

Consulta Pública 1.182, Método Geral

5.1.5 Teste de Dissolução



Webinar ANVISA, 11/09/2023, Eduardo de Jesus Oliveira (CTT-MG)

Revisão do Método Geral 5.1.5 Teste de Dissolução – Demanda Inicial e Motivação

- Harmonização do texto da FBVI com texto do Pharmacopeial Discussion Group (PDG): Uma das primeiras demandas do CTT-MG atual.
- A primeira parte da demanda envolveu levantar todos os pontos do texto não harmonizados para informar ao PDG.
- Comparação do texto da FBVI com a USP, EurPharm e JP.
- O método passou por uma revisão completa, inclusive alterando a estrutura dos tópicos para refletir aquela do texto PDG.
- Decidiu-se utilizar losangos para marcar trechos do texto fora da harmonização (Ex: possibilidade de uso de enzimas no meio de dissolução de cápsulas)

Revisão do Método Geral 5.1.5 Teste de Dissolução – Principais Pontos Identificados

- Os principais pontos identificados e que demandaram revisão foram:
 - Escopo do método: a FBVI estabelece que o método 5.1.5 pode ser aplicável a outras formas farmacêuticas enquanto o texto PDG restringe o escopo a formas farmacêuticas sólidas de uso oral.
 - Estrutura do texto: A organização do texto da FBVI não era compatível com aquela do texto PDG.
 - Algumas especificações e tolerâncias estabelecidas para os aparelhos no texto PDG estavam ausentes no texto da FBVI ou em desacordo com o texto PDG.
 - Aparelho 4 (Célula de fluxo) e procedimento relacionado, não estavam presentes no texto da FBVI.
 - O texto relativo aos critérios de aceitação para formas farmacêuticas de liberação prolongada precisava de revisão para torná-lo mais claro.

Revisão do Método Geral 5.1.5 Teste de Dissolução – Escopo

- **Texto original:**

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. Esse teste é usado para demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos, cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido.

- **Texto PDG:**

This test is provided to determine compliance with the dissolution requirements for solid dosage forms administered orally. In this chapter, a dosage unit is defined as 1 tablet or 1 capsule or the amount specified.

- **Texto em Consulta Pública:**

♦ O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo que é liberada no meio de dissolução.♦ O teste é usado para demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento de formas farmacêuticas sólidas de administração oral ♦e outros casos em que o teste seja requerido.♦ Neste método, uma unidade de teste é definida como 1 comprimido, 1 cápsula ou a quantidade especificada do produto em análise.

Revisão do Método Geral 5.1.5 Teste de Dissolução – Estrutura do Texto

- Texto PDG/ Proposta em Consulta Pública:
 - Escopo
 - Descrição do Aparelho 1*
 - Descrição do Aparelho 2*
 - Descrição do Aparelho 3
 - Descrição do Aparelho 4
 - Adequabilidade do aparato de dissolução
 - Procedimento para aparelhos 1 e 2
 - Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata (Procedimento, Meio de Dissolução e Tempo), Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada (Procedimento, Meio de Dissolução e Tempo), Formas Farmacêuticas de Liberação Retardada (Procedimento (Método A e B) e Tempo)
 - Procedimento para aparelho 3
 - Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata (Procedimento, Meio de Dissolução e Tempo), Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada (Procedimento, Meio de Dissolução e Tempo), Formas Farmacêuticas de Liberação Retardada (Procedimento e Tempo)
 - Procedimento para aparelho 4
 - Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata (Procedimento, Meio de Dissolução e Tempo), Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada (Procedimento, Meio de Dissolução e Tempo), Formas Farmacêuticas de Liberação Retardada (Procedimento e Tempo)
 - Interpretação
 - Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata
 - Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada
 - Formas Farmacêuticas de Liberação Retardada
- FB VI
 - Escopo
 - Descrição dos Aparelhos 1 e 2
 - Método 1 Cestas
 - Método 2 Pás
 - Descrição do Aparelho 3
 - Meio de Dissolução
 - Tempo de Dissolução
 - Procedimento Geral Para os Métodos 1 e 2 incluindo dissol. cápsulas
 - Procedimento para Formas Farmacêuticas de Liberação Retardada
 - Método A
 - Método B
 - Procedimento para o Método 3
 - Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata
 - Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada
 - Formas Farmacêuticas de Liberação Retardada
 - Critérios de aceitação para Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata
 - Critérios de aceitação para Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada
 - Critérios de aceitação para Formas Farmacêuticas de Liberação Retardada

*Na proposta em Consulta Pública há um único tópico para os Aparelhos 1 e 2, subdividido em Aparelho 1 – Cesta e Aparelho 2 - Pás

Revisão do Método Geral 5.1.5 Teste de Dissolução – Especificações e Tolerâncias Modificadas ou Incluídas

Seção do Texto	Texto Original	Texto atualizado
Aparelhagem para os Métodos 1 e 2	<p>(2) Hastes em aço inoxidável para prover agitação do meio, que podem apresentar sob duas formas: cestas (Método 1) ou pás (Método 2) (Figuras 1 e 2). A haste deve ser centralizada de tal forma que, ao ser acionada, <u>seu eixo de rotação não se afaste mais de 2 mm</u> em relação ao eixo vertical do recipiente contendo o meio de dissolução.</p> <p><u>De preferência</u>, o aparelho deve possibilitar a visualização das amostras e dos agitadores durante o teste.</p>	<p>(2) Hastes em <u>aço inoxidável tipo 316 ou equivalente</u> para prover agitação do meio, que podem se apresentar sob duas formas: cestas (Método 1) ou pás (Método 2) (Figuras 1 e 2). A haste deve ser centralizada de tal forma que, ao ser acionada, <u>seu eixo de rotação não se afaste mais de 1 mm</u> em relação ao eixo vertical do recipiente contendo o meio de dissolução.</p> <p><u>Deve ser possível</u>, no aparelho, a visualização das amostras e dos agitadores durante o teste. ♦ O uso de cubas de vidro âmbar pode ser necessário em caso da materiais fotossensíveis. ♦</p>
Método 1 - Cesta	<p>Quando especificado na monografia, utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável, em cuja extremidade se adapta uma cesta do mesmo material (Figura 1). A tela padrão utilizada na confecção da cesta possui diâmetro de fio de 0,25 mm e abertura de malha quadrada de $(0,40 \pm 0,04)$ mm (mesh 40), salvo especificação em contrário na monografia individual.</p>	<p>Os componentes do eixo e cesto do elemento agitador são fabricados em aço inoxidável tipo 316 ou equivalente. <u>A cesta pode também possuir revestimento de ouro com espessura de 2,5 µm</u>. A tela padrão utilizada na confecção da cesta possui diâmetro de fio de 0,22 a 0,31 mm e abertura de malha quadrada de $(0,40 \pm 0,04)$ mm (mesh 40), salvo especificação em contrário na monografia individual.</p>
Método 2 - Pás	<p>Quando especificado na monografia, utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável</p>	<p>Quando especificado na monografia, utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável <u>tipo 316 ou equivalente</u></p>
Método 2 - Pás	<p>Ausente</p>	<p>O eixo da haste é posicionado de forma que não esteja a mais de 2 mm do eixo vertical da cuba.</p>
Método 2 - Pás	<p>Ausente</p>	<p>Um modelo de aparelho 2 com duas partes acopláveis pode ser utilizado, desde que seja comprovado que se mantenham firmemente unidas durante o teste</p>
Método 2 - Pás	<p>Ausente (sinkers de tipos diversos)</p>	<p>Podem ser utilizados diferentes dispositivos desde que seja comprovado que estes não interferem na hidrodinâmica do teste.</p>

Revisão do Método Geral 5.1.5 Teste de Dissolução – Especificações e Tolerâncias Modificadas ou Incluídas

Seção do Texto	Texto Original	Texto atualizado
Método 3 – Cilindros alternantes	O aparelho de dissolução para o Método 3 consiste de uma série de frascos cilíndricos de fundo plano; uma série de cilindros de vidro com sistema de fecho de material inerte (aço inoxidável ou outro material adequado)	O aparelho de dissolução para o Método 3 consiste um conjunto de frascos de vidro em forma cilíndrica de fundo plano; uma série de cilindros de vidro com sistema de fecho de material inerte (<u>aço inoxidável 316</u> ou equivalente ou outro material adequado)
Método 3 – Cilindros alternantes	<u>Preferencialmente, o aparelho deve possibilitar a visualização dos cilindros e das amostras em análise em seu interior</u>	<u>O aparelho deve possibilitar a visualização dos cilindros e das amostras em análise em seu interior.</u>
Adequabilidade do Aparelho de Dissolução	Ausente	A determinação da adequabilidade do aparelho de dissolução para realizar os ensaios deve incluir a sua conformidade às dimensões e tolerâncias descritas acima. Adicionalmente, parâmetros críticos a serem avaliados periodicamente incluem o volume e temperatura do meio de dissolução, a velocidade de rotação (para os Aparelhos 1 e 2), a velocidade do movimento vertical de imersão (Aparelho 3) e, o fluxo do meio de dissolução (Aparelho 4).
Procedimentos para os métodos 1 e 2, Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata, Tempo	Ausente	O teste pode ser concluído em um tempo menor caso a especificação para quantidade mínima dissolvida for atingida.
Procedimentos para os métodos	Ausente	Especificações de tolerância para medida do volume de meio ($\pm 1\%$) e para os tempos de coleta de amostras ($\pm 2\%$)

Revisão do Método Geral 5.1.5 Teste de Dissolução – Alterações no texto dos critérios de aceitação para maior clareza

Seção do Texto	Texto Original	Texto atualizado
Tabela 2 – Critérios de aceitação para Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada, Estágios L2 e L3	<p>A média de 12 unidades ($L_1 + L_2$) se insere no intervalo estabelecido (Q_1 e Q_2) para cada determinado tempo e não é inferior ao Q do último tempo.</p> <p>Nenhuma unidade individual apresenta resultado que supera os limites de Q_1 e Q_2 em 10% da quantidade declarada, <u>para cada determinado tempo, e nenhum resultado individual fornece valor inferior ao Q do último tempo que supera em 10% a quantidade declarada.</u></p>	<p>A média de 12 unidades ($L_1 + L_2$) se insere no intervalo estabelecido (Q_1 e Q_2) para cada tempo determinado e não é inferior ao Q do último tempo. Nenhuma unidade individual apresenta resultado que supera os limites de Q_1 e Q_2 em 10% da quantidade declarada, <u>para cada tempo determinado, e nenhum resultado individual fornece valor inferior ao Q (do último tempo) – 10%</u>.</p>

Revisão do Método Geral 5.1.5 Teste de Dissolução – Outras modificações

- Todas as Figuras dos aparelhos foram refeitas e dimensões foram conferidas com o texto PDG.
- Acrescentado aparelho e procedimento para a célula de fluxo (célula grande e célula pequena).



FARMACOPEIA

Revisão do Método Geral 5.1.5 Teste de Dissolução – Trechos não harmonizados com PDG entre losangos

Seção do Texto	
Escopo	♦ O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo que é liberada no meio de dissolução.♦
Escopo	♦ e outros casos em que o teste seja requerido.♦
Aparelhagem para os Métodos 1 e 2	♦ de 280 a 300 mm de altura e de 98 a 106 mm de diâmetro interno, para uma capacidade nominal de dois litros; e, de 280 a 300 mm de altura e de 145 a 155 mm de diâmetro interno, para uma capacidade nominal de quatro litros.♦
Aparelhagem para os Métodos 1 e 2	♦ O uso de cubas de vidro âmbar pode ser necessário em caso de materiais fotossensíveis. ♦
Procedimento Geral para os Métodos 1 e 2, Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata, Tempo de Dissolução	♦, empregando filtros acoplados ao sistema de amostragem. No caso de mais de um tempo de coleta, é necessário ajuste no cálculo da quantidade de fármaco dissolvido levando em consideração a amostra retirada.♦
Procedimento Geral para os Métodos 1 e 2, Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata	♦ <i>Dissolução de cápsulas:</i> caso se obtenha resultado insatisfatório, repetir o teste da seguinte forma: quando o meio de dissolução for água ou tampão com pH inferior a 6,8, utilizar o mesmo meio de dissolução especificado com adição de pepsina purificada com atividade de, no máximo, 750 000 unidades/1000 mL. Para meio de dissolução com pH igual ou superior a 6,8, adicionar pancreatina com atividade de, no máximo, 1750 unidades de protease/1000 mL.♦
Procedimentos para o Método 3, Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada	♦ Os tempos são expressos em horas e normalmente são indicados pelo menos três intervalos de tempo. ♦

Revisão do Método Geral 5.1.5 Teste de Dissolução

- A consulta pública 1182 aceita contribuições até 20 de Setembro.
- Membros do CTT-MG que participaram da revisão enquanto subgrupo:
 - Dra Eunice Mayumi Suenaga (UNIFESP) e Profa Dra Jacqueline de Souza (UFOP).
- Muito obrigado!