

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



FARMACOPEIA

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 de materiais fotossensíveis. ♦</p>
Método 1 - Cesta	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.	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. 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.</u>
Método 2 - Pás	Quando especificado na monografia, utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável	Quando especificado na monografia, utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável <u>tipo 316 ou equivalente</u>
Método 2 - Pás	Ausente	O eixo da haste é posicionado de forma que não esteja a mais de 2 mm do eixo vertical da cuba.
Método 2 - Pás	Ausente	Um modelo de aparelho 2 com duas partes acopláveis pode ser utilizado, desde que seja comprovado que se mantenham firmemente unidas durante o teste
Método 2 - Pás	Ausente (sinkers de tipos diversos)	Podem ser utilizados diferentes dispositivos desde que seja comprovado que estes não interferem na hidrodinâmica do teste.

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</u> a visualização dos cilindros e das amostras em análise em seu interior	<u>O aparelho deve possibilitar</u> a visualização dos cilindros e das amostras em análise em seu interior.
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 (L1 + L2) se insere no intervalo estabelecido (Q1 e Q2) 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 Q1 e Q2 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 (L1 + L2) se insere no intervalo estabelecido (Q1 e Q2) para cada tempo determinado e não é inferior ao Q do último tempo. Nenhuma unidade individual apresenta resultado que supera os limites de Q1 e Q2 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).



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

FARMACODEIA

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!