não impossíveis.

O Aparato de dissolução 3 da USP com cilindro alternativo, também conhecido como BIO-DIS, é excelente para o desenvolvimento de produtos de liberação controlada, pois pode expor rápida e facilmente produtos a condições mecânicas e físico-químicas que podem influenciar a liberação dos produtos no trato gastrointestinal.

O BIO-DIS Extended Release Tester foi projetado para testar as taxas de dissolução de produtos de liberação prolongada ou qualquer forma de dosagem que exija perfil de liberação em vários níveis de pH. A capacidade de transferir o produto de um pH para outro o torna um excelente candidato para produtos de liberação lenta e modificada.

O Aparato 3 permite que a forma de dosagem seja colocada dentro de um tubo interno que é mergulhado em um recipiente externo em velocidades variadas em até seis meios diferentes, simulando as alterações de pH às quais um produto ingerido por via oral seria exposto no trato gastrointestinal (consulte a Figura 1). Ao reter a forma de dosagem no tubo interno através do uso de telas na parte inferior (ou superior e inferior) do tubo interno, a ação de mistura vertical cria um ambiente em que a forma de dosagem flutua constantemente para cima e para baixo dentro do tubo interno.

Embora o Aparato 3 seja uma ótima opção para produtos com liberação lenta e modificada, os novos produtos combinatórios e de baixa dose podem se beneficiar muito do pequeno volume, agitação e versatilidade que o Aparato 7 modificado da USP oferece no Agilent 400-DS.

A configuração padrão do Aparato 7 (veja a Figura 2) já oferece a opção de volumes menores, por exemplo 50 mL, bem como a capacidade de alterar o pH durante a corrida movendo por até seis linhas. O Aparato 7 padrão ainda é um sistema aberto, no entanto, a evaporação pode se tornar um desafio para testes de dissolução prolongados.

Por isso, a Agilent desenvolveu o Agilent 400-DS (consulte a Figura 3), uma versão modificada, mas não totalmente comparável, do Aparato 7. Inicialmente, ele foi desenvolvido para testes de stents farmacológicos sob condições aceleradas. O 400-DS tem sido utilizado para testar uma grande variedade de outros produtos que exigem volumes ultrabaixos na faixa de 5 a 10 mL, com controle absoluto sobre as perdas evaporativas e garantia da integridade analítica da amostra.

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 utilizado seja maior que o tamanho da cela. 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.



Figura 1: BIO-DIS e tubo interno



Figura 2: Aparato 7 padrão



Figura 3: 400-DS

Embora o capítulo <724> da USP indique vários suportes para várias formas de dosagem, ao longo dos anos houve uma necessidade de desenvolver suportes modificados para acomodar novas formas de dosagem. Esses medicamentos podem exigir exposições, orientações e taxas de agitação diferentes na presença de volumes específicos de meio de dissolução para fornecer a liberação do medicamento em um processo o mais biorelevante possível.

Incentivamos os clientes com novas formas de dosagem que requerem volumes menores do meio a entrar em contato conosco. A Agilent já oferece uma grande variedade de suportes e, muitas vezes, um design existente pode ser utilizado.

As figuras 4 e 5 mostram alguns de nossos suportes para o 400-DS. A variedade para as diferentes formulações sendo executadas no 400-DS é multifacetada.

O suporte para stent é a escolha óbvia para os stents farmacológicos, assim como os suportes para marca-passo (chumbo).

Porém, o suporte para stent já foi utilizado com bolsas de diálise (referência 1). O suporte para lente de contato (veja F na Figura 5) é muito versátil para pequenos emplastros, que envolvem o centro e são fixados no lugar com a cesta externa. Também usamos esse suporte com sucesso para uma eletrofiação de lã em uma demonstração de clientes.

O teste de micropartículas pode ser feito na cesta em PEEK (veja A na Figura 5) ou no cesto "Mesh" (veja E na Figura 5), obviamente dependendo do tamanho da partícula. Os mesmos suportes também são usados pelos nossos clientes para implantes, segmentos de anéis vaginais (referência 2) e formulações de gelificação.

Às vezes, é necessário personalizar os suportes, mas, no final das contas, você obtém a capacidade de trabalhar com um Aparato 7 compendial da USP:

- em pequenos volumes
- com a opção de mudar de meio facilmente com o uso de até cinco portas de meios
- a temperaturas aceleradas
- com quase nenhuma perda evaporativa
- com um amostrador automático integrado
- com 13 posições de amostra

Saiba mais sobre o 400-DS em www.agilent.com/chem/400-DS e/ou entre em contato com um representante local da Agilent.



Figura 4: Suportes para marca-passo (chumbo - esquerda) e para stents (direita)



Figura 5: (A) Cesta em PEEK, com "Mesh" no fundo, (B) Suporte "bed flat", (C) Suporte para "Stent" (5mL), (D) Cesta em PEEK pronta, (E) Cesta com "Mesh", (F) Suporte para lentes de contato, (G) Suporte para "Stent" (10mL), (H) Suporte para marca-passo (chumbo)

Referências:

1. Probst M, Schmidt M, Tietz K, Klein S, Weitschies W, Seidlitz A. In vitro dissolution testing of parenteral aqueous solutions and oily suspensions of paracetamol and prednisolone, *Int J Pharm*, 2017, 532 (1): 519-527; doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.09.052.
2. Externbrink A, Eggenreich K, Eder S, Mohr S, Nickisch K, Klein S. Development and evaluation of accelerated drug release testing methods for a matrix-type intravaginal ring. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 110: 1-12; doi: 10.1016/j.ejpb.2016.10.012.

Melhore suas investigações não fazendo alterações

Dan Spisak, Gerente de produtos, Dissolução

Determinar a causa principal das falhas de dissolução pode ser uma tarefa árdua com muitas variáveis a serem consideradas. Da instrumentação física até a técnica do analista e a própria forma de dosagem, qualquer forma de eliminar fontes de erro ou melhorar a rastreabilidade pode ajudar a determinar o que pode ter dado errado.

Um processo fácil de implementar envolve os acessórios para dissolução. Seu laboratório pode solucionar problemas específicos de acessórios através do rastreamento e manutenção em recipientes, eixos da pá ou do cesto, cestos individuais e muito mais.

Todos os aparelhos de dissolução Agilent 708-DS agora incluem um cartão prático que pode ser afixado ao instrumento. Este cartão exibe os números de série dos acessórios relevantes e sua posição para que, após a limpeza, o usuário possa recolocá-los no mesmo local. Isso permite a rastreabilidade para fins de investigação e elimina a variável que existe se os acessórios forem usados de forma intercambiável.

Position	Vessel	Paddle	Basket shaft	Basket	Receptor shaft
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

Questions? Contact the Agilent dissolution team for:

Method development assistance, regulatory guidance, and instrument-related support.

Email: dissolution.hotline@agilent.com

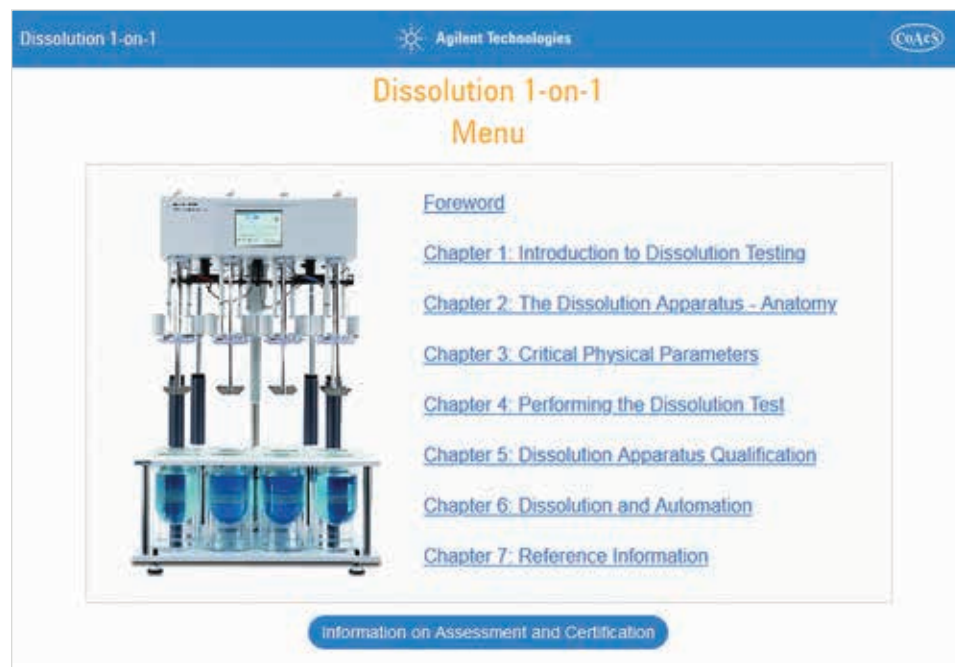
Web: dissolution.chem.agilent.com

O cartão também exibe informações de contato do canal de comunicação direta para dissolução da Agilent (dissolution.hotline@agilent.com) e o Dissolution Exchange (dissolution.chem.agilent.com), onde há assistência e recursos de aplicações prontos para dar suporte ao seu laboratório acerca de qualquer assunto relacionado à dissolução. Certifique-se de procurar esse complemento em qualquer 708-DS novo ou entre em contato com seu representante Agilent para instalar em qualquer aparato de dissolução existente.

Onde você aprendeu sobre dissolução?

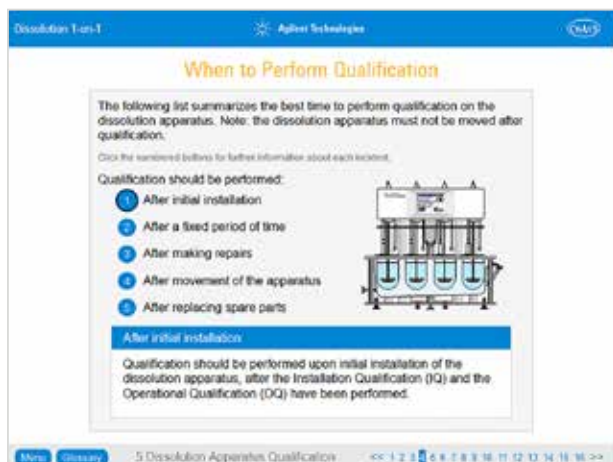
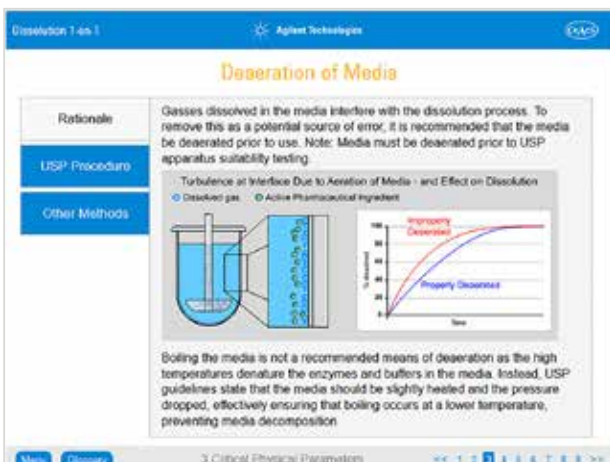
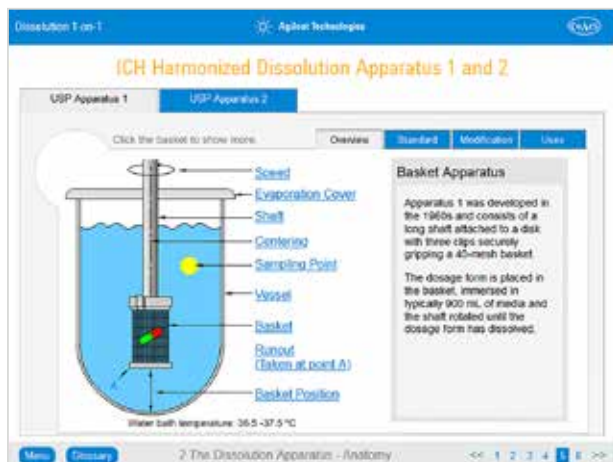
Allan Little, Diretor de marketing, Dissolução

É provável que seu primeiro contato com a dissolução tenha ocorrido em um treinamento no trabalho. A nível universitário, a dissolução não é extensivamente abordada e a maioria dos analistas aprende a técnica de outro colega. A Agilent fornece treinamento de dissolução desde os dias de VanKel. Acreditamos que não basta fornecer o equipamento de dissolução, mas também garantir que todos saibam usá-lo adequadamente. Começamos oferecendo um seminário e um workshop de dois dias sobre os Fundamentos da dissolução. Essa foi (e ainda é) uma maneira popular de ensinar os aspectos teóricos e práticos da dissolução. No entanto, a disponibilidade de tempo era limitada nos cursos presenciais, por isso também oferecemos um programa de ensino online: Dissolução 1 a 1. O curso consiste em sete capítulos:



Embora exista uma breve visão geral da história da dissolução e da teoria por trás dela, a maior parte do curso foi projetada para construir a base do conhecimento prático para analistas de dissolução. Cada capítulo identifica os objetivos e os pré-requisitos recomendados para maximizar a transferência de conhecimento. O curso foi projetado para ser interativo. À medida que o cursor é movido pela tela, vários tópicos de interesse são revelados.

Essas capturas de tela são uma amostra do material do curso.



O curso em si é gratuito. Basta se registrar e acessar o material do curso.

Um teste de proficiência também está disponível, embora haja uma taxa por esse serviço. Os gerentes podem registrar seus funcionários e receber notificações quando tiverem dominado o material com sucesso. Estão disponíveis descontos para grandes empresas que desejam gerenciar o treinamento em toda a organização.

Para saber mais sobre o teste de dissolução 1 a 1, visite dissolution.chem.agilent.com/learn/dissolution-1on-1/ e <http://www.coacssoftware.com/dissolution2/>

Perguntas que vocês fizeram

Q. Tenho uma pergunta referente à Dissolução intrínseca aparente com o método de Disco rotativo do capítulo <1087> da USP. O diagrama mostra uma vedação de borracha entre o eixo/suporte e o disco. Qual é o objetivo da vedação? Manter o meio fora do suporte e do disco?

A. Sim, correto. A vedação é uma vedação de neoprene que precisa estar no topo do disco para que, ao ser fixada ao eixo/suporte, forneça uma vedação para impedir que o meio entre no interior do suporte e seja absorvido pelo perfurador (que também deve ser mantido no lugar durante o teste). Também é necessário evitar molhar a junção por cima, o que pode comprometer os resultados do teste. Em segundo lugar, isso impede que o meio chegue ao perfurador, que é de aço temperado e pode facilmente enferrujar devido a componentes ácidos do meio e dificultar a retirada do disco. Após o uso, o perfurador deve ser bem lavado, seco e levemente lubrificado para armazenamento entre os usos.

Q. Tenho um método Enhancer Cell descrito no USP <1724> Medicamentos semissólidos - Testes de Desempenho, Immersion cell, Modelo A. Avaliei o anel de retenção, que parece ser maior que a área de superfície de 4,0 cm² necessária. Por que ele não está de acordo com a USP?

A. A área de liberação é, na verdade, controlada pelo diâmetro interno (DI) da arruela, não pelo DI do corpo da Enhancer cell (reservatório) ou do anel de retenção. Existem três tamanhos de arruelas para representar 0,5 cm², 2,0 cm², e 4,0 cm², e todas elas são usadas com o mesmo corpo de cela e anel de retenção.



Saiba mais:

www.agilent.com/lifesciences/dissolution

Comunidade Agilent:

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

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

<http://explore.agilent.com/practical-solutions>

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. 2020
Publicado nos EUA, 1 de janeiro de 2020
5994-1579PTBR
DE.4025925926

