



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

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

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

23/03/2026



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 primere 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)

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

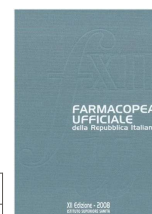


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

Index Ph. Eur. p. 6047 https://jphew.edam.eu/app/11-5/content/default/index_E.pdf

Copyright © Maximiliano Pio di Caprio - UniTs

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



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

Copyright © Maximiliano Pio di Caprio - UniTs

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)

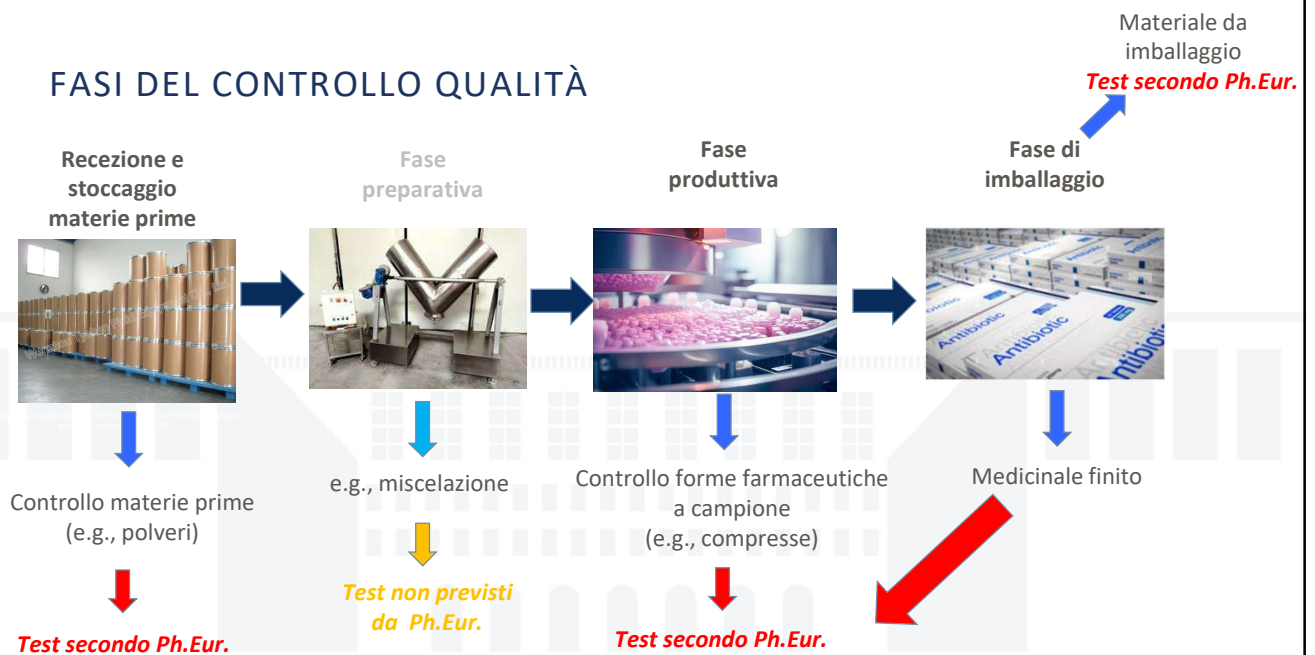
(FUI, pp. 339)



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/AIESHC2NAE-Bidistillata-clinico-industriale-tanica/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

Densità d'insieme e di compattazione

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»)

8

SAGGI PER ANALISI DIMENSIONALE POLVERI: ESEMPIO

BASF CORPORATION



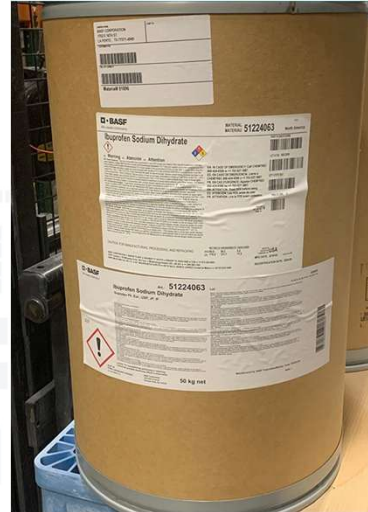
We create chemistry

Certificate of Analysis

Customer:	Product Number	: 51224063		
	Product Name	: Sodium Sulfate Dihydrate 50KG		
	Vehicle	: Fibre drums		
	Batch/Lot	:		
	Manuf. Date	: May-17-2019		
Attention:	Shipped Date	:		
FAX:	Shipped Quantity	:		
Cust Prod Name:	Delivery Date	:		
Cust P.O.:	Order Number	:		
Cust P.O. Line:	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 Bisulfite content by HPLC	98.4	%	98.0	102.0
Water	13.6	%	12.0	14.5
Median Particle Size	77	µm	50	120
Ph Eur Imp. A - Imp. D	0.01	%		0.05
Ph Eur Imp. J	0.00	%		0.15
Ph Eur Imp. N	0.01	%		0.15
Unspecified Impurities, max. 0.05% each	0.01	%		0.05
Total Impurities	0.03	%		0.20
Revised 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 © Maximiliano Pio di Caprio - 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 © Maximiliano Pio di Caprio - UniTs



STRUTTURA GENERALE SAGGIO (E.G. 2.9.38)

Principi generali del saggio

...sizing and size analysis is required, uncoated 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 pharmaceutical harmonisation. See chapter 5.8. Pharmaceutical harmonisation.

Principles of analytical sieving. Analytical test sieves are constructed from a woven-wire mesh, which is of simple weave that is assumed to give nearly square apertures and is joined to the base of an open cylindrical container. The basic analytical procedure involves stacking the sieves on top of one another in ascending degrees of coarseness, and then placing the test powder on the top sieve. The nest of sieves is subjected to a

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	US Sieve No.	Recom- mended USP Sieves (µm)	European Sieve No.	Japanese Sieve No.
Principal sizes	Supplementary sizes			
R 20/3	R 20	R 40/3		
400 µm				
710 µm	710 µm	710 µm	25	710
850 µm				22
	600 µm	50		26

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



STRUTTURA GENERALE SAGGIO

Descrizione dell'apparecchiatura da utilizzare

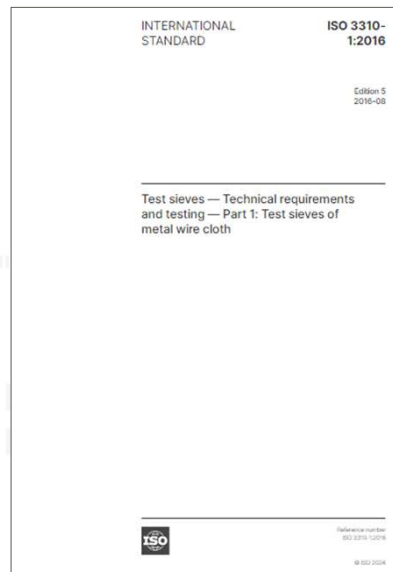
TEST SIEVES

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")

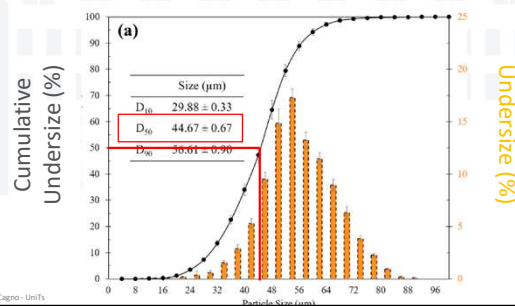
ISO non è un acronimo ma indica ISO che dal gr. «ἴσος» significa uguale



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 trattenute 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

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

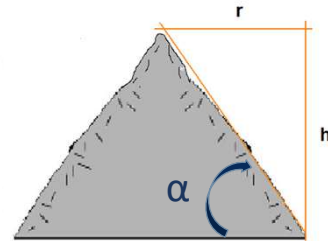
LEZIONE 4-QUESITO 1

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 4-QUESITO 1

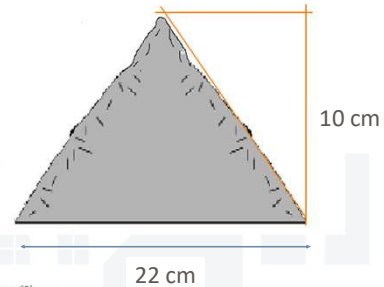
INDICARE QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È QUELLA CORRETTA:

- 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 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 Caprio - UniTs

SAGGI PER CQ PREPARAZIONI FARMACEUTICHE ORALI



Monolitiche

Compresse (0478)

Capsule (0016)



Disperse

Polveri orali (1165)

Granulati (0492)

Soluzioni orali (908)



I granulati possono essere
anche essere un intermezzo
produttivo (e.g., prime della
compressione)

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

2.9.36. POWDER FLOW⁽²⁾

22

Copyright © Maximiliano Pio di Caprio - UniTs





01/2018:0478

COMPRESSE

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 © Maximiliano Pio di Cagno - UniTs



04/2018:0016

CAPSULE

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 © Maximiliano 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

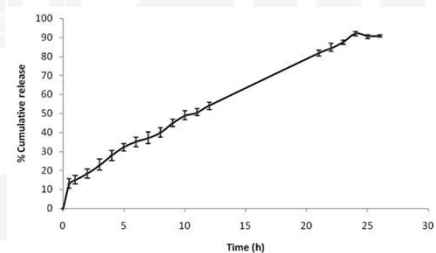
TEST OBBLIGATORI ADDIZIONALI

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

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



26

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



<https://www.justdial.com>

2.9.8 Resistenza alla rottura delle compresse



<https://antech.ie/tablet-hardness-tester/>

27

Copyright © Maximiliano Pio di Cagno - UniTs

SAGGIO DI DISSOLUZIONE PER FARMACEUTICHE ORALI

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



Monolitiche

Compresse (0478)

Capsule (0016)



Disperse

Granulati (0492)

1. **Rivestiti**
2. **A rilascio modificato**
3. **Gastroresistenti**



28

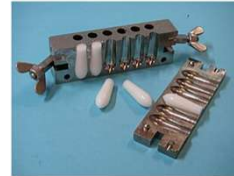
Copyright © Maximiliano Pio di Cagno - UniTs

SAGGI DI DISSOLUZIONE PER FARMACEUTICHE NON ORALI



Cerotti transdermici (1011)

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



Preparazioni rettali (1145) SUPPOSTE

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



Preparazione semisolide per applicazioni cutanee (1032) IMPASTI MEDICATI

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



Preparazioni vaginali (1164)

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

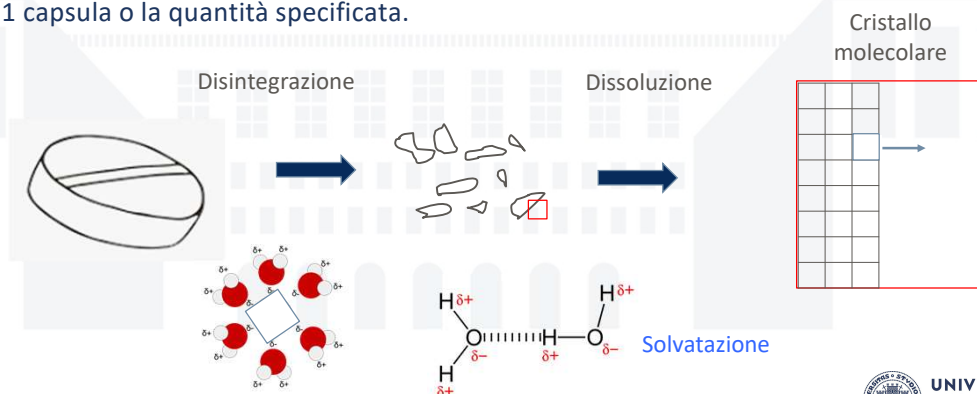
29 |



Copyright © Maximiliano Pio di Cagno - UniTs

2.9.3 SAGGIO DI DISSOLUZIONE FORME SOLIDE

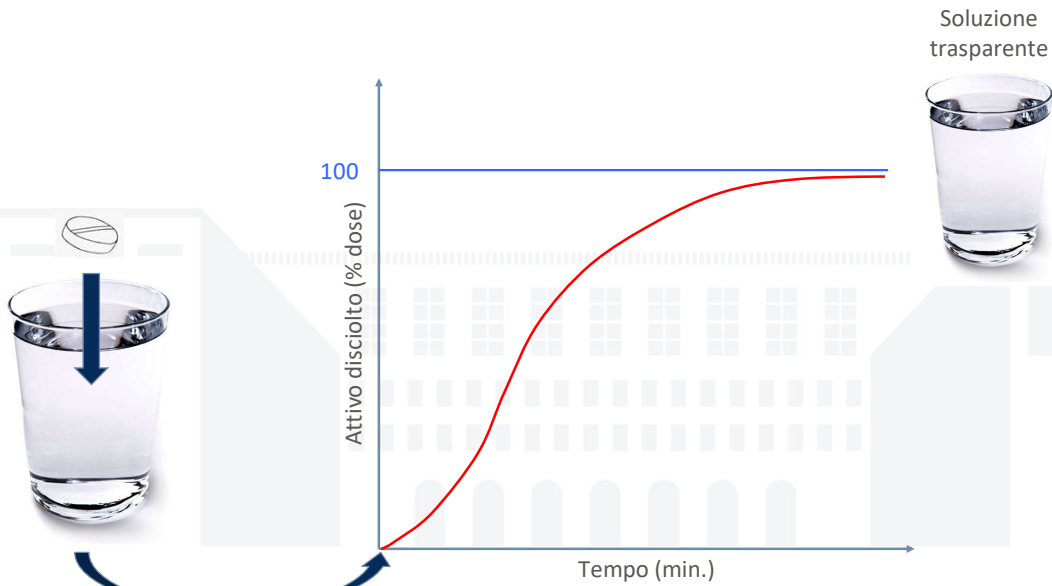
Questo test serve per valutare la conformità ai requisiti di **dissoluzione** per forme di dosaggio solide somministrate per via orale. In questo capitolo, un'unità di dosaggio è definita come 1 compressa o 1 capsula o la quantità specificata.



30 |



PROFILO DI DISSOLUZIONE STANDARD



31

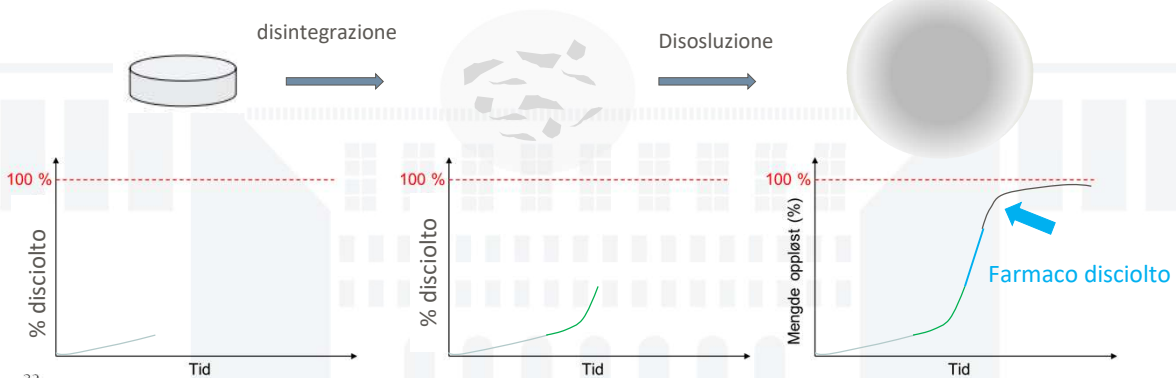
Analisi di concentrazione del farmaco molecolarmente disciolto



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
 C₀: Solubilità termodinamica dell'attivo nel solvente



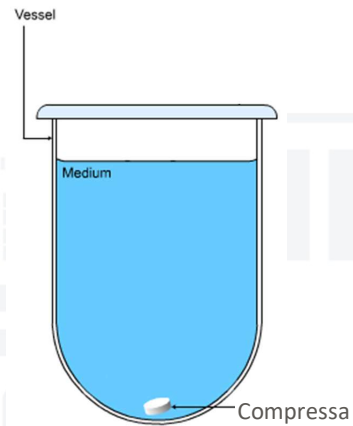
32

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

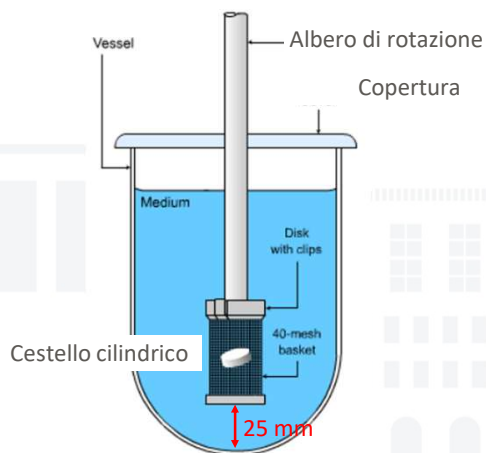
- Il recipiente di dissoluzione, chiamato «vessel», è cilindrico, con fondo emisferico e capacità di 1 L. La sua altezza è di 160-210 mm e il suo diametro interno è di 98-106 mm.



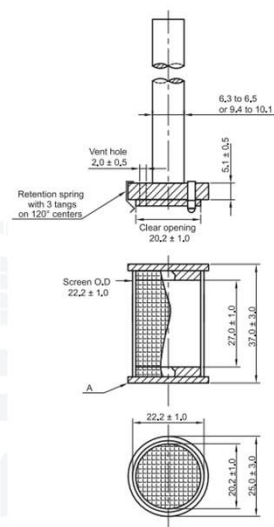
<https://www.collegeofpharmacy.com/callearningcentre/demonstrations/CalPackages/DissolutionDemo/Introduction/page-7.html>

33

APPARECCHIO 1 (A CESTELLO)

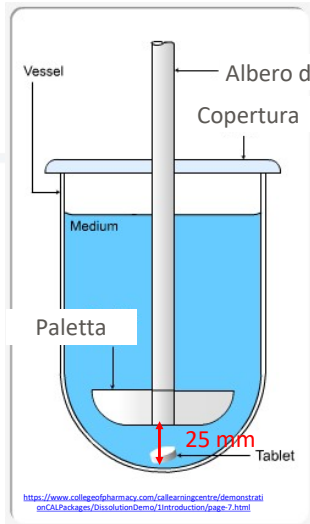


<https://www.collegeofpharmacy.com/callearningcentre/demonstrations/CalPackages/DissolutionDemo/Introduction/page-7.html>

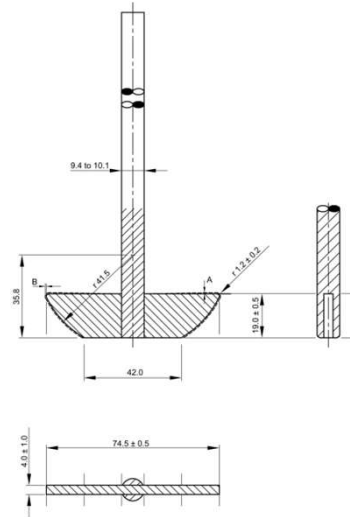


34

APPARECCHIO 2 (A PALETTA)

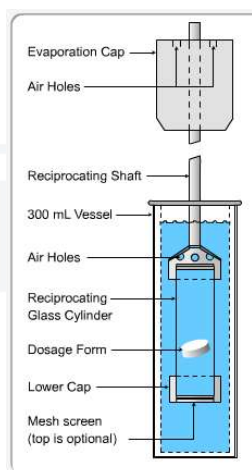


<https://www.collegeofpharmacy.com/callearningcentre/demonstrations/CALPackages/DissolutionDemo/Introduction/page.7.html>



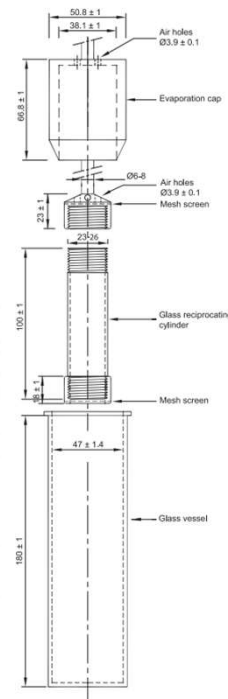
35

APPARECCHIO 3 (A PISTONE)



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

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



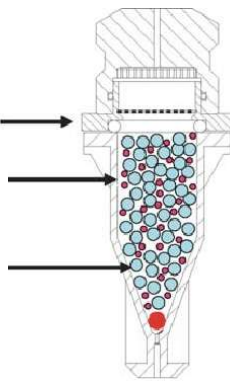
36

APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)

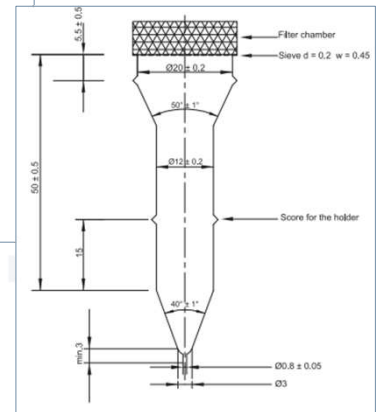
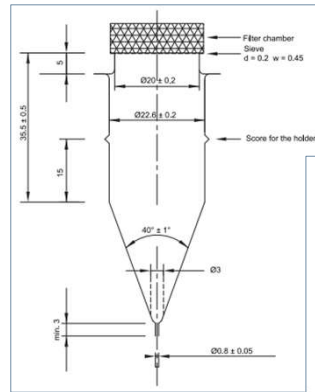
Sistema di filtraggio

Microsfere inerti

Sferette di vetro



Flow-Through Cell



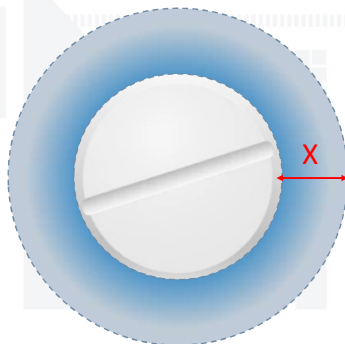
37

APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)

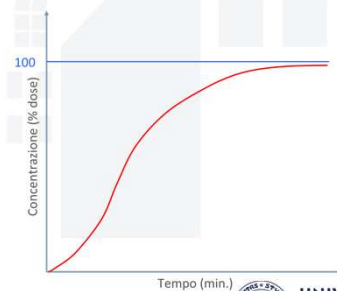
- Perché usarla?

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

«sink»



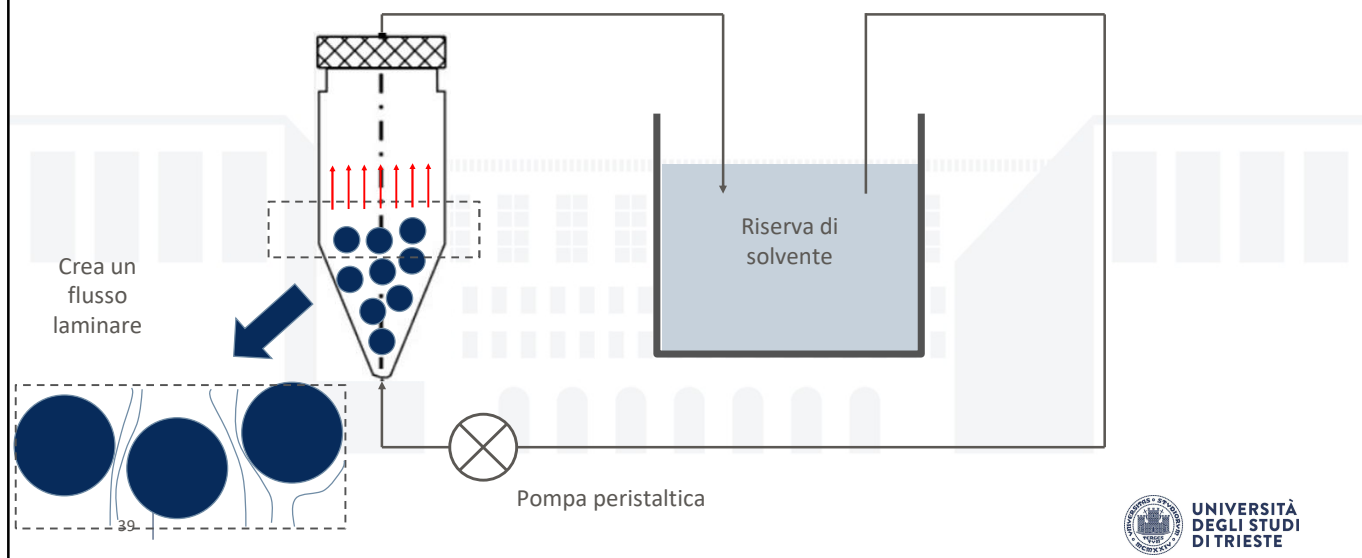
$$Vd = A * D \frac{(C_0 - C_t)}{x}$$



38

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

APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)



LEZIONE 4-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

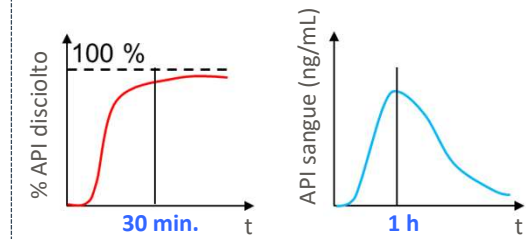
Temperatura: 37.5 °C

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

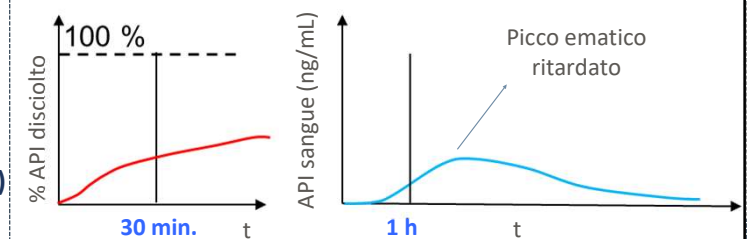
Temperatura: 37.5 °C

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...



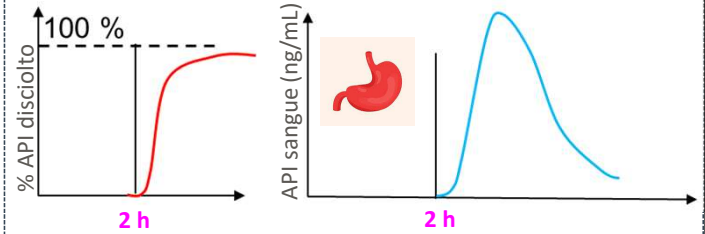
42



METODI

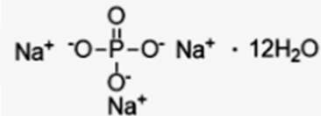
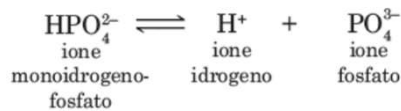
FF a rilascio ritardato

(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.

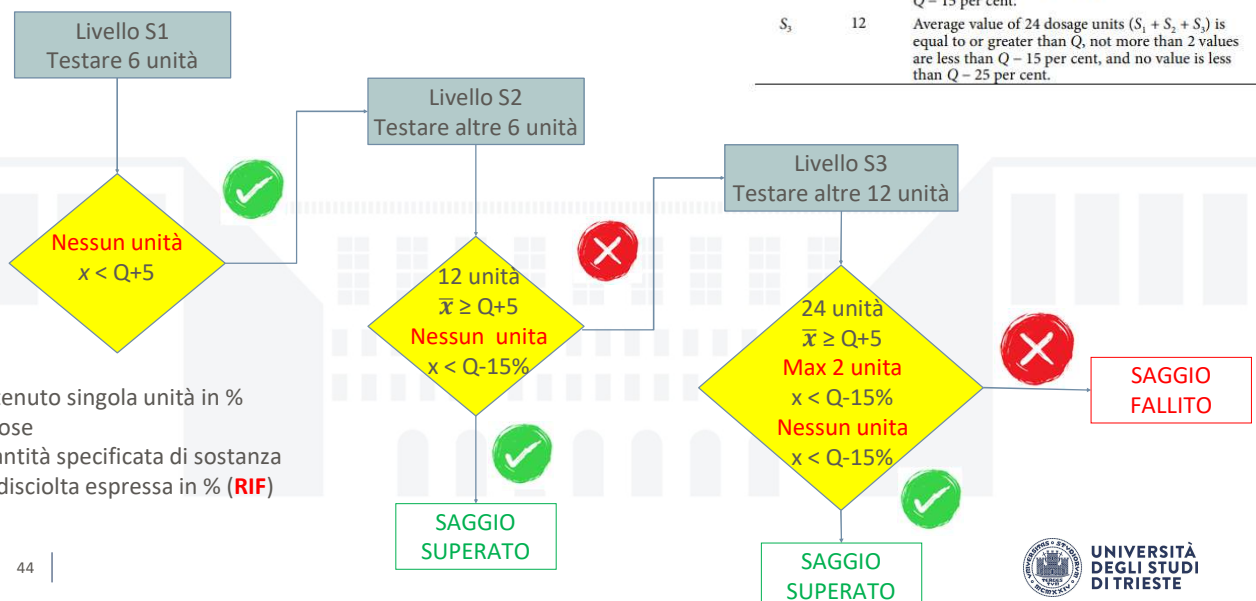


2.9.3 INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

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.

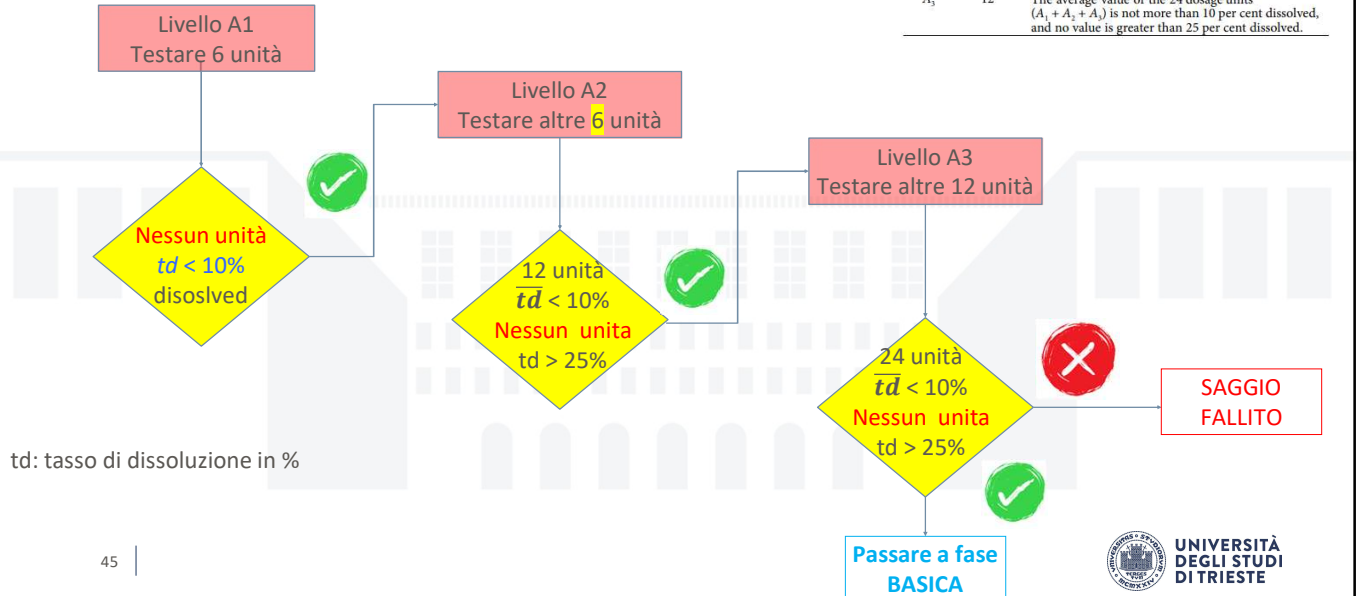


2.9.3 INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

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.

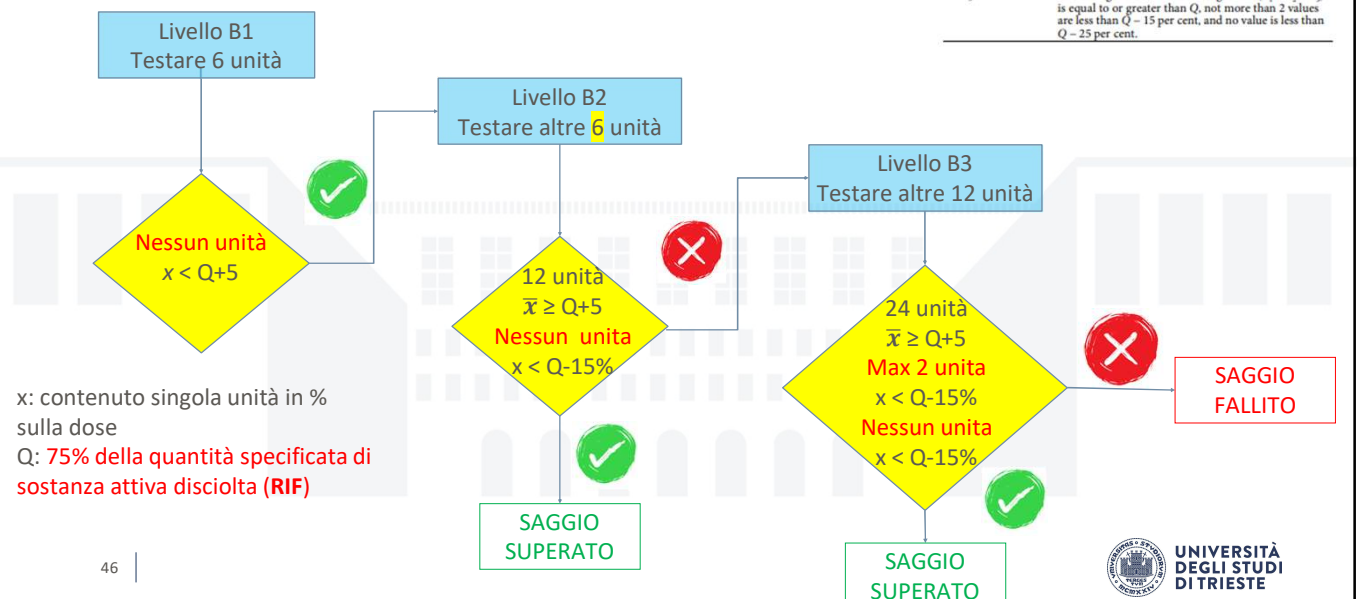


2.9.3 INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Forme solide a rilascio ritardato-CICLO BASICO

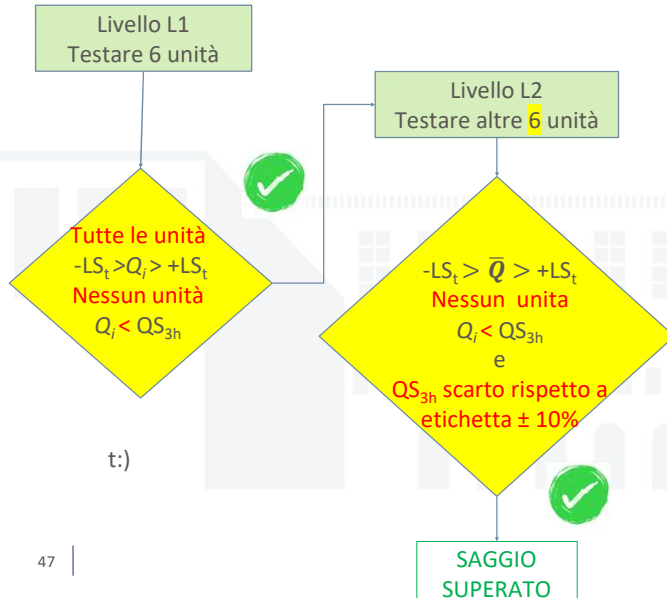
Table 2.9.3.-4

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 %

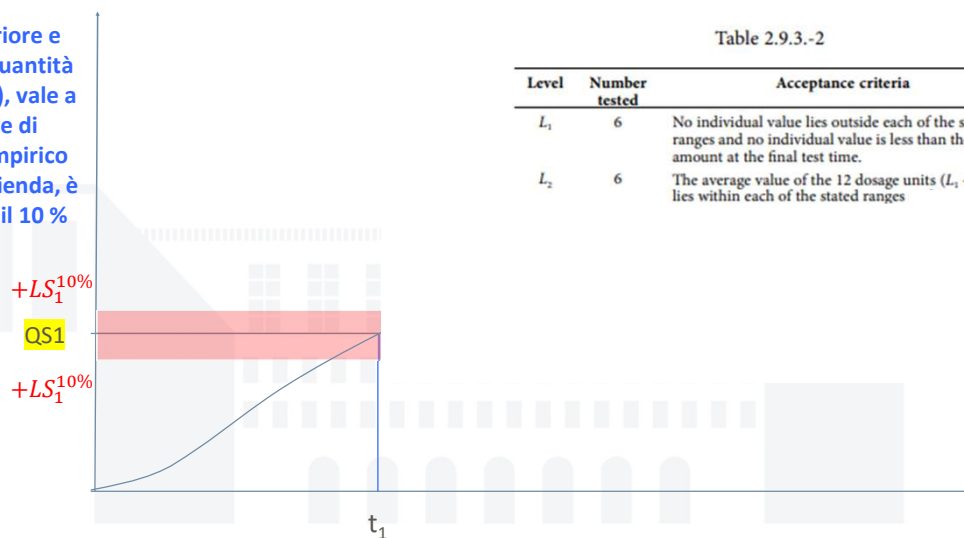


Table 2.9.3.-2

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)

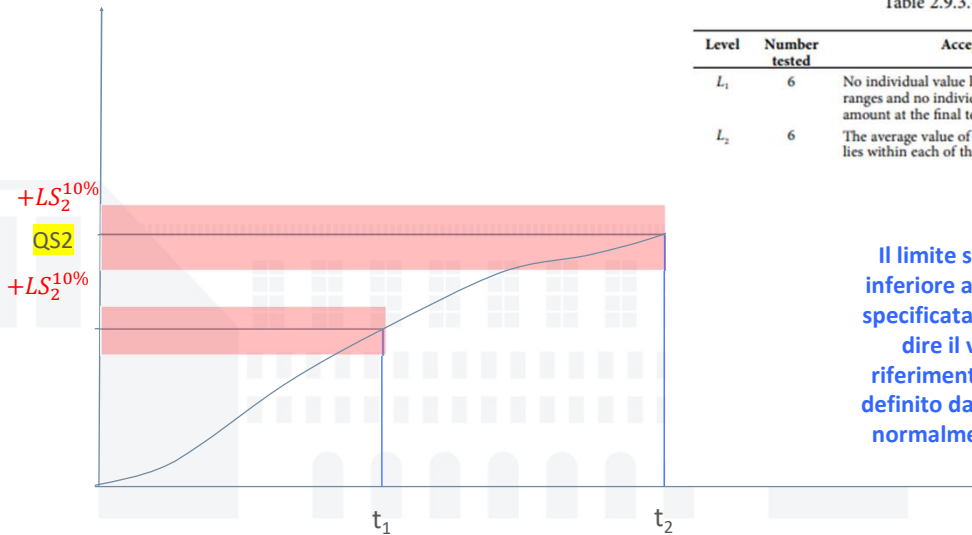


Table 2.9.3.-2

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 %

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

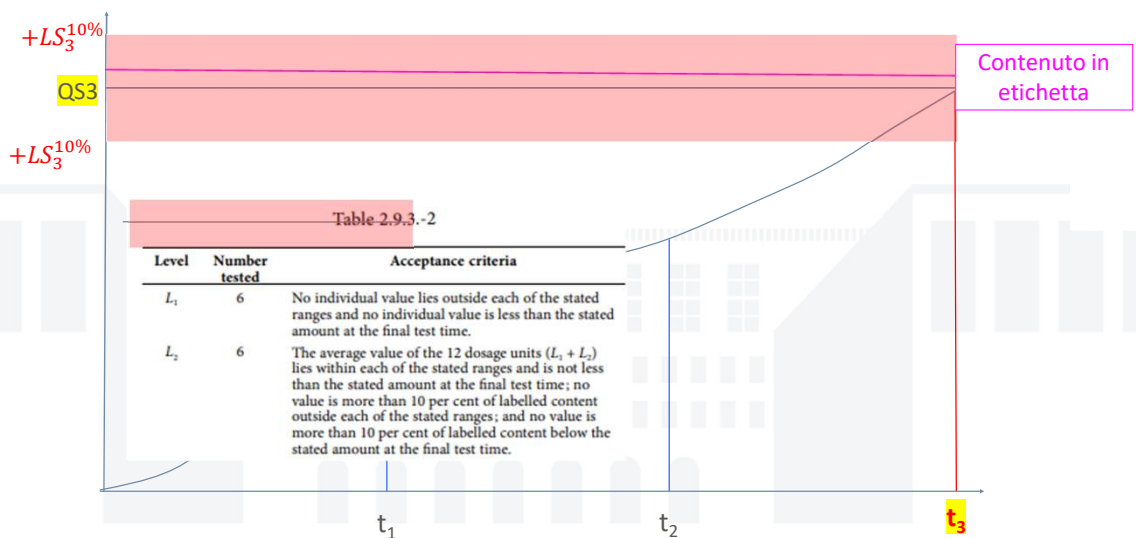


Table 2.9.3.-2

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.

«TAKE HOME MESSAGES»

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____