



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

CONTROLLO DI QUALITA' SECONDO PH.EUR. E ESEMPI DI SAGGI

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

11/03/2025



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

OGGETTI FORMATIVI

Nell'ambito del CQ del farmaco industriale, lo studente deve essere in grado di:

- Consultare in modo autonomo la Farmacopea Europea Eur.Ph. (XI ed.) nella sezione «*Pharmaceutical Technical Procedures*»
- Consultare in modo autonomo la Farmacopea Europea Eur.Ph. (XI ed.) nella sezione «*Pharmaceutical Dosage Forms*»
- Descrivere e saper applicare nella pratica saggi rilevanti per le materie primarie in polvere (e.g., distribuzione dimensionale delle particelle tramite setaccio (2.9.38) e saggio per la scorrevolezza (2.9.36))
- Descrivere nei dettagli e saper applicare nella pratica il saggio 2.9.1 disintegrazione di compresse e capsule
- Descrivere nei dettagli e saper applicare nella pratica il saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide (2.9.3)



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

FARMACOPEA EUROPEA (XI ED.)



Aggiornata
Luglio
2024

CAP.		PP.
1	GENERAL NOTICE	3
2	METHODS OF ANALYSIS	17
3	MATERIALS FOR CONTAINERS	449
4	REAGENTS	5379
5	GENERAL TEXT	649
6	GENERAL MONOGRAPHS	919
7	DOSAGE FORMS	965
8	VACCINES	1013
9	IMMUNOSERA	1233
10	RADIOPHARMACEUTICALS	5099
11	SUTURES	1339
12	HERBAL DRUGS (<i>farmaci di origine vegetale</i>)	1357
13	HOMEOPATHIC PREPARATIONS	1787
14-17	MONOGRAPHS	1853-6048

3

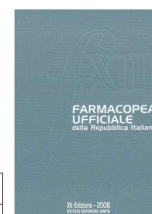
Index Ph. Eur. p. 6047 https://ph.eur.edqm.eu/app/11-5/content/default/index_1.pdf

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

FARMACOPEA ITALIANA (XII ED.)



CAP.		PP.
1	PRESCRIZIONI GENERALI	3
2	METODI DI ANALISI	19
3	MATERIALI PER FABBRICAZIONE DI CONTENITORI	305
4	REATTIVI	519
5	ARGOMENTI GENERALI	525
	Monografie generali	825
6	Forme farmaceutiche	883
	Materie prime	943
	Preparazioni farmaceutiche specifiche	1015
	Preparazioni omeopatiche	1327
	TABELLE	1341
	NBP IN FARMACIA	1415
	NBP RADIOFARMI PER FARMACIA NUCLEARE	1427
	DECRETO DI RECEPIMENTO Ph.Eur VI ed.	1440
	CONTENUTO PH.EUR. VI ed. E INDICE DELLE MONOGRAFIE	1441

4

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

CAP 2. METHODS OF ANALYSIS

CAP. 2	
2.1	APPARATUS
2.2	PHYSICAL AND PHYSICOCHEMICAL METHODS
2.3	IDENTIFICATION
2.4	LIMIT TESTS
2.5	ASSAYS
2.6	BIOLOGICAL TESTS
2.7	BIOLOGICAL ASSAYS
2.8	METHODS IN PHARMACOGNOSY
2.9	PHARMACEUTICAL TECHNICAL PROCEDURES

Il capitolo più importante per il controllo di qualità delle forme farmaceutiche è il cap. 2.9
SAGGI E PROCEDIMENTI TECNOLOGICI («*Pharmaceutical technical procedures*»)



(Eur.Ph., pp. 345)

(FUI, pp. 339)

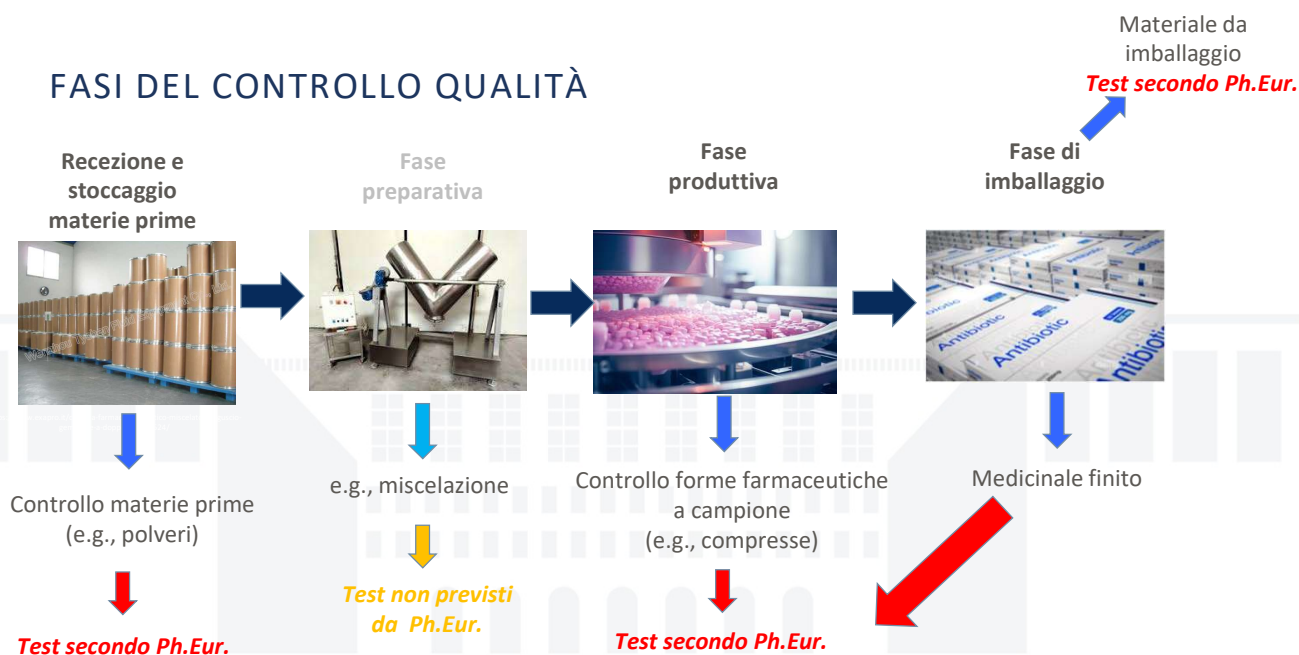


5



Copyright © Maximiliano Pio di Cagno - UniTs

FASI DEL CONTROLLO QUALITÀ



6



Copyright © Maximiliano Pio di Cagno - UniTs

SAGGI SULLE MATERIE PRIME

• Polveri solide

• Liquidi

• Semisolidi



<https://www.amazon.it/AIESHC2HAE-Bidistillata-clinico-industriale-tarica/dp/B099K5ZW38>



<http://it.fengchengroup.net/>



<https://www.ebay.it/>



7

SAGGI PER POLVERI AD USO FORMULATIVO

	TEST	
ANALISI DIMENSIONALE POLVERI E MORFOLOGIA	2.9.31	DIFFRAZIONE DELLA LUCE
	2.9.35	FINEZZA DELLE POLVERI (SETACCIO)
	2.9.37	MICROSCOPIA OTTICA
	2.9.38	STIMA MEDIANTE SETACCIO ANALITICO
ANALISI FLUIDITÀ POLVERI	2.9.34	DENSITÀ DELLE POLVERI
	2.9.36	SCORRIMENTO DELLE POLVERI

Saggi di verifica interna per la prevenzione di base
(Sistema di controllo della qualità, GMP, Ed-Vol. 4)

Riducono il rischio di avere un prodotto finale fallace
che non rispetchi i requisiti minimi per l'immissione in
commercio

Limiti di accettabilità definiti
internamente all'azienda
(GMP-SOP)

1. Angolo di riposo
2. Indice di comprimibilità Hausner
3. Cella di taglio/scorrimento («shear cell»)

Densità d'insieme e
di compattazione

8

SAGGI PER ANALISI DIMENSIONALE POLVERI: ESEMPIO

BASF CORPORATION



Certificate of Analysis

Customer:	Product Number	51224063
	Product Name	Naupfen Sodium Dihydrate 50KG
	Vehicle	Flare drums
Attention:	Batch/Lot	
FAX:	Manuf. Date	May-17-2019
Cust Prod:	Shipped Date	
Cust Prod Name:	Shipped Quantity	
Cust P.O. Line:	Order Number	
	Delivery Note	

Characteristic	Result	UOM	Specification	
			Minimum	Maximum
Description - white to off white powder	Conforms			
Infrared Spectrum	Conforms			
Identification for Sodium	Conforms			
pH @ 20°C	9.8	%	8.0	10.0
Heavy Metals	<0.001	%		0.001
Residual Solvents - Hexane	54	ppm		200
Sodium Naupfen content by HPLC	98.4	%	98.0	102.0
Water	13.6	%	12.0	14.5
Median Particle Size	77	µm	50	125
Ph Eur Imp A - Imp O	0.01	%		0.05
Ph Eur Impurity I	0.00	%		0.10
Ph Eur Impurity N	0.01	%		0.15
Unspecified Impurities, max. 0.05% each	0.01	%		0.05
Total Impurities	0.03	%		0.20
Retest Date	-		May-17-2024	

Comments:
Manufacturing Site Address: Highway 77 South, Bishop, TX 78343 USA
Manufacturing Site Telephone: 361-584-6603



Verifica che le specifiche riportate dalla ditta
corrispondano al vero e siano conformi con le necessità
produttive seguenti

9



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

STRUTTURA GENERALE SAGGIO: E.G., SETACCIO ANALITICO (2.9.38)

TITOLO



2.9.38. PARTICLE-SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVING⁽¹⁾

Descrizione generale
del saggio



Sieving is one of the oldest methods of classifying powders and granules by particle-size distribution. When using a woven sieve cloth, the sieving will essentially sort the particles by their intermediate size dimension (i.e. breadth or width). Mechanical sieving is most suitable where the majority of the particles are larger than about 75 µm. For smaller particles, their light weight provides insufficient force during sieving to overcome the surface forces of cohesion and adhesion that cause the particles to stick to each other and to the sieve, and thus cause particles that would be expected to pass through the sieve to be retained. For such materials other means of agitation such as air-jet sieving or sonic-sifter sieving may be more appropriate. Nevertheless, sieving can sometimes be used for some powders or granules having median particle sizes smaller than 75 µm where the method can be validated. In pharmaceutical terms, sieving is usually the method of choice for classification of the coarser grades of single powders or granules. It is a particularly attractive method in that powders and granules are classified only on the basis of particle size, and in most cases the analysis can be carried out in the dry state.

10



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

STRUTTURA GENERALE SAGGIO (E.G. 2.9.38)

Principi generali del saggio

...sieves and test sieves to
liquids, suspended granules,
powders, powders for eye
drops and powders for eye
tablets.

* When the average mass is not more than 40 mg, the test for
uniformity of content of single-dose preparations (2.9.6) is performed
instead of the test for uniformity of mass.

(1) This chapter has undergone pharmacopoeial harmonisation. See chapter 5.8. Pharmacopoeial harmonisation.

General Notices (1) apply to all monographs and other texts

4523

2.9.38. Particle-size distribution estimation by analytical sieving

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 11.1

standardised period of agitation, and then the mass of material
retained on each sieve is accurately determined. The test gives
the mass percentage of powder in each sieve size range.

This sieving process for estimating the particle-size
distribution of a single pharmaceutical powder is generally
intended for use where at least 80 per cent of the particles are
larger than 75 µm. The size parameter involved in determining
particle-size distribution by analytical sieving is the length of
the side of the minimum square aperture through which the
particle will pass.

ISO Nominal Aperture Principal sieves	Supplementary sieves		US Sieve No.	Recom- mended USP Sieves (µm)	European Sieve No.	Japanese Sieve No.
	R 20/3	R 20	R 40/3			
800 µm						
710 µm		710 µm	25	710	710	22
630 µm						
		600 µm	30			20

Raccomandazione
(polveri per cui l'80%
delle particelle ha una
dimensione superiore
ai 75 µm)



11

STRUTTURA GENERALE SAGGIO

Descrizione dell'apparecchiatura da utilizzare

TEST SIEVES

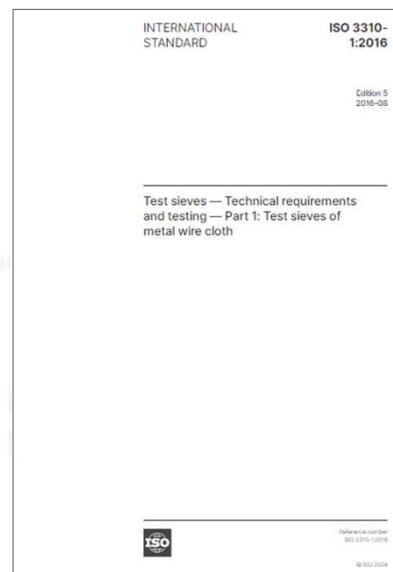
Test sieves suitable for pharmacopoeial tests conform to the
specifications of the current edition of **ISO 3310-1: Test sieves
- Technical requirements and testing - Part 1: Test sieves of
metal wire cloth. Unless otherwise specified in the individual
monograph, use those ISO sieves listed in Table 2.9.38.-1 in
compliance with region-specific recommendations.**



Organizzazione internazionale per la normazione
("International Organization for Standardization")

ISO non è un acronimo ma indica ISO che dal gr. «ἴσος» significa uguale

12



SETACCIO ANALITICO (2.9.38)



https://www.geiss.com/setacciore-automatico-filtra-f-i-150-200/



https://usatolaboratorio.it/product/controls-setacco-200mm/

Table 2.9.38.-1.													
ISO Nominal Aperture			US Sieve No.	Recom- mended USP Sieves (µm)	European Sieve No.	Japanese SieveNo.	ISO Nominal Aperture			US Sieve No.	Recom- mended USP Sieves (µm)	European Sieve No.	Japanese SieveNo.
Principal sizes	Supplementary sizes						Principal sizes	Supplementary sizes					
R 20/3	R 20	R 40/3					R 20/3	R 20	R 40/3				
11.20 mm	11.20 mm	11.20 mm				11 200		800 µm					
	10.00 mm						710 µm	710 µm	710 µm	25	710	710	22
	9.50 mm							630 µm					
	9.00 mm								600 µm	30			26
8.00 mm	8.00 mm	8.00 mm						560 µm					
	7.10 mm						500 µm	500 µm	500 µm	35	500	500	30
	6.70 mm							450 µm					
	6.30 mm								425 µm	40			36
5.60 mm	5.60 mm	5.60 mm			5600	3.5		400 µm					
	5.00 mm						355 µm	355 µm	355 µm	45	355	355	42
	4.75 mm					4		315 µm					
	4.50 mm								300 µm	50			50
4.00 mm	4.00 mm	4.00 mm	5	4000	4000	4.7		280 µm					
	3.55 mm						250 µm	250 µm	250 µm	60	250	250	60
	3.35 mm	6				5.5		224 µm					
	3.15 mm								212 µm	70			70
2.80 mm	2.80 mm	2.80 mm	7	2800	2800	6.5		200 µm					
	2.50 mm						180 µm	180 µm	180 µm	80	180	180	83
		2.36 mm	8			7.5		160 µm					
	2.24 mm								150 µm	100			100
2.00 mm	2.00 mm	2.00 mm	10	2000	2000	8.6		140 µm					
	1.80 mm						125 µm	125 µm	125 µm	120	125	125	119
		1.70 mm	12			10		112 µm					
	1.60 mm								106 µm	140			140
1.40 mm	1.40 mm	1.40 mm	14	1400	1400	12		100 µm					
	1.25 mm						90 µm	90 µm	90 µm	170	90	90	166
		1.18 mm	16			14		80 µm					
	1.12 mm								75 µm	200			200
1.00 mm	1.00 mm	1.00 mm	18	1000	1000	16		71 µm					
	900 µm						63 µm	63 µm	63 µm	230	63	63	235
		850 µm	20			18		56 µm					
									53 µm	270			282
								50 µm					
							45 µm	45 µm	45 µm	325	45	45	330
							40 µm						
									38 µm			38	391

SPECIFICHE DEL SAGGIO (E.G. 2.9.38 SETACCIO ANALITICO)

Quantità del campione da esaminare

Test sample. If the test sample mass is not given in the monograph for a particular material, use a test sample having a mass of 25-100 g, depending on the bulk density of the material, for test sieves having a diameter of 200 mm or 203 mm (8 inches). For sieves having a diameter of 75 mm or 76 mm (3 inches), the amount of material that can be accommodated is approximately 1/7 of that which can be accommodated by a 200 mm or 203 mm sieve. Determine the most appropriate mass for a given material by test sieving accurately weighed samples of different masses, such as 25 g, 50 g and 100 g, for the same time period on a mechanical shaker (note: if the test results are similar for the 25 g and 50 g samples, but the 100 g sample shows a lower percentage through the finest sieve, the 100 g sample size is too large). Where only a sample of 10-25 g is available, smaller diameter test sieves conforming to the same mesh specifications may be substituted, but the endpoint must be redetermined. The use of test samples having a smaller mass (e.g. down to 5 g) may be needed. For materials with low apparent particle density, or for materials mainly comprising particles with a highly isodiametrical shape, sample masses below 5 g for a 200 mm or 203 mm sieve may be necessary to avoid excessive blocking of the sieve. During validation of a particular sieve-analysis method, it is expected that the problem of sieve blocking will have been addressed.

If the test material is prone to absorbing or losing significant amounts of water with varying humidity, the test must be carried out in an appropriately controlled environment. Similarly, if the test material is known to develop an electrostatic charge, careful observation must be made to ensure that such charging does not influence the analysis. An antistatic agent, such as colloidal silicon dioxide and/or aluminium oxide, may be added at a 0.5 per cent (m/m) level to minimise this effect. If both of the above effects cannot be eliminated, an alternative particle-sizing technique must be selected.

Generalmente
100-25 g

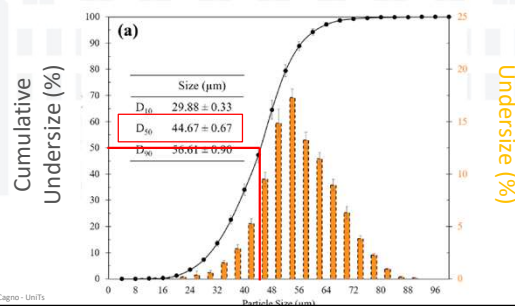
Metodi di agitazione

Agitation methods. Several different sieve-and-powder-agitation devices are commercially available, all of which may be used to perform sieve analyses. However, the different methods of agitation may give different results for sieve analyses and endpoint determinations because of the different types and magnitudes of the forces acting on the individual particles under test. Methods using mechanical agitation or electromagnetic agitation, and that can induce either a vertical oscillation or a horizontal circular motion, or tapping or a combination of both tapping and horizontal circular motion are available. Entrainment of the particles in an air stream may also be used. The results must indicate which agitation method was used and the agitation parameters used (if they can be varied), since changes in the agitation conditions will give different results for the sieve analysis and endpoint determination, and may be sufficiently different to give a failing result under some circumstances.

INTERPRETAZIONE (E.G. 2.9.38 SETACCIO ANALITICO)

I dati grezzi devono includere la **massa del campione di prova**, il **tempo totale di setacciatura**, la **metodologia precisa di setacciatura** e i valori impostati per eventuali parametri variabili, oltre alle **masse trattate sui singoli setacci e nel piatto**. Potrebbe essere conveniente convertire i dati grezzi in una distribuzione di massa cumulativa e, se si desidera esprimere la distribuzione in termini di sottodimensionamento della massa cumulativa, la gamma di setacci utilizzati deve includere un vaglio attraverso il quale passa tutto il materiale. Se su uno qualsiasi dei setacci di prova è evidente che il materiale rimanente su di esso è composto da aggregati formati durante il processo di setacciatura, l'analisi non è valida

D_{50} indica la dimensione media delle particelle. Implica che 50% delle particelle hanno una dimensione inferiore a 44.6 μm



Il superamento o meno di questo saggio è legato ai parametri descritti nelle SOP di autoregolazione

15

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

SAGGIO SCORRIMENTO POLVERI (2.9.36)

TITOLO

2.9.36. POWDER FLOW⁽²⁾Descrizione generale
del saggio

The widespread use of powders in pharmaceuticals has generated a variety of methods for characterising powder flow. Not surprisingly, scores of references appear in the pharmaceutical literature, attempting to correlate the various measures of powder flow to manufacturing properties. The development of such a variety of test methods was inevitable; powder behaviour is multifaceted and thus complicates the effort to characterise powder flow.

The purpose of this general chapter is to describe the methods for characterising powder flow that are most frequently used in pharmaceutical applications. In addition, while it is clear that no single and simple test method can adequately characterise the flow properties of pharmaceutical powders, this general chapter provides recommendations regarding the standardisation of these methods and identifies important experimental considerations.

For testing powder flow, the four most commonly used methods are:

- angle of repose;
- compressibility index (Carr index) or Hausner ratio;
- flow through an orifice;
- shear cell.

In general, any method of measuring powder flow must be practical, useful, reproducible and sensitive, and must yield meaningful results. Replicate determinations are desirable for any of these techniques. It bears repeating that no simple powder flow method will adequately or completely characterise the wide range of flow properties experienced in pharmaceutical applications. An appropriate strategy may well be the use of multiple standardised test methods to characterise the various aspects of powder flow as needed by the pharmaceutical scientist.

- Angolo di riposo
- Indice di comprimibilità
- Misurazione flusso
- Cella di taglio/scorrimento

16

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

INTERPRETAZIONE RISULTATI SAGGIO 2.9.36



1. Angolo di riposo

The angle of repose has been used in several branches of science to characterise the flow properties of solids. Angle of repose is a characteristic related to interparticulate friction, or resistance to movement between particles. Angle of repose test results are reported to be very dependent upon the method used. Experimental difficulties arise due to segregation and consolidation or aeration of the powder as the cone is formed. Despite its difficulties, the method continues to be used in pharmaceutical applications, and a number of examples demonstrating its value in predicting manufacturing problems appear in the literature.

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{height}}{0.5 \times \text{base}}$$

Table 2.9.36.-1. – Relative ranking of flow by angle of repose⁽³⁾

Flow property	Angle of repose (degrees)
Excellent	25-30
Good	31-35
Fair (aid not needed)	36-40
Passable (may hang up)	41-45
Poor (must agitate, vibrate)	46-55
Very poor	56-65
Very, very poor	> 66

17

INTERPRETAZIONE RISULTATI SAGGIO 2.9.36



2. Indice di comprimibilità

The compressibility index (Carr index) and the closely related Hausner ratio may be used to predict powder flow characteristics as influenced by other powder characteristics such as size and shape, material density, surface area, moisture content, and powder cohesion. The compressibility index and the Hausner ratio are calculated from the untapped and tapped bulk density or untapped and tapped bulk volume of a powder. For additional information see general chapter 2.9.34. Bulk density of powders.

$$\text{Compressibility Index} = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

$$\text{Hausner Ratio} = \frac{V_0}{V_f}$$

Alternatively, the compressibility index and Hausner ratio may be calculated using measured values of untapped bulk density (ρ_{untapped}) and tapped bulk density (ρ_{tapped}) as follows:

$$\text{Compressibility Index} = 100 \times \frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{untapped}}}{\rho_{\text{tapped}}}$$

$$\text{Hausner Ratio} = \frac{\rho_{\text{tapped}}}{\rho_{\text{untapped}}}$$

Table 2.9.36.-2. – Relative ranking of flow by compressibility index and Hausner ratio⁽³⁾

Compressibility index (per cent)	Flow property	Hausner ratio
1-10	Excellent	1.00-1.11
11-15	Good	1.12-1.18
16-20	Fair	1.19-1.25
21-25	Passable	1.26-1.34
26-31	Poor	1.35-1.45
32-37	Very poor	1.46-1.59
> 38	Very, very poor	> 1.60

18

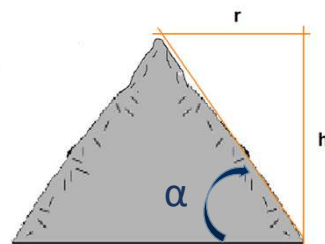
LEZIONE 1.4-QUESITO 1

APPLICAZIONE NELLE PRATICA SAGGIO 2.9.36

Una polvere di acido acetilsalicilico (ASA, lotto No. #23001°, quantitativo 200 kg), fornito dal distributore *Nuovatech SRL* è stata sottoposta al saggio di scorrevolezza delle polveri utilizzando il metodo dell'angolo di riposo in fase di controllo qualità materie prime.

I risultati del saggio sono:

- Altezza del cono della polvere (h): 10 cm
- Diametro del cono (la «base») del cono della polvere (r): 22 cm



La specifica SOP interna all'azienda che descrive il test di scorrevolezza della polvere di ASA permette di procedere alla produzione delle compresse se le polveri di ASA hanno una scorrevolezza da buona a superiore

LEZIONE 1.4-QUESITO 1

INDICARE QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È QUELLA CORRETTA:

- Il lotto No. #23001° passa il saggio di scorrevolezza di Eur.Ph. e può essere utilizzato per la produzione di compresse;
- Il lotto No. #23001° non supera saggio di scorrevolezza di Eur.Ph. e non può essere utilizzato per la produzione di compresse;
- Il lotto No. #23001° non può essere utilizzato per la produzione di compresse in quanto non soddisfa i requisiti GMP previsti dall'azienda;
- Il lotto No. #23001° può essere utilizzato per la produzione di compresse in quanto soddisfa i requisiti GMP previsti dall'azienda;

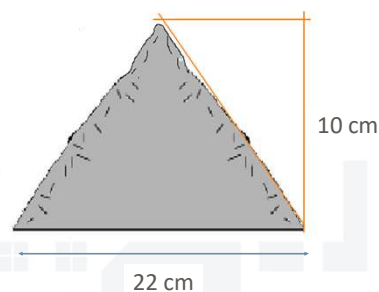
2.9.36. POWDER FLOW⁽²⁾

LEZIONE 1.4-QUESITO 1

CORREZIONE

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{height}}{0.5 \times \text{base}}$$

$$\alpha = \arctan\left(\frac{10}{0.5 \times 22}\right) = 42.3^\circ$$

Table 2.9.36.-1. – Relative ranking of flow by angle of repose⁽³⁾

Flow property	Angle of repose (degrees)
Excellent	25-30
Good	31-35
Fair (aid not needed)	36-40
Passable (may hang up)	41-45
Poor (must agitate, vibrate)	46-55
Very poor	56-65
Very, very poor	> 66

Limite previsto dalle SOP
aziendali secondo GMP

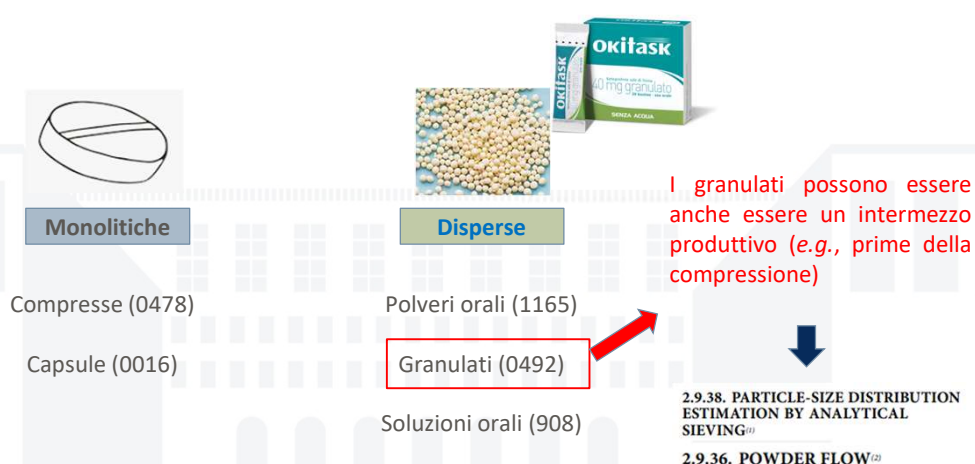
Il lotto No. #23001° non può essere
utilizzato per la produzione di compresse in
quanto non soddisfa i requisiti GMP previsti
dall'azienda



21

Copyright © Maximiliano Pio di Cagno - UniTs

SAGGI PER CQ PREPARAZIONI FARMACEUTICHE ORALI



22

Copyright © Maximiliano Pio di Cagno - UniTs



COMPRESSE



01/2018:0478

TABLETS
Compressi



Le compresse sono preparazioni solide contenenti ciascuna una dose singola di una o più sostanze attive (1 o più API). **Sono ottenute mediante compressione diretta** di volumi uniformi di particelle o *mediante un'altra tecnica di fabbricazione idonea, come estrusione, stampaggio o liofilizzazione. Le compresse sono destinate alla somministrazione orale.*

- *Compresse non rivestite*
- *Compresse rivestite*
- *Compresse effervescenti*
- *Compresse solubili*
- *Compresse disperdibili*
- *Compresse a rilascio modificato*
- *Compresse gastroresistenti*
- *Compresse buccali*

23



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

CAPSULE



04/2018:0016

CAPSULES
Capsulae



Le capsule sono preparazioni solide con involucri duri o morbidi di varie forme e capacità, contenenti una dose singola di principio attivo/i. Sono solitamente destinate alla somministrazione orale. Gli involucri delle capsule sono realizzati in gelatina «...» Possono essere aggiunti eccipienti come agenti tensioattivi, riempitivi opachi, conservanti antimicrobici, dolcificanti, coloranti

- *Capsule rigide*
- *Capsule molli*
- *Capsule a rilascio modificato*
- *Capsule gastrointestinali*

24



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

SAGGI DI CQ (SECONDO *Ph.Eur.*) COMPRESSE E CAPSULE

SAGGI («tests») OBBLIGATORI PER TUTTE LE COMPRESSE e CAPSULE

Uniformità di dosaggio

Uniformity of dosage units (2.9.40). Tablets comply with the test or, where justified and authorised, with the tests for uniformity of content and/or uniformity of mass shown below. Herbal drugs and herbal drug preparations present in the dosage form are not subject to the provisions of this paragraph.

Uniformità di contenuto

Uniformity of content (2.9.6). Unless otherwise prescribed or justified and authorised, tablets with a content of active substance less than 2 mg or less than 2 per cent of the total mass comply with test A. If the preparation has more than 1 active substance, the requirement applies only to those substances that correspond to the above conditions.

Unless otherwise justified and authorised, coated tablets other than film-coated tablets comply with test A irrespective of their content of active substance(s).

Uniformità di massa

Uniformity of mass (2.9.5). Uncoated tablets and, unless otherwise justified and authorised, film-coated tablets comply with the test. If the test for uniformity of content is prescribed or justified and authorised for all the active substances, the test for uniformity of mass is not required.

Dissoluzione

Dissolution. Unless otherwise justified and authorised, a suitable test is carried out, for example one of the tests described in general chapter 2.9.3. *Dissolution test for solid dosage forms.*

25

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

TEST OBBLIGATORI ADDIZIONALI

2.9.1 Test di disintegrazione



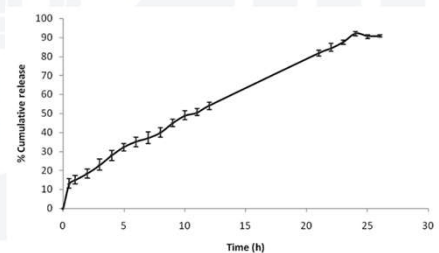
- Compresse non rivestite
- Compresse rivestite
- Compresse rivestite con film
- Compresse effervescenti
- Compresse solubili
- Compresse dispersibili e orodispersibili
- Compresse gastroresistenti

- Capsule rigide e molli
- Capsule gastroresistenti

26



Il test di disintegrazione non è previsto per compresse e capsule a rilascio modificato



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

SAGGI NON OBBLIGATORI MA RACCOMANDATI PER COMPRESSE

PRODUCTION

Tablets are usually prepared by compressing uniform volumes of particles or particle aggregates produced by granulation methods. In the manufacture of tablets, measures are taken to ensure that they possess a suitable mechanical strength to avoid crumbling or breaking on handling or subsequent processing. This may be demonstrated using the tests described in general chapters 2.9.7. Friability of uncoated tablets and 2.9.8. Resistance to crushing of tablets.

2.9.7 Test di friabilità per compresse NON rivestite



2.9.8 Resistenza alla rottura delle compresse



27

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

SAGGIO DI DISSOLUZIONE PER FARMACEUTICHE ORALI

Saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide (2.9.3)



Monolitiche

Compreste (0478)

Capsule (0016)



Disperse



Granulati (0492)

1. Rivestiti
2. A rilascio modificato
3. Gastroresistenti

28

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

SAGGI DI DISSOLUZIONE PER FARMACEUTICHE NON ORALI



Cerotti transdermici (1011)

[2.9.4 Saggio di dissoluzione per cerotti transdermici](#)



Preparazione semisolide per applicazioni cutanee
(1032) IMPASTI MEDICATI

[2.9.4 Saggio di dissoluzione per cerotti transdermici](#)



Preparazioni rettali (1145) SUPPOSTE

[2.9.42 Dissoluzione per forme farmaceutiche specifiche solide
lipofile](#)



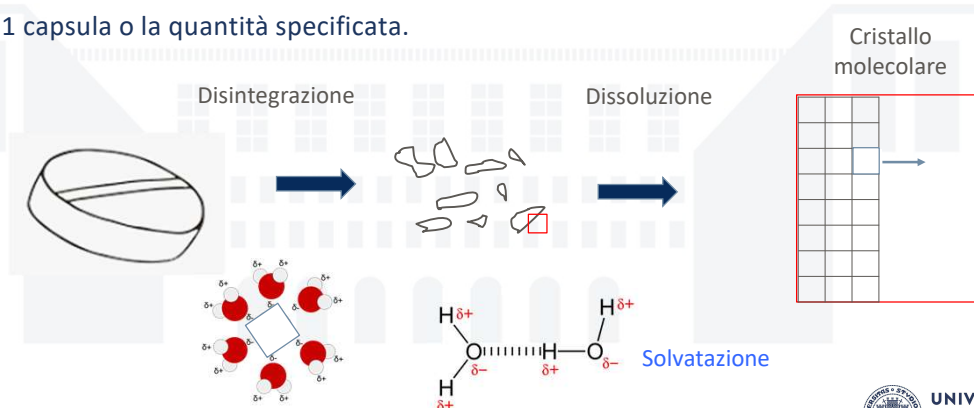
Preparazioni vaginali (1164)

[2.9.3 Saggio di dissoluzione per forme farmaceutiche](#)

29

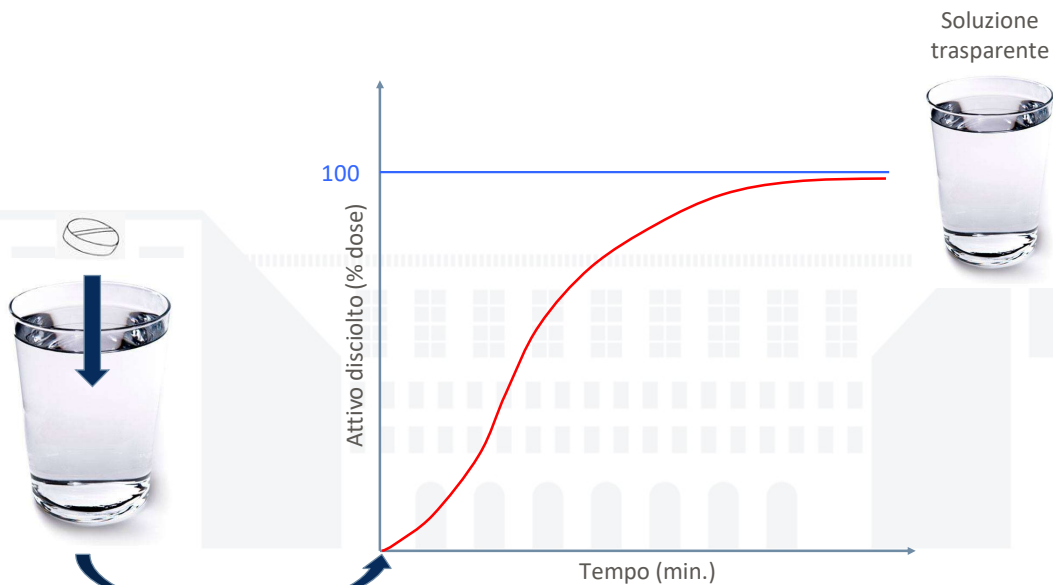
2.9.3 SAGGIO DI DISSOLUZIONE FORME SOLIDE

Questo test serve per valutare la conformità ai requisiti di **dissoluzione** per forme di dosaggio solide somministrate per via orale. In questo capitolo, un'unità di dosaggio è definita come 1 compressa o 1 capsula o la quantità specificata.



30

PROFILO DI DISSOLUZIONE STANDARD



31

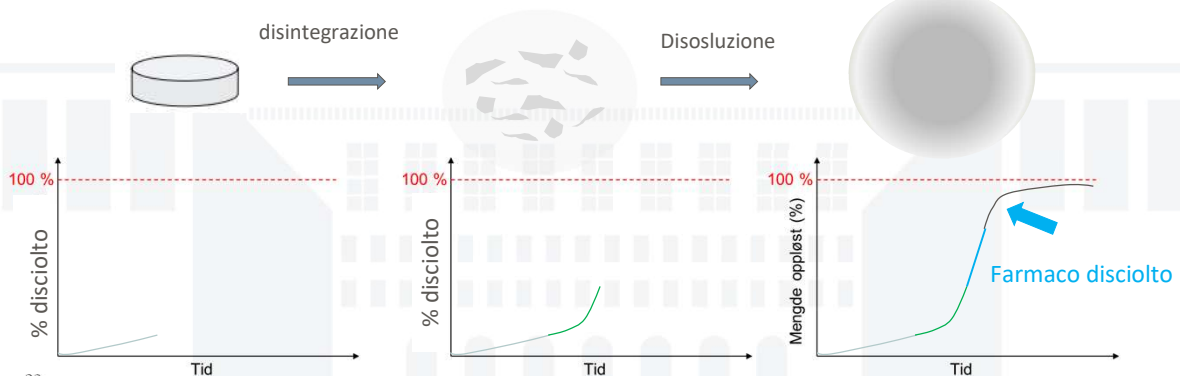
Analisi di concentrazione del farmaco molecularmente disciolto



LEGGE DI NOYES-WHITNEY

$$Vd = da * D \frac{dC}{dx} = A * D \frac{(C_0 - C_t)}{x}$$

Vd : velocità di dissoluzione
 Da : Area di contatto solido/liquido
 D : Coefficiente di diffusione del farmaco nel solvente
 C_t : concentrazione dell'attivo misurata al tempo t
 C_0 : Solubilità termodinamica dell'attivo nel solvente



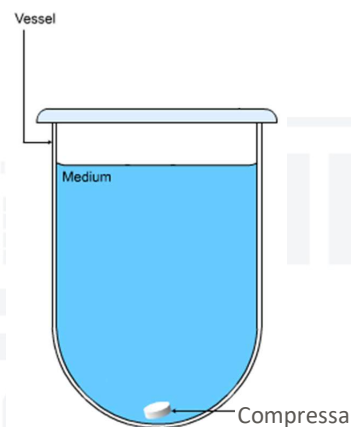
32

L'area superficiale cambia nel tempo, nel caso delle compresse convenzionali, aumenta
 Man mano che la disintegrazione procede. Poi il calo di gradiente riduce la velocità
 dissolutiva



APPARATO DI DISSOLUZIONE

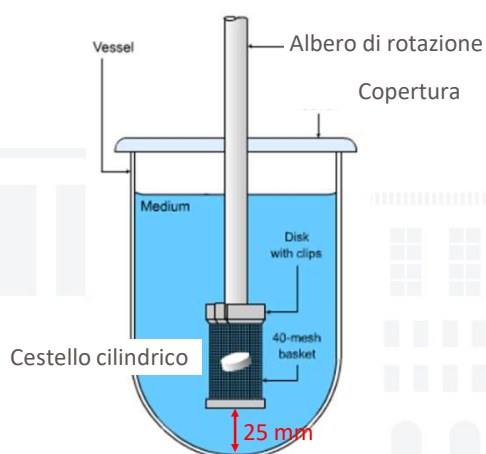
- Il recipiente di dissoluzione, chiamato «vessel», è cilindrico, con fondo emisferico e capacità di 1 L. La sua altezza è di 160-210 mm e il suo diametro interno è di 98-106 mm.



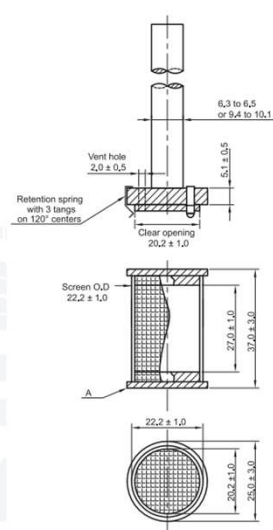
<https://www.collegeofpharmacy.com/callearningcentre/demonstrations/ALPackages/DissolutionDemo/1Introduction/page-7.html>

33

APPARECCHIO 1 (A CESTELLO)

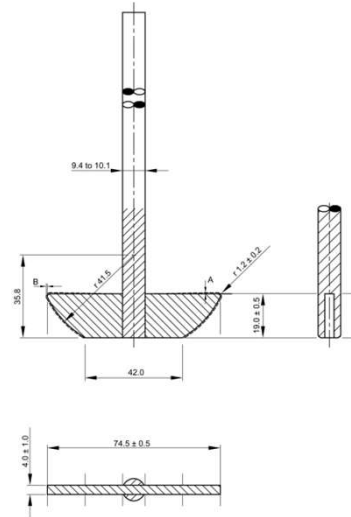
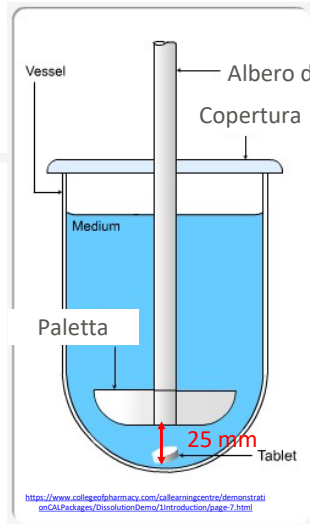


<https://www.collegeofpharmacy.com/callearningcentre/demonstrations/ALPackages/DissolutionDemo/1Introduction/page-7.html>



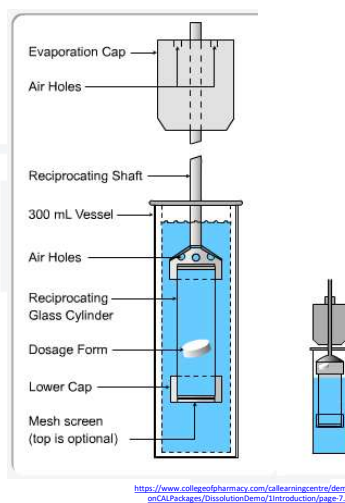
34

APPARECCHIO 2 (A PALETTA)

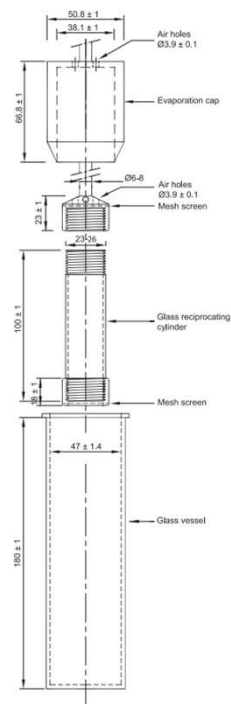


35

APPARECCHIO 3 (A PISTONE)



Per questo tipo di
apparato, i vessel
sono ridotti in
dimensione a 300 mL



36

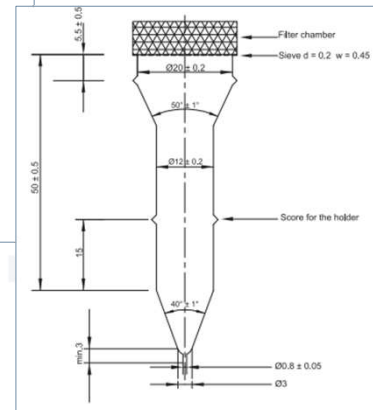
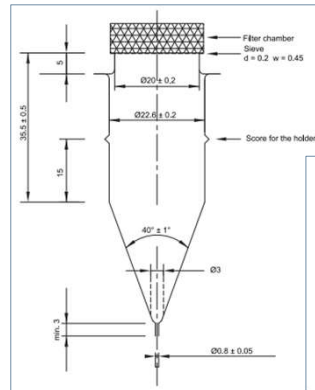
APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)

Sistema di filtraggio

Microsfere inerti

Sferette di vetro

Flow-Through Cell

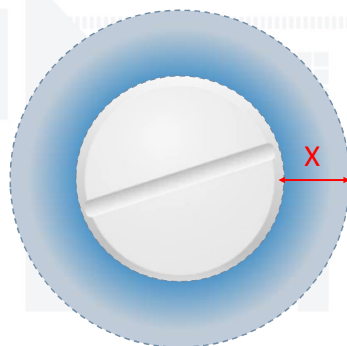


APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)

- Perché usarla?

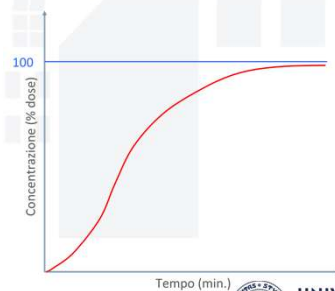
Il suo impiego è specifico nei casi in cui sia importante verificare la dissoluzione in condizioni

«sink»

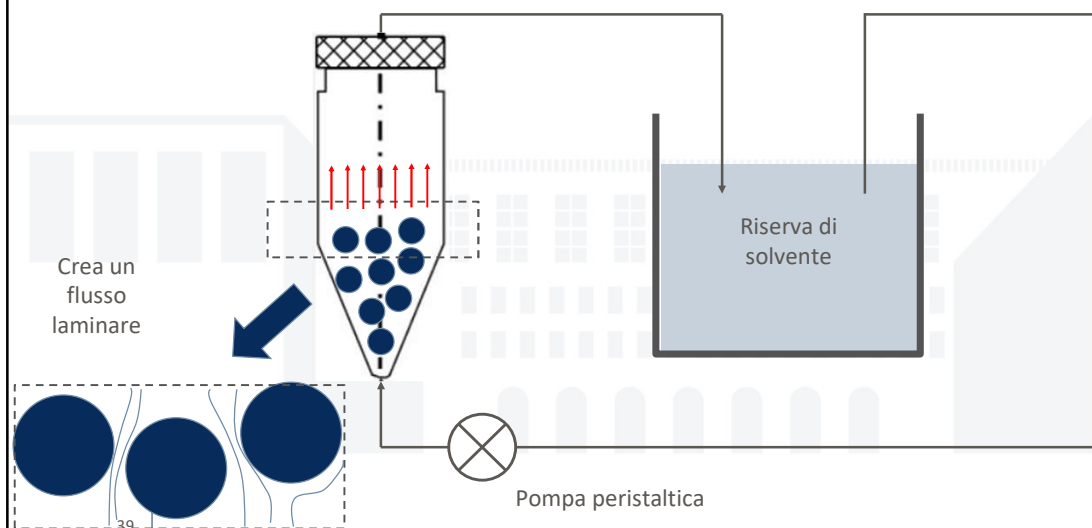


X: spessore dello strato fisso (o strato di acqua legata, «unstirred water layer, UWL»)

$$Vd = A * D \frac{(C_0 - C_t)}{x}$$



APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)



LEZIONE 1.6-QUESITO 1

INDICARE QUALE(I) DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È(SONO) QUELLA(E) CORRETTA(E):

- a) Il test di dissoluzione delle forme farmaceutiche solide (2.9.3) da le stesse informazioni del test di disintegrazione (2.9.1) e quindi non è obbligatorio
- b) La dissoluzione si misura pesando i campioni dei volumi estratti dal vessel di dissoluzione ad intervalli regolari
- c) Il test di dissoluzione delle forme farmaceutiche solide (2.9.3) è obbligatorio per tutte le forme farmaceutiche solide orali
- a) Il saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide (2.9.3) non si può svolgere senza l'utilizzo di una paletta, di un cestello del contenitore a pistone o di una cella di flusso, vale a dire senza agitazione del mezzo di dissoluzione

METODI

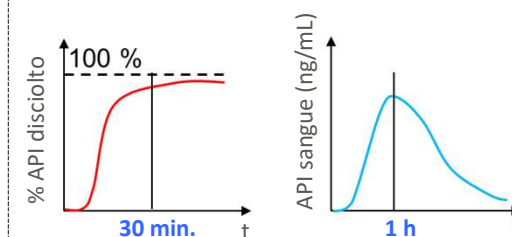
Forme farmaceutiche convenzionali (Apparecchio A o B)

Volume mezzo di dissoluzione: 900 mL

Temperatura: 37.5 °C

Mezzo di dissoluzione: viene utilizzato un mezzo di dissoluzione adatto. Il volume specificato si riferisce a misurazioni effettuate tra 20 °C e 25 °C. Se il mezzo di dissoluzione è una soluzione tamponata, regolare la soluzione in modo che il suo pH sia entro 0,05 unità del pH specificato. I gas disciolti possono causare la formazione di bolle, che possono modificare i risultati del test. In tali casi, i gas disciolti devono essere rimossi prima del test

Per riflettere...



41



METODI

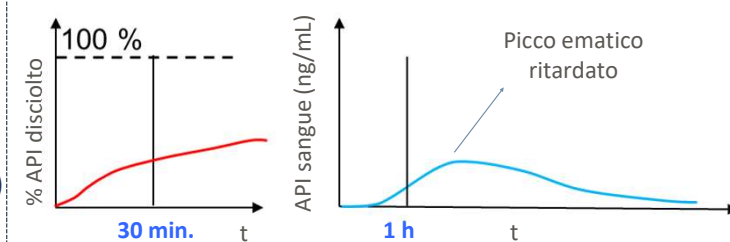
FF a rilascio modificato (Apparecchio 1 e 2)

Volume mezzo di dissoluzione: 900 mL

Temperatura: 37.5 °C

Mezzo di dissoluzione: viene utilizzato un mezzo di dissoluzione adatto. Il volume specificato si riferisce a misurazioni effettuate tra 20 °C e 25 °C. Se il mezzo di dissoluzione è una soluzione tamponata, regolare la soluzione in modo che il suo pH sia entro 0,05 unità del pH specificato. I gas disciolti possono causare la formazione di bolle, che possono modificare i risultati del test. In tali casi, i gas disciolti devono essere rimossi prima del test

Per riflettere...



42



METODI

FF a rilascio ritardato

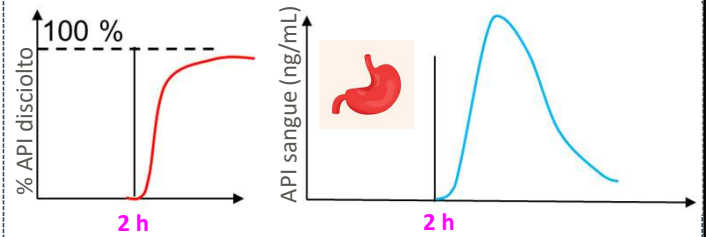
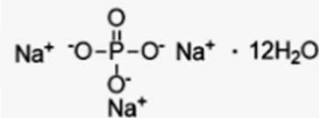
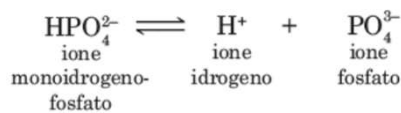
(Apparecchio 1 e 2, PROCEDIMENTO A O B)

Ciclo acido

Volume mezzo di dissoluzione: 750 mL
Temperatura: 37.5 °C
Durata: 2 ore
Mezzo di dissoluzione: 0.1 M HCl in *acqua R*

Ciclo basico

Aggiungere (entro 5 min.) 250 ml di soluzione 0.20 M in *acqua R* di sodio fosfato tribasico dodecaidrato ([pH finale 6.8 ± 0.050](#))
Temperatura: 37.5 °C
Durata: 45 min.



43

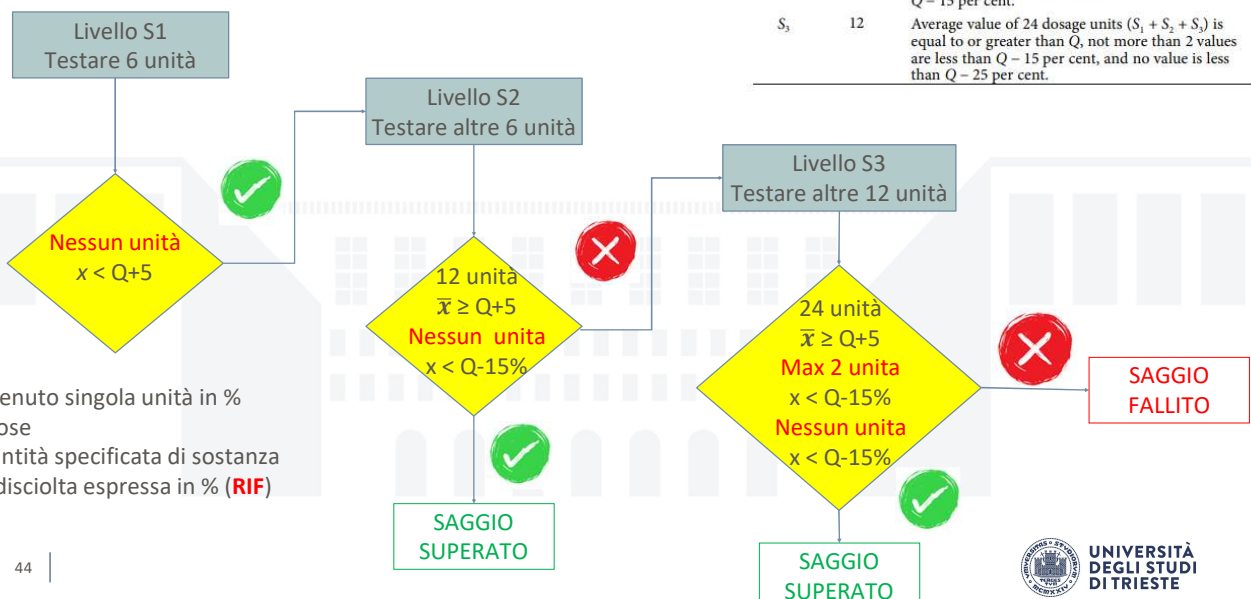
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

2.9.3 INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Forme solide a rilascio convenzionale

Table 2.9.3.-1

Level	Number tested	Acceptance criteria
S ₁	6	Each value is not less than Q + 5 per cent.
S ₂	6	Average value of 12 dosage units (S ₁ + S ₂) is equal to or greater than Q, and no value is less than Q - 15 per cent.
S ₃	12	Average value of 24 dosage units (S ₁ + S ₂ + S ₃) is equal to or greater than Q, not more than 2 values are less than Q - 15 per cent, and no value is less than Q - 25 per cent.



44

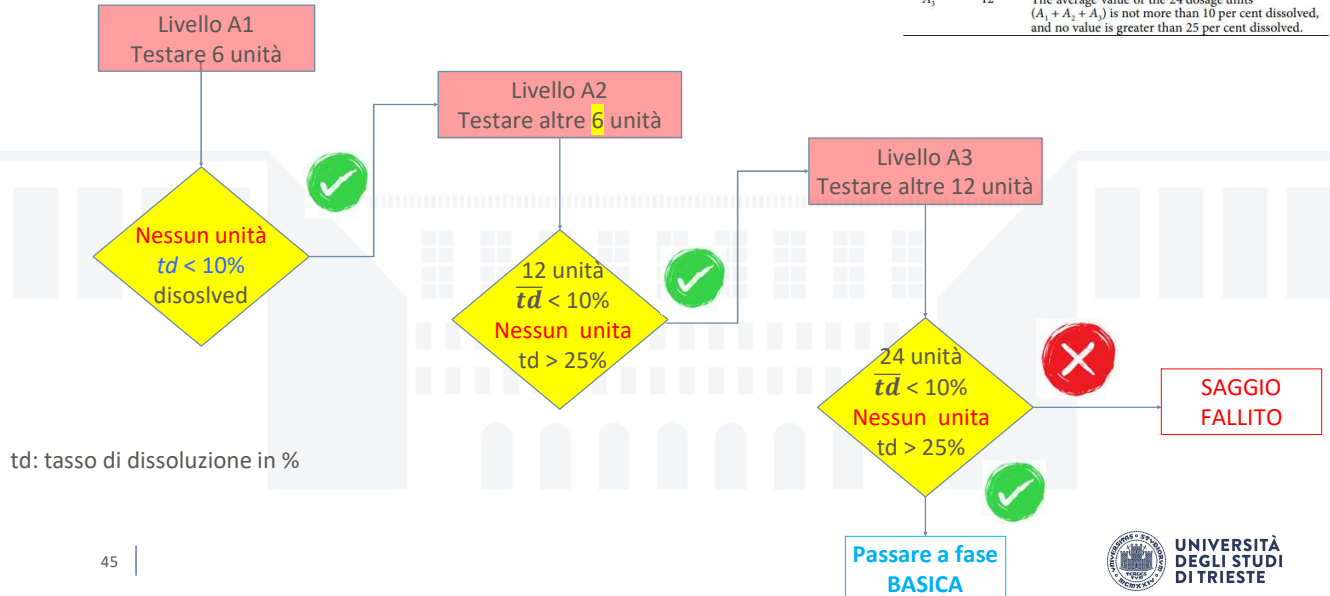
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

2.9.3 INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Forme solide a rilascio ritardato-CICLO ACIDO

Table 2.9.3.-3

Level	Number tested	Acceptance criteria
A ₁	6	No individual value exceeds 10 per cent dissolved.
A ₂	6	The average value of the 12 dosage units (A ₁ + A ₂) is not more than 10 per cent dissolved, and no value is greater than 25 per cent dissolved.
A ₃	12	The average value of the 24 dosage units (A ₁ + A ₂ + A ₃) is not more than 10 per cent dissolved, and no value is greater than 25 per cent dissolved.

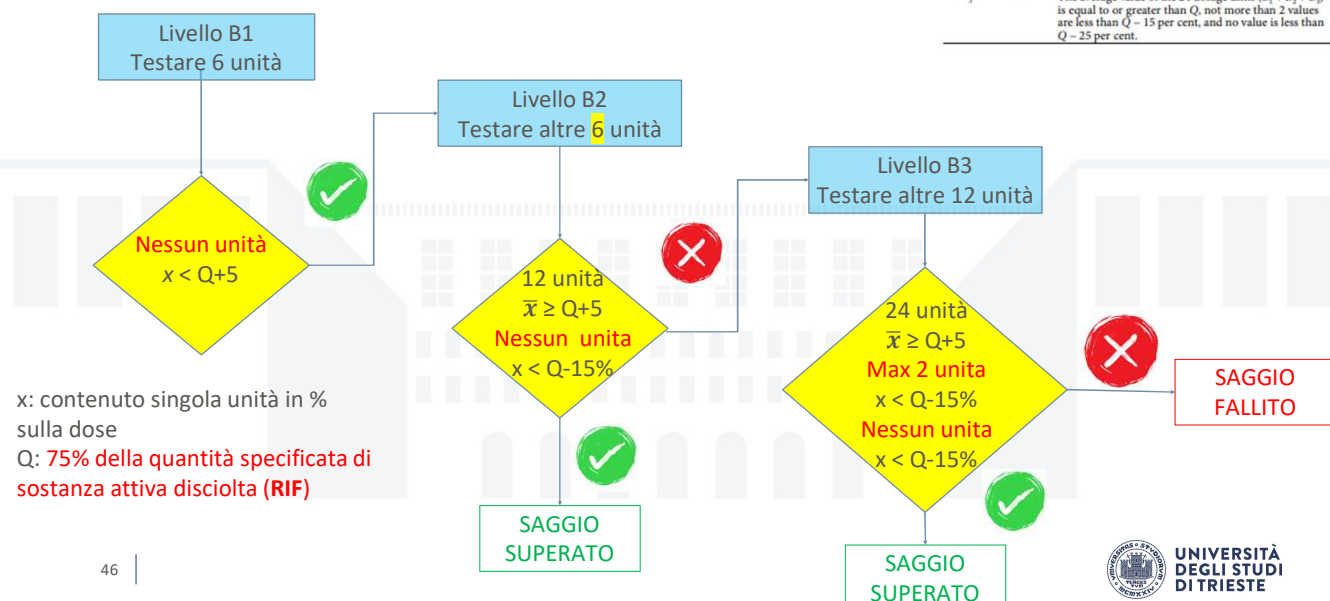


2.9.3 INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Forme solide a rilascio ritardato-CICLO BASICO

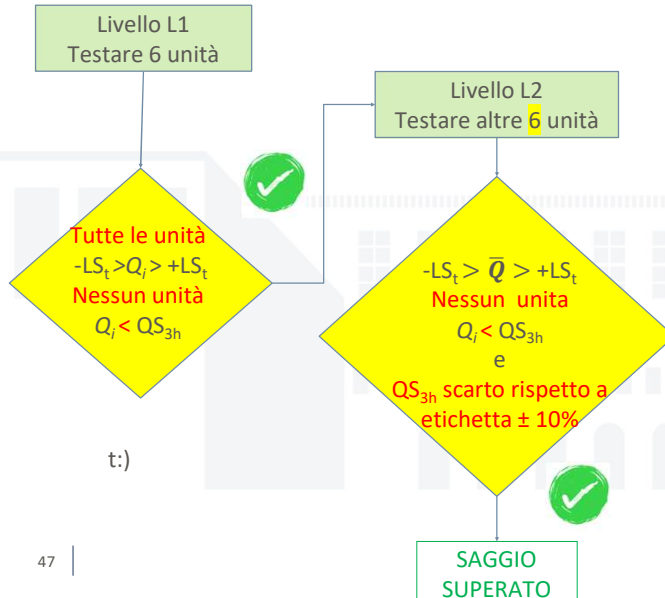
Table 2.9.3.-4

Level	Number tested	Acceptance criteria
B ₁	6	No value is less than Q + 5 per cent.
B ₂	6	The average value of the 12 dosage units (B ₁ + B ₂) is equal to or greater than Q, and no value is less than Q - 15 per cent.
B ₃	12	The average value of the 24 dosage units (B ₁ + B ₂ + B ₃) is equal to or greater than Q, not more than 2 values are less than Q - 15 per cent, and no value is less than Q - 25 per cent.



2.9.3 INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Forme solide a rilascio prolungato



L1 e L2 vanno verificati per ogni punto temporale, vale a dire ogni ora per un esperimento della durata di 3 ore.

Q_i : quantità di sostanza attiva passata in soluzione al tempo di analisi prescritto
 QS : Quantità specificata
 $+LS_t$: Limite di specifica superiore al tempo t (definito dall'azienda produttrice)
 $-LS_t$: Limite di specifica inferiore al tempo t (definito dall'azienda produttrice)

47

FORME SOLIDE A RILASCIO PROLUNGATO (E.G., L1 E L2, 1 ORA)

Il limite superiore e inferiore alla quantità specificata (QS), vale a dire il valore di riferimento empirico definito dall'azienda, è normalmente il 10 %

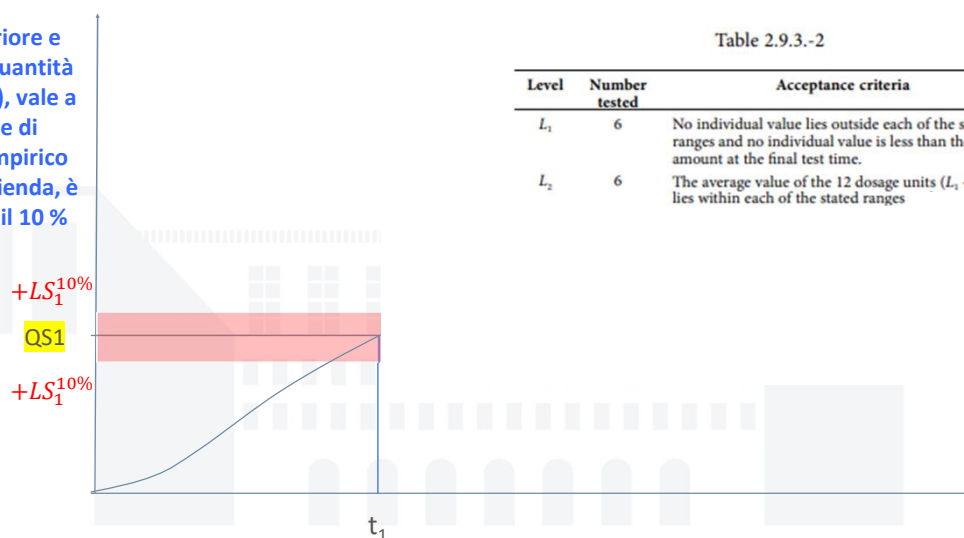


Table 2.9.3.-2

Level	Number tested	Acceptance criteria
L_1	6	No individual value lies outside each of the stated ranges and no individual value is less than the stated amount at the final test time.
L_2	6	The average value of the 12 dosage units ($L_1 + L_2$) lies within each of the stated ranges

48

FORME SOLIDE A RILASCIO PROLUNGATO (E.G., L1E L2, 2 ORE)

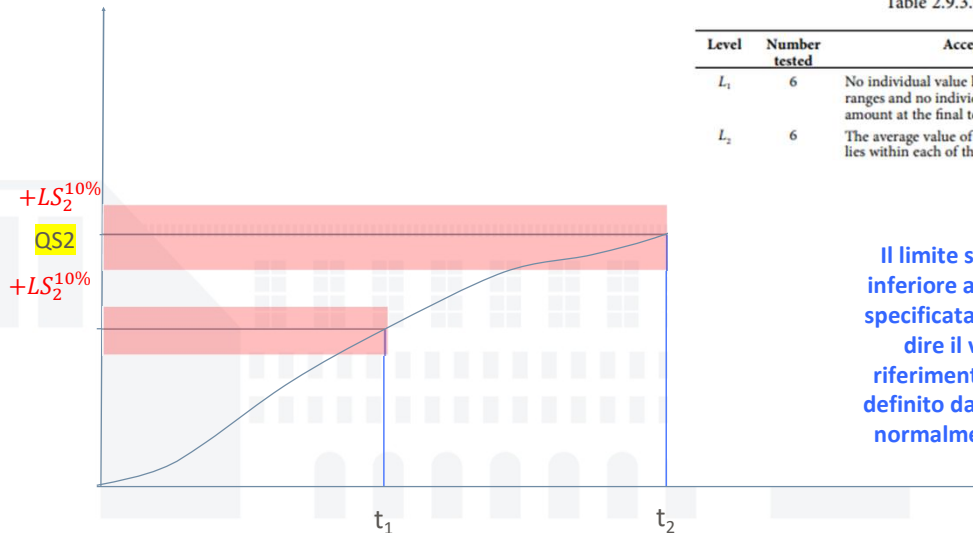


Table 2.9.3.-2

Level	Number tested	Acceptance criteria
L_1	6	No individual value lies outside each of the stated ranges and no individual value is less than the stated amount at the final test time.
L_2	6	The average value of the 12 dosage units ($L_1 + L_2$) lies within each of the stated ranges

Il limite superiore e inferiore alla quantità specificata (QS), vale a dire il valore di riferimento empirico definito dall'azienda, è normalmente il 10 %

49

RILASCIO PROLUNGATO (E.G., L1E L2, 3 ORE): VALORE ETICHETTA

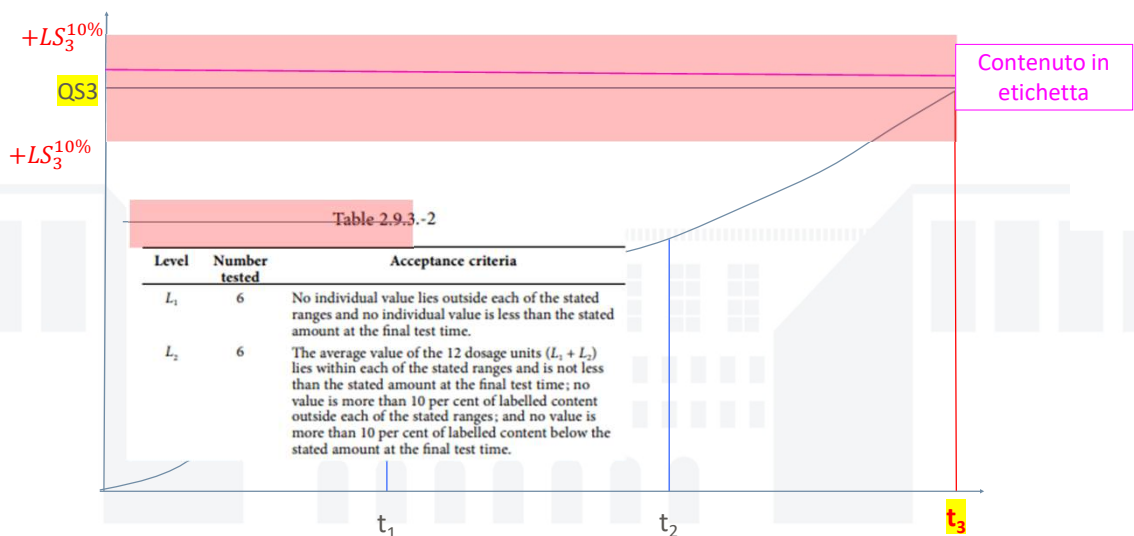


Table 2.9.3.-2

Level	Number tested	Acceptance criteria
L_1	6	No individual value lies outside each of the stated ranges and no individual value is less than the stated amount at the final test time.
L_2	6	The average value of the 12 dosage units ($L_1 + L_2$) lies within each of the stated ranges and is not less than the stated amount at the final test time; no value is more than 10 per cent of labelled content outside each of the stated ranges; and no value is more than 10 per cent of labelled content below the stated amount at the final test time.

50

«TAKE HOME MESSAGES»

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____