UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

06/10/2026



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 primiere 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)

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

FARMACOPEA EUROPEA (XI ED.)



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 (*farmaci di origine vegetale)*	1357
13	HOMEOPATHIC PREPARATIONS	1787
14-17	MONOGRAPHS	1853-6048

Ultimo accesso Luglio 2024

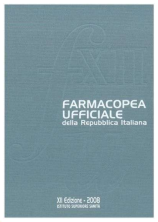
3

Index Ph. Eur. p. 6047 https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/index_E.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 FARMCIA 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 © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

FASI DEL CONTROLLO QUALITÀ

Materiale da imballaggio
Test secondo Ph.Eur.

Recezione e stoccaggio materie prime



Controllo materie prime (e.g., polveri)

Test secondo Ph.Eur. (non obbligatori)

Fase preparativa



e.g., miscelazione

Test non previsti da Ph.Eur.

Fase produttiva



Controllo forme farmaceutiche a campione (e.g., compresse)

Test secondo Ph.Eur. OBBLIGATORI

Fase di imballaggio



Medicinale finito

6

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SAGGI SULLE MATERIE PRIME



- Polveri solide
- Liquidi
- Semisolidi

http://it.fengchengroup.net/





https://www.amazon.it/AIESI%C2%AE-Bidistillata-clinico-industriale-tanica/dp/B099KS2W38

https://www.ebay.it/



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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

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

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 rispecchi i requisiti minimi per l'immissione in commercio

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SAGGI PER ANALISI DIMENSIONALE POLVERI: ESEMPIO

BASF CORPORATION

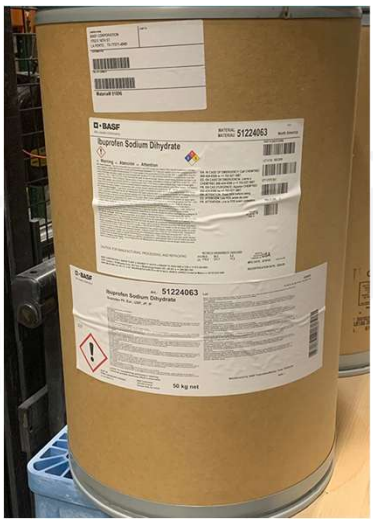
BASF
We create chemistry

Certificate of Analysis

Customer:	Product Number	: 51224063	
	Product Name	: Ibuprofen Sodium Dihydrate 50KG Fibre drums	
	Vehicle	:	
	Batch/Lot	:	
	Manuf.Date	: May-17-2019	
Attention:	Shipped Date	:	
FAX:	Shipped Quantity	:	
Cust Prod:	Delivery Date	:	
Cust Prod Name:	Order Number	:	
Cust P.O.:			
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		290
Sodium Ibuprofen content by HPLC	98.4	%	98.0	102.0
Water	13.6	%	12.0	14.5
Particle Size		µm		
Median Particle Size	77	µm	50	120
Ph Eur Imp A + Imp O	0.01	%		0.05
Ph Eur Impurity J	0.00	%		0.15
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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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.

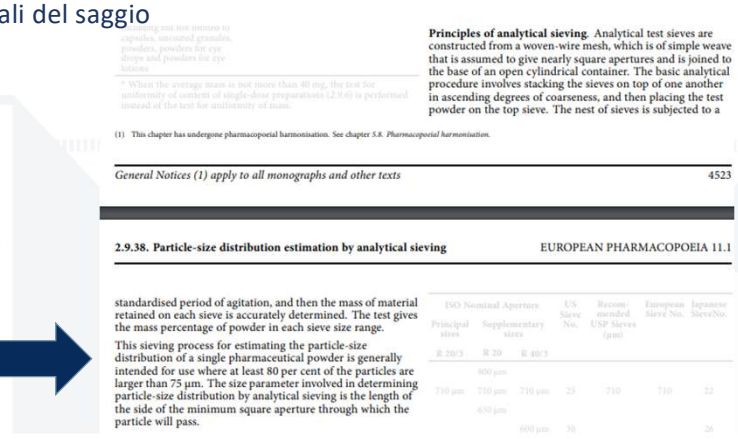
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

STRUTTURA GENERALE SAGGIO (*E.G.* 2.9.38)

Principi generali del saggio

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



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

(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.

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

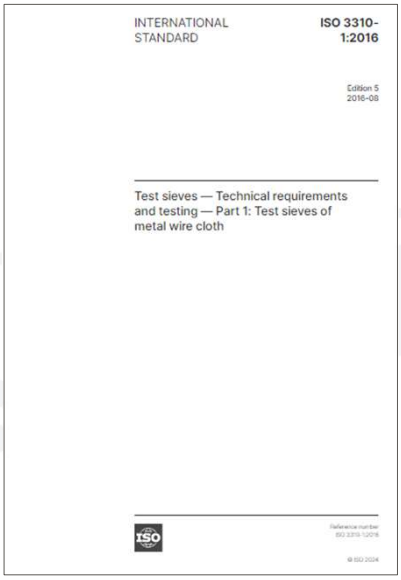
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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.



INTERNATIONAL STANDARD

ISO 3310-1:2016

Edition 5
2016-08

Test sieves — Technical requirements and testing — Part 1: Test sieves of metal wire cloth

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

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SETACCIO ANALITICO (2.9.38)



https://www.geass.com/setacciatore-automatico-filtra-f-ti-150-200/



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

Table 2.9.38.-1.

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

Copyright ® Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

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.

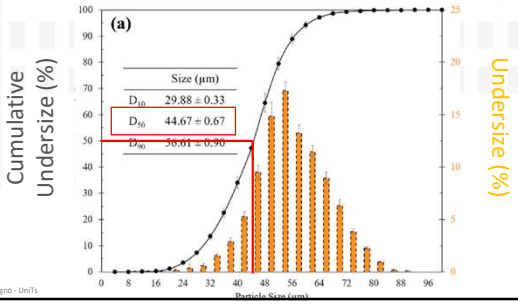
Copyright ® Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SAGGIO SCORRIMENTO POLVERI (2.9.36)

TITOLO

2.9.36. POWDER FLOW(2)

Descrizione generale del saggio

The widespread use of powders in pharmaceutics 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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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 ($\rho_{untapped}$) and tapped bulk density (ρ_{tapped}) as follows:

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

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

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

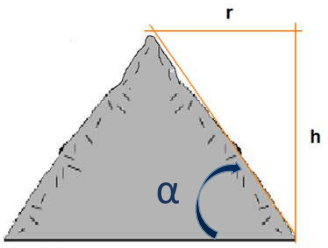
LEZIONE 4-QUESITO 4.1

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 si 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**

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

LEZIONE 4-QUESITO 4.1

INDICARE QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È QUELLA CORRETTA:

a) Il lotto No. #23001° passa il saggio di scorrevolezza di Eur.Ph. e può essere utilizzato per la produzione di compresse;

b) Il lotto No. #23001° non supera saggio di scorrevolezza di Eur.Ph. e non può essere utilizzato per la produzione di compresse;

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

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SAGGI PER CQ PREPARAZIONI FARMACEUTICHE ORALI







Monolitiche

Disperse

Compresse (0478)

Capsule (0016)

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]

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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*

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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*

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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.*

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

TEST **OBBLIGATORI** ADDIZIONALI

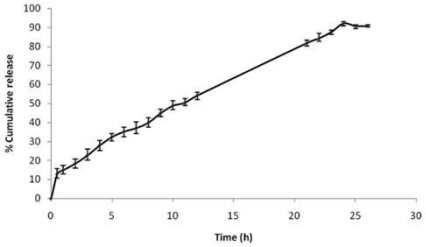
2.9.1 Test di disintegrazione



- 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



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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/

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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



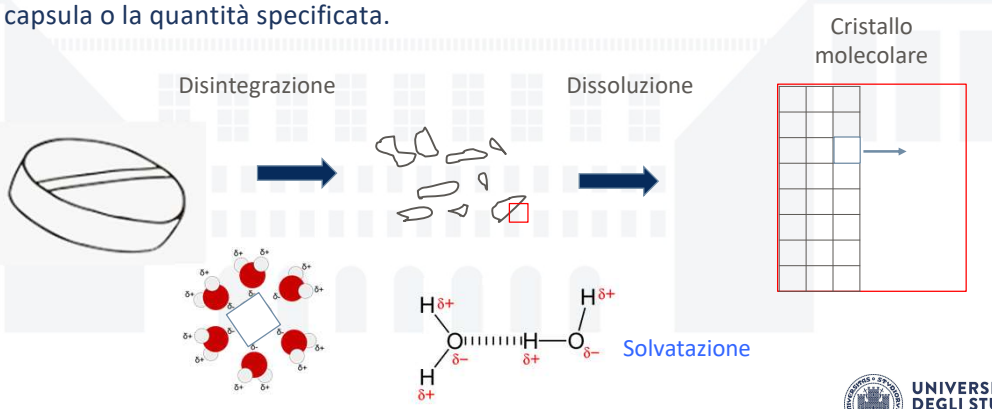
Preparazioni vaginali (1164)
2.9.3 Saggio di dissoluzione per forme farmaceutiche

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

2.9.3 SAGGIO DI DISSOLUZIONE FORME SOLIDE

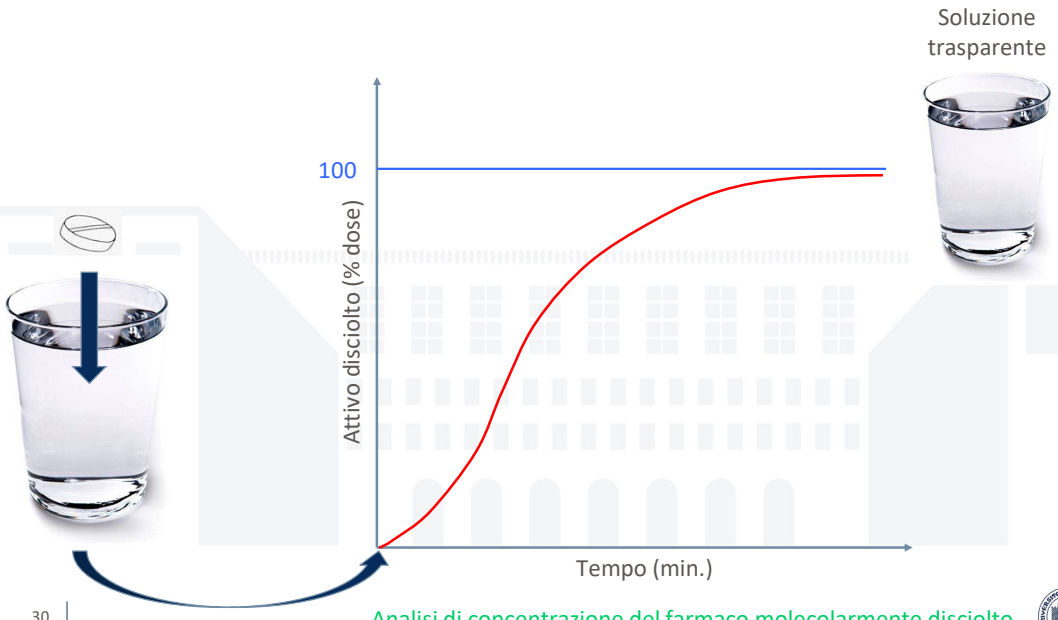
Questo test serve per valutare la conformità ai requisiti di **dissoluzione** per forme di dosaggio solide somministrate per via orale. In questo capitolo, un'unità di dosaggio è definita come 1 compressa o 1 capsula o la quantità specificata.



29

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

PROFILO DI DISSOLUZIONE STANDARD



30

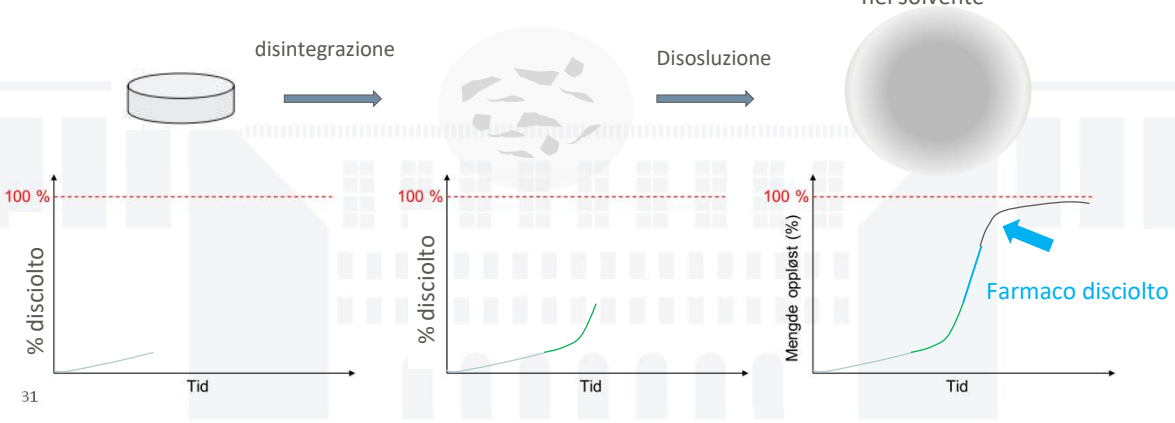
Analisi di concentrazione del farmaco molecolarmente disciolto

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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



31

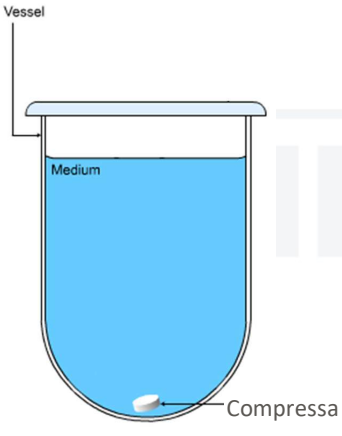
L'area superficiale cambia nel tempo, nel caso delle compresse convenzionali, aumenta Mammano che la disintegrazione procede. Poi il calo di gradiente riduce la velocità dissolutiva

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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.

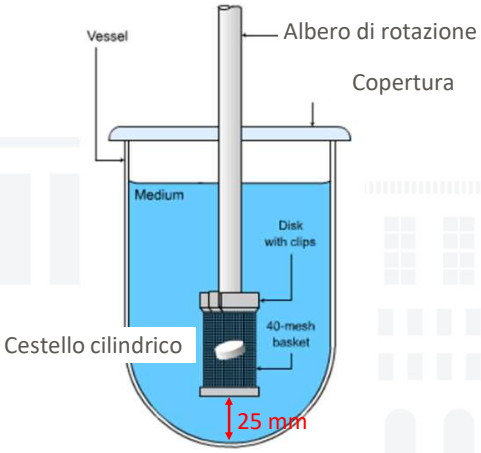




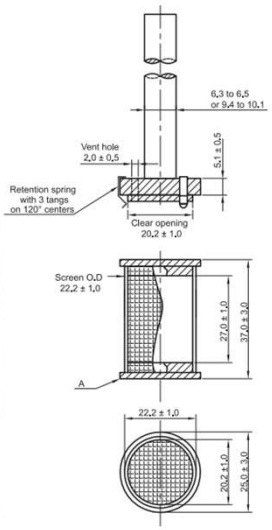
https://www.collegeofpharmacy.com/callearningcentre/demonstrationCALPackages/DissolutionDemo/1Introduction/page-7.html

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

APPARECCHIO 1 (A CESTELLO)

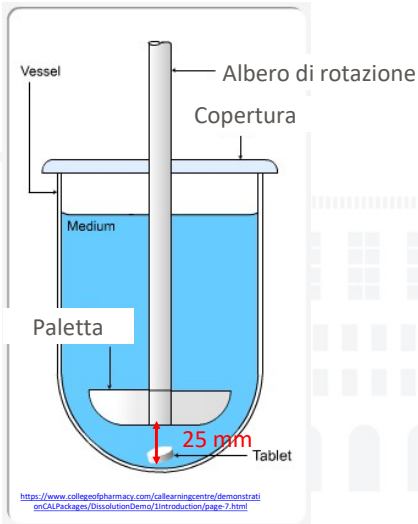


https://www.collegeofpharmacy.com/callearningcentre/demonstrationCALPackages/DissolutionDemo/1Introduction/page-7.html

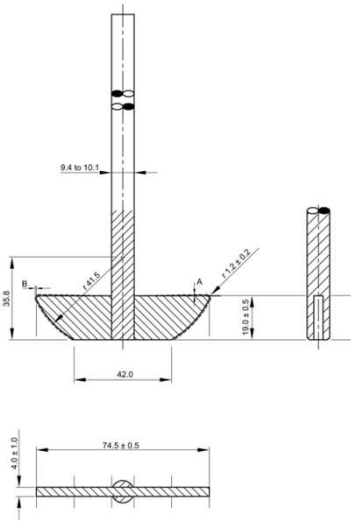


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

APPARECCHIO 2 (A PALETTA)

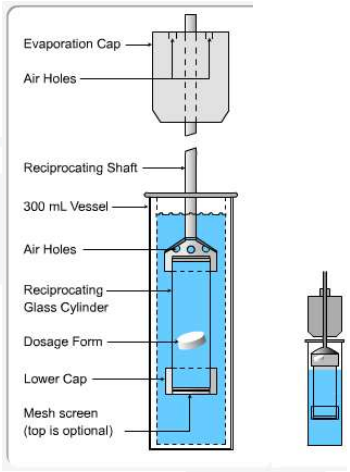


https://www.collegeofpharmacy.com/callearningcentre/demonstrationCALPackages/DissolutionDemo/1Introduction/page-7.html



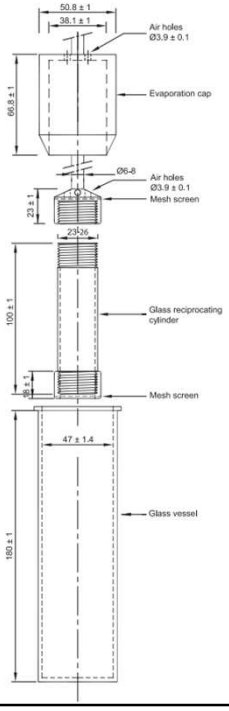
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

APPARECCHIO 3 (A PISTONE)



https://www.collegeofpharmacy.com/callearningcentre/demonstrationCALPackages/DissolutionDemo/1Introduction/page-7.html

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



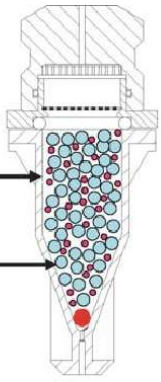
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)

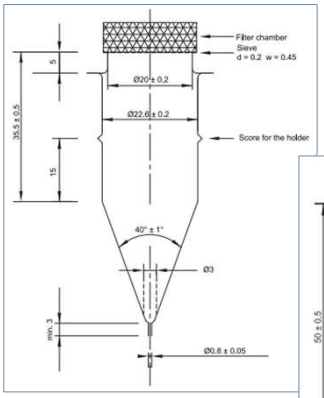
Sistema di filtraggio

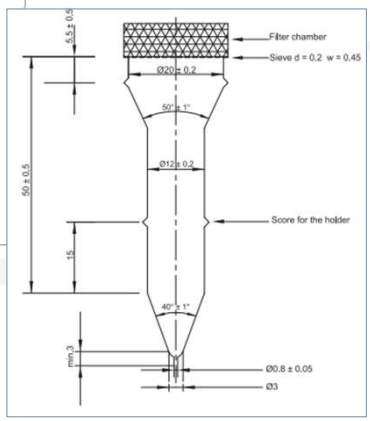
Microsfere inerti

Sferette di vetro



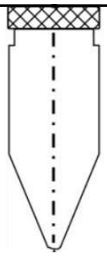
Flow-Through Cell





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

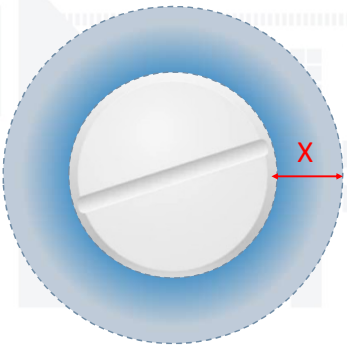
APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)

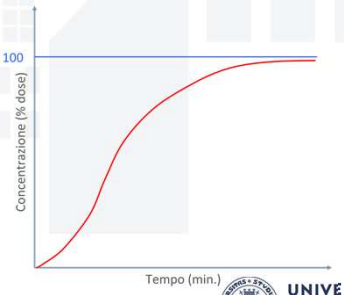


- Perché usarla?

Il suo impiego è specifico nei casi un cui sia importante verificare la dissoluzione in condizioni «*sink*»

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

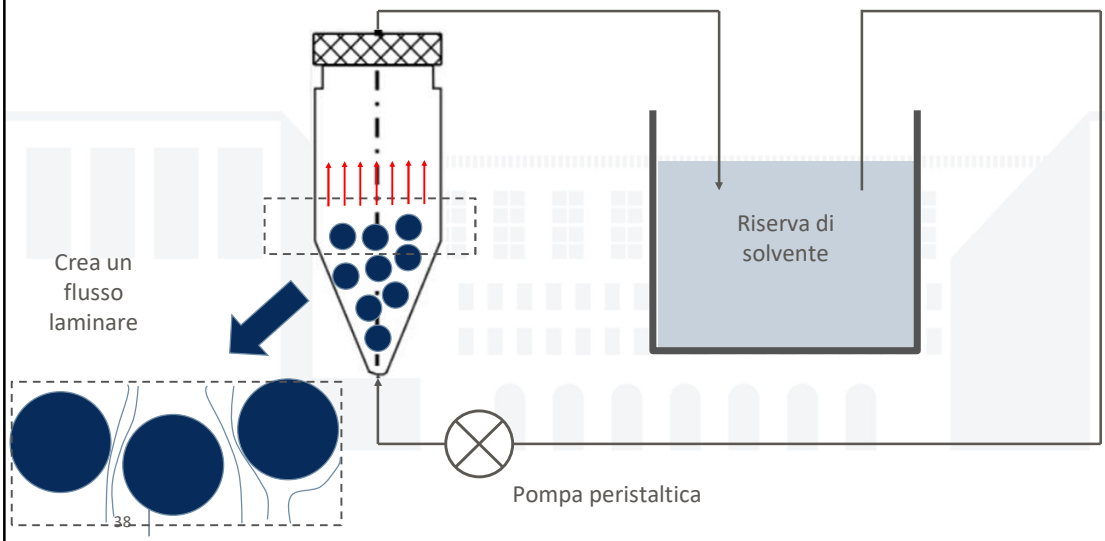




X: spessore dello strato fisso (o strato di acqua legata, «*unstirred water layer, UWL*»)

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

LEZIONE 4-QUESITO 4.1

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

QUIZ

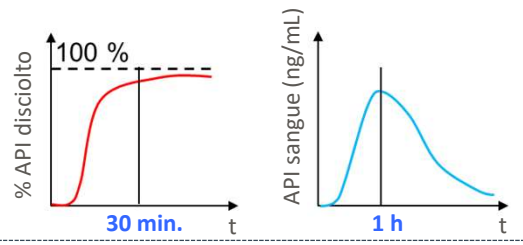
39

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

METODI

Per riflettere…



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.

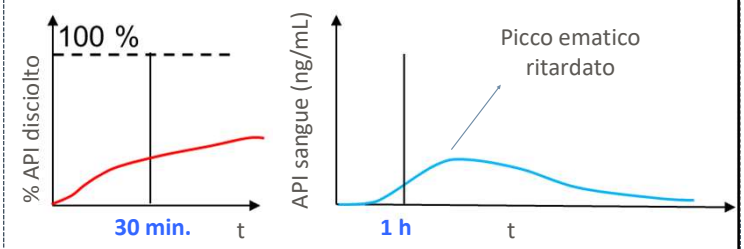
In tali casi, i gas disciolti devono essere rimossi prima del test

40

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

METODI

Per riflettere…



FF a rilascio modificato (Apparecchio 1 e 2)

Volume mezzo di dissoluzione: 900 mL

Temperatura: 37.5 °C

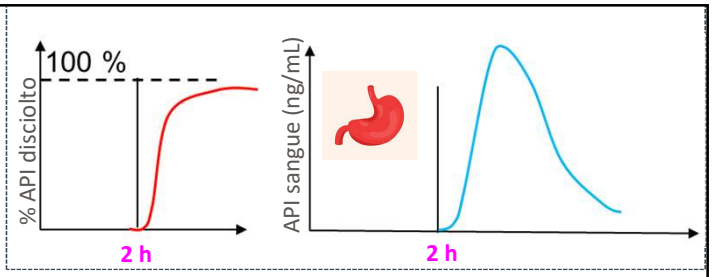
Mezzo di dissoluzione: viene utilizzato un mezzo di dissoluzione adatto. Il volume specificato si riferisce a misurazioni effettuate tra 20 °C e 25 °C. Se il mezzo di dissoluzione è una soluzione tamponata, regolare la soluzione in modo che il suo pH sia entro 0,05 unità del pH specificato.

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

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

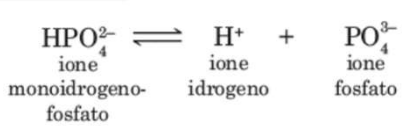
METODI

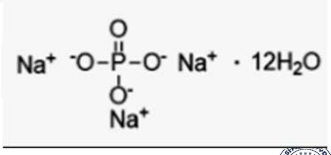


FF a rilascio ritardato

(Apparecchio 1 e 2, PROCEDIMENTO A O B)

Ciclo acido	Ciclo basico
Volume mezzo di dissoluzione: 750 mL Temperatura: 37.5 °C Durata: 2 ore Mezzo di dissoluzione: 0.1 M HCl in *acqua R*	Aggiungere (entro 5 min.) 250 ml di soluzione 0.20 M in *acqua R* di sodio fosfsto tribasico dodecaidrato (pH finale 6.8 ± 0.050) Temperatura: 37.5 °C Durata: 45 min.





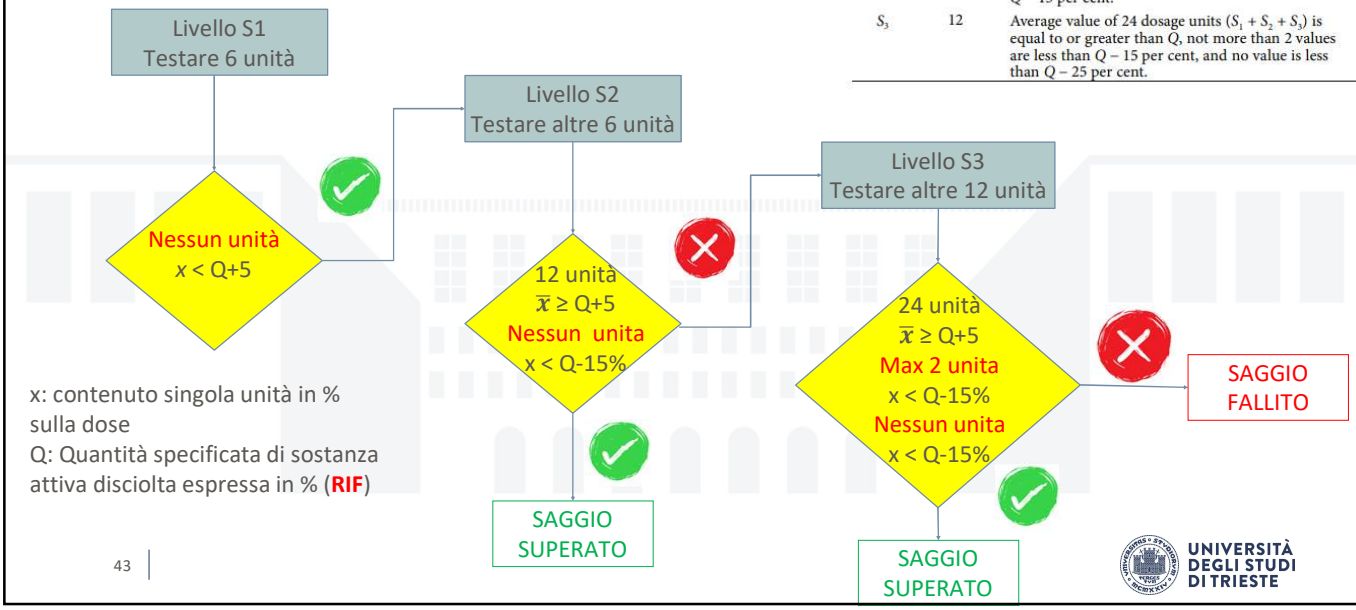
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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.



x: contenuto singola unità in % sulla dose
Q: Quantità specificata di sostanza attiva disciolta espressa in % (**RIF**)

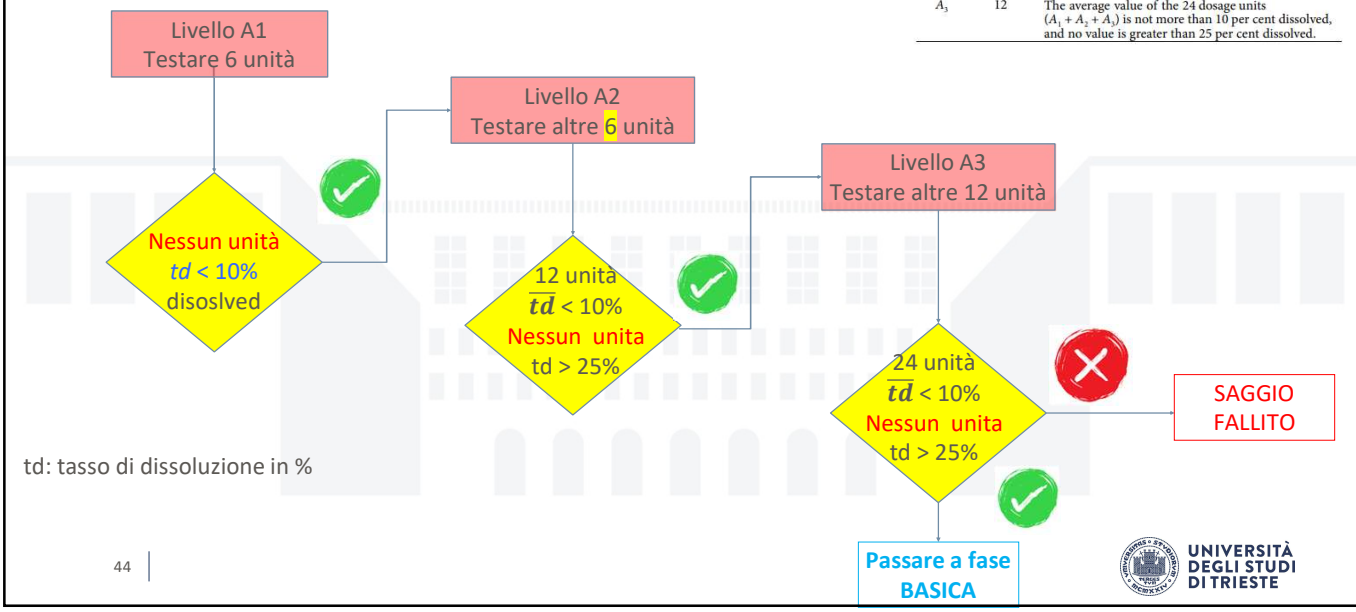
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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.



td: tasso di dissoluzione in %

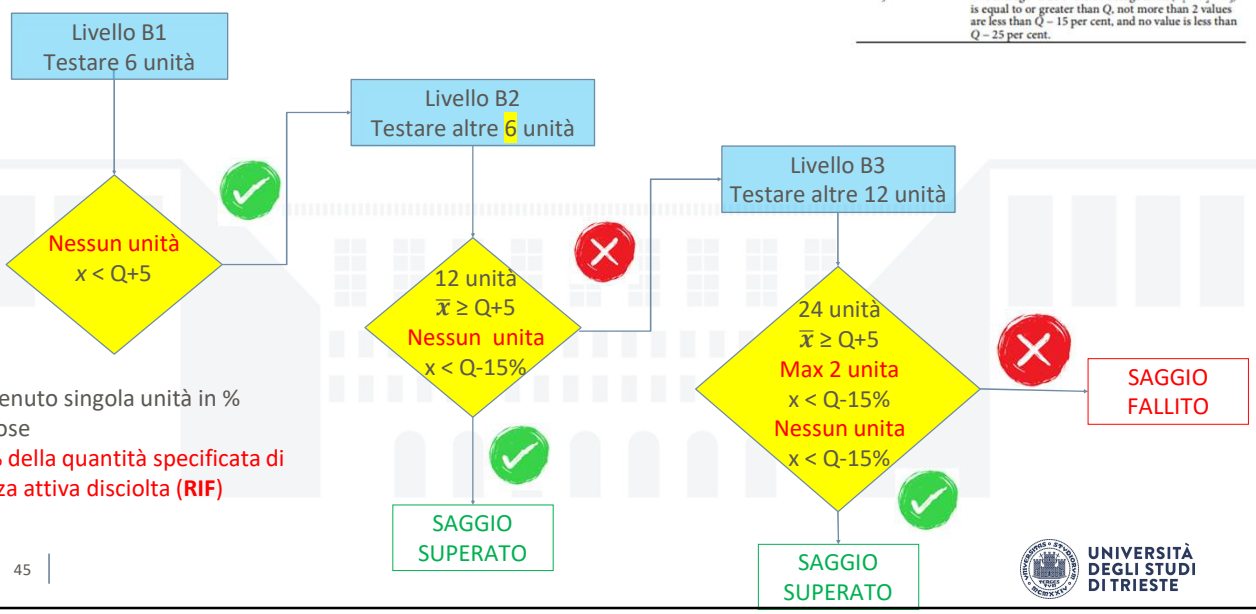
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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.



x: contenuto singola unità in % sulla dose
Q: 75% della quantità specificata di sostanza attiva disciolta (**RIF**)

45

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

«TAKE HOME MESSAGES»

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

46

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE