



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Tesista: Santarelli Emanuela

Master in preparazioni galeniche per uso umano e veterinario
FORMULAZIONI ENTERICHE PER UN RILASCIO MIRATO
DEL FARMACO:

Efficienza dei diversi metodi attualmente utilizzabili
nel laboratorio galenico

Capsule gastroresistenti

Le capsule gastroresistenti sono capsule a rilascio ritardato preparate in modo da resistere al fluido gastrico ed a rilasciare il o i loro principi attivi nel fluido intestinale. (Farmacopea)



GASTRORESISTENZA: QUANDO E' NECESSARIA

La via di somministrazione orale risulta essere quella maggiormente utilizzata, ma non tutti i principi attivi possiedono adatte caratteristiche per poter essere somministrati per tale via; alcuni farmaci ad esempio sono irritanti per la mucosa gastrointestinale (come l'acido acetilsalicilico) oppure vengono inattivati dalla presenza dei succhi gastrici presenti nello stomaco. Un rivestimento gastroresistente può essere necessario per stabilizzare e migliorare la biodisponibilità delle sostanze instabili a pH acido oppure per migliorare la tollerabilità di sostanze gastrolesive o ancora per ottenere un rilascio controllato nell'intestino tenue di sostanze ad azione locale

Sostanze distrutte dall'acidità gastrica:

.Pancreatina, glutathione, dhea, probiotici

Sostanze gastrolesive:

.Fans, sali di ferro e magnesio, teofillina, bisacodile

Sostanze richiedono un rilascio mirato nell'intestino:

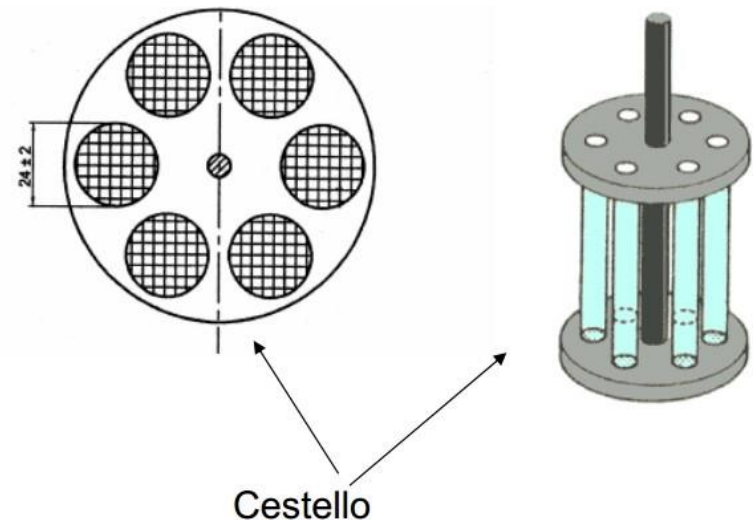
.Bisacodile, budesonide, antisettici intestinali, vermicidi etc.

In questa tesi verranno illustrate le formulazioni enteriche che è possibile allestire nel laboratorio galenico della farmacia e i risultati dei test di disaggregazione effettuati su di esse. Tenendo anche conto, della tariffazione finale di alcune preparazioni eseguite con le diverse metodiche prese in esame, si potrà valutare quale sia il metodo più conveniente oltre che efficiente da seguire in farmacia.

Saggio per la verifica della gastroresistenza

Il saggio previsto dalla FU permette di determinare se le capsule si disaggregano entro il tempo prescritto quando vengono poste in un mezzo liquido con specifiche condizioni sperimentali.

Per questo controllo, si impiega un contenitore del tipo riportato in figura (la FU ne specifica puntualmente caratteristiche e le dimensioni a seconda della forma farmaceutica), il quale, con un apposito meccanismo, viene alternativamente abbassato e sollevato (per simulare i movimenti peristaltici dello stomaco) all'interno di una soluzione.



APPARECCHIO PER IL SAGGIO DI DISAGGREGAZIONE

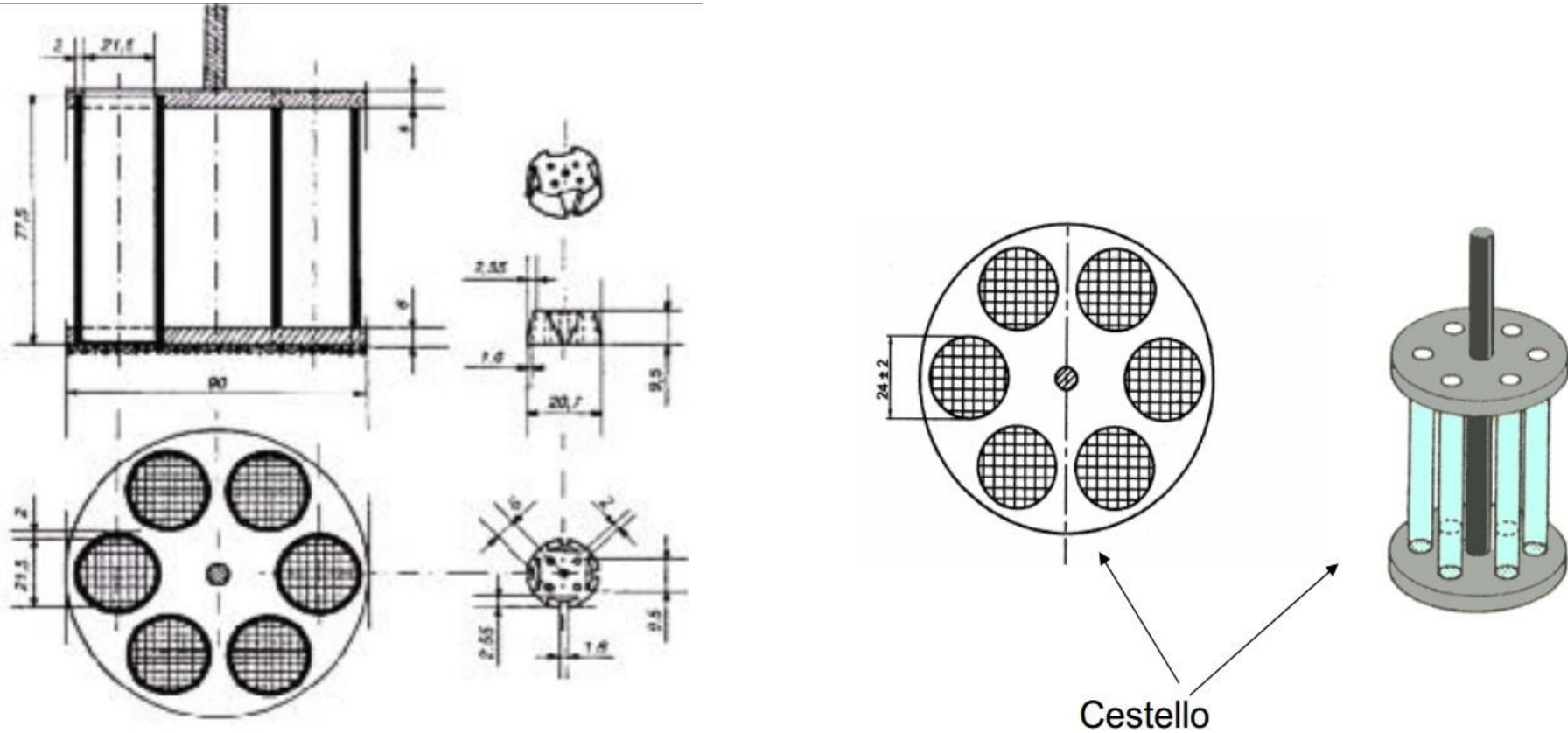


Figura 2.9.1-1
Dimensioni in millimetri

Saggio per la verifica della gastroresistenza

1) Le capsule con rivestimento enterico devono rimanere integre per almeno un ora in una soluzione di acido cloridrico 0,1 N, sotto agitazione (saggio per la disaggregazione 2.9.1 della F.U.I. XII).

2) Le stesse capsule, poste subito dopo, sotto agitazione in una soluzione tampone fosfato a pH 6,8 devono disaggregarsi entro un ora.

La disaggregazione si intende raggiunta quando:

- nessun residuo rimane sulla rete del cestello
- se c'è un residuo, questo è costituito da una massa molle, senza nucleo palpabile, duro, non inumidito
- rimangono solo frammenti dell'involucro.

Possibili procedimenti da seguire per rendere le capsule gastroresistenti

- Trattamento delle capsule di gelatina con acetofalato di cellulosa 8% in acetone. Si effettuano due passaggi
- Introduzione di una capsula di gelatina in una capsula DR caps® (capsula nella capsula).
- Trattamento di una capsula DR caps® con acetofalato di cellulosa 8% in acetone. Si effettua un solo passaggio
- Trattamento delle capsule di gelatina con Eudragit® S 12,5

PRIMA DI INIZIARE IL TEST SI PRENDONO IN CONSIDERAZIONE:

.DUE PRINCIPI ATTIVI

1)Acido lipoico

2) Budesonide.

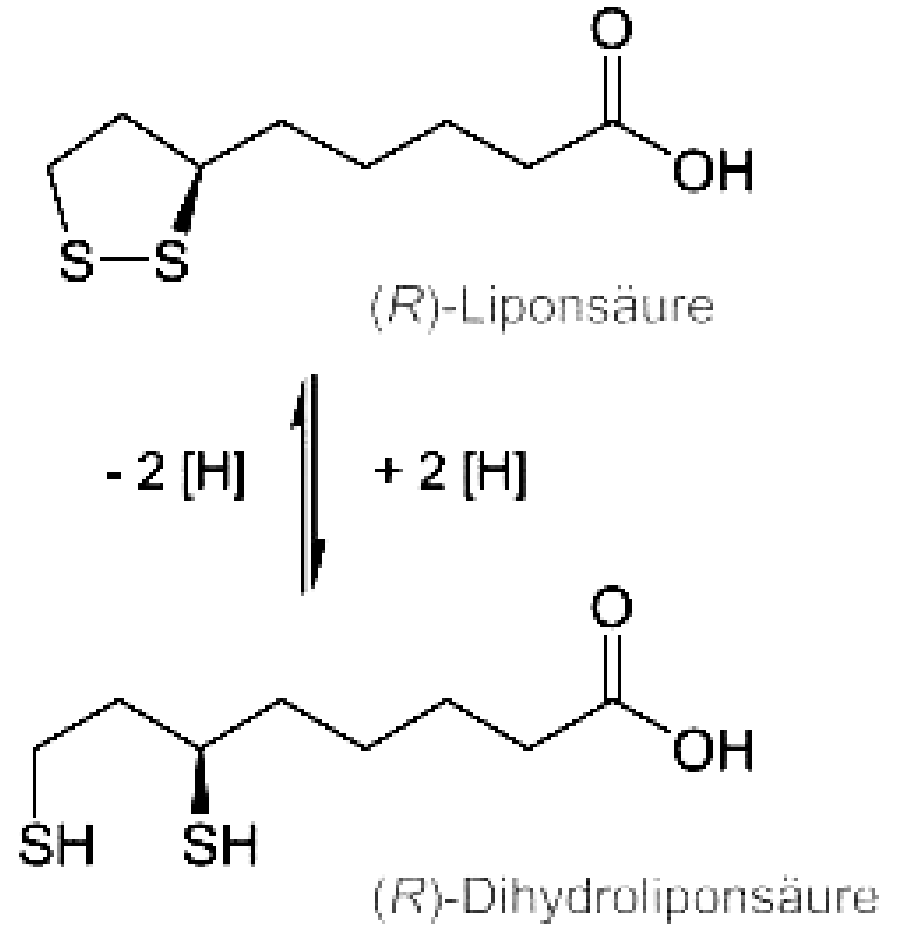
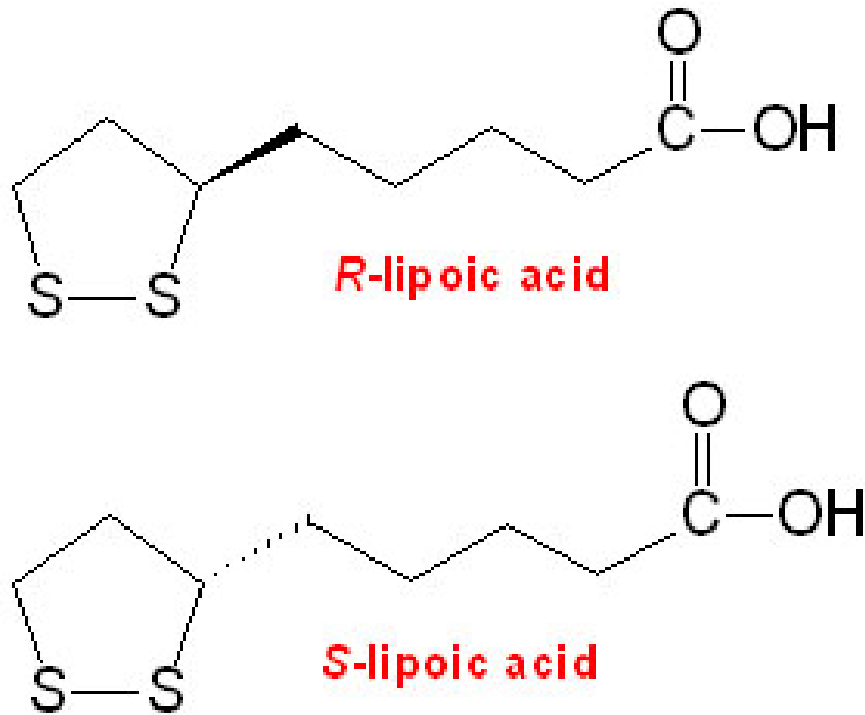
.E TRE DIVERSE FORMULAZIONI GASTRORESISTENTI:

1)Capsule di gelatina con 2 passaggi in acetofalato 8%

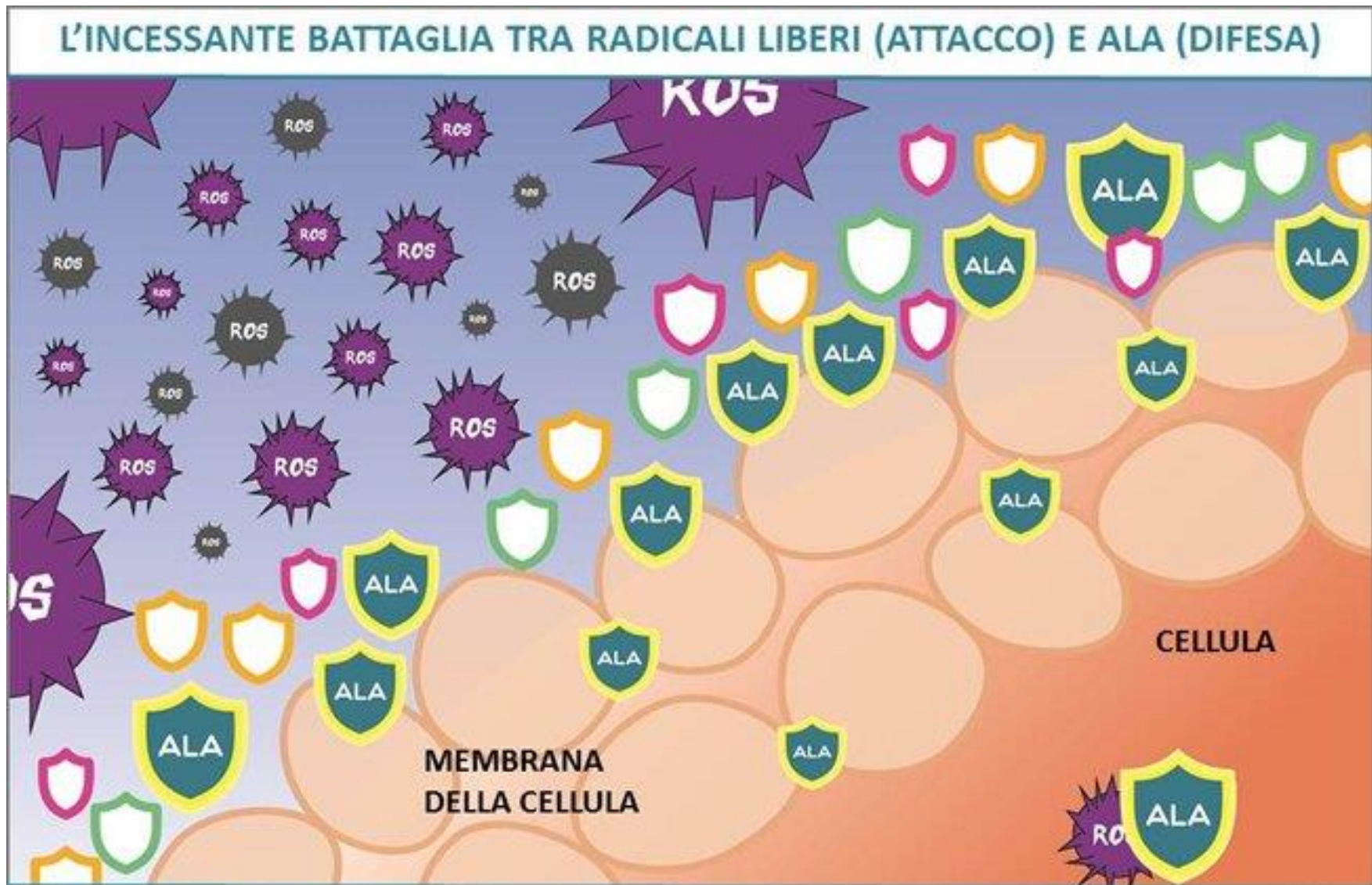
2)Capsule di gelatina in DR caps®

3)Capsule DR caps® con 1 passaggio in acetofalato 8%

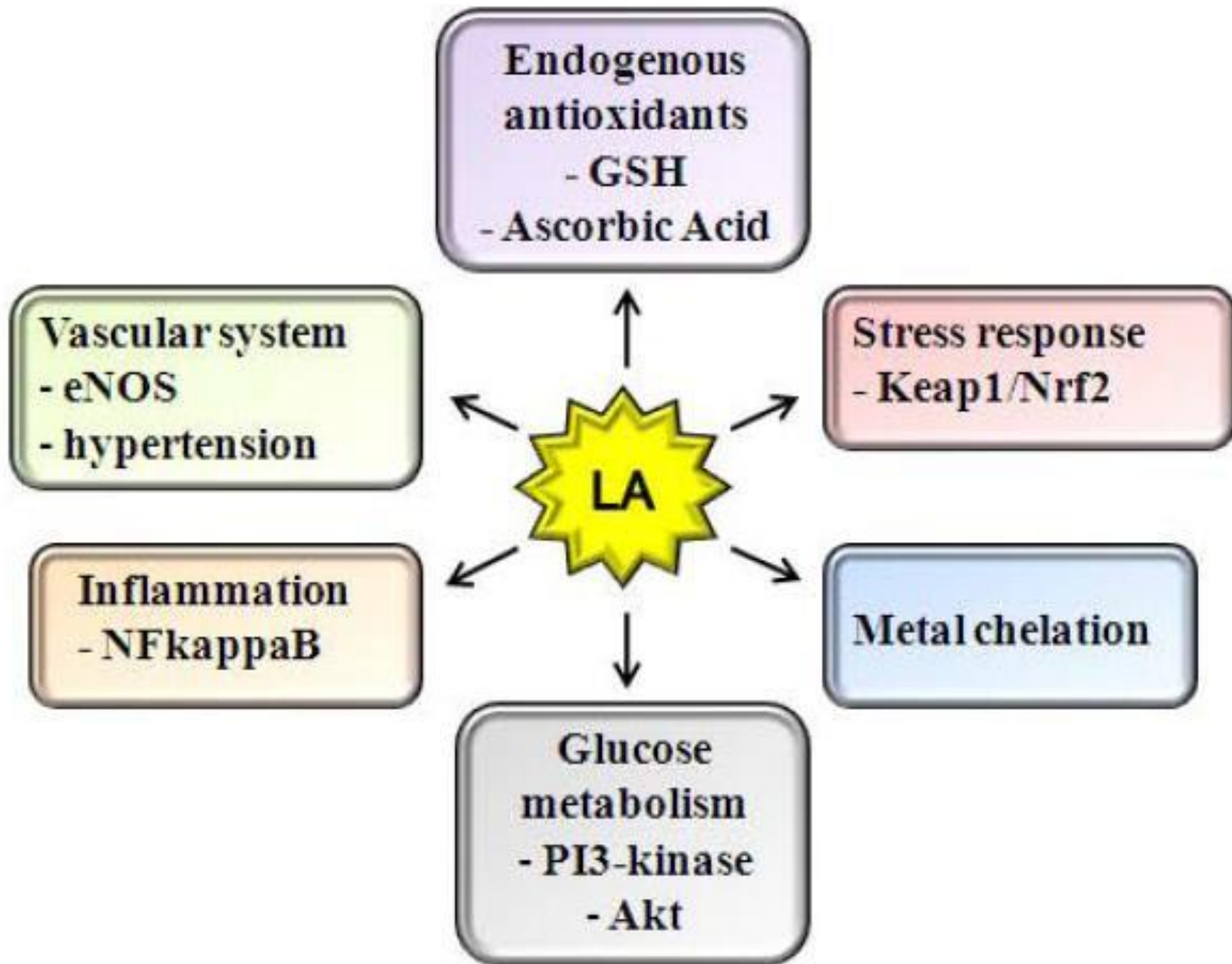
ACIDO ALFA LIPOICO



ACIDO ALFA LIPOICO: LA GUARDIA DEL CORPO DEI NOSTRI NERVI E NON SOLO

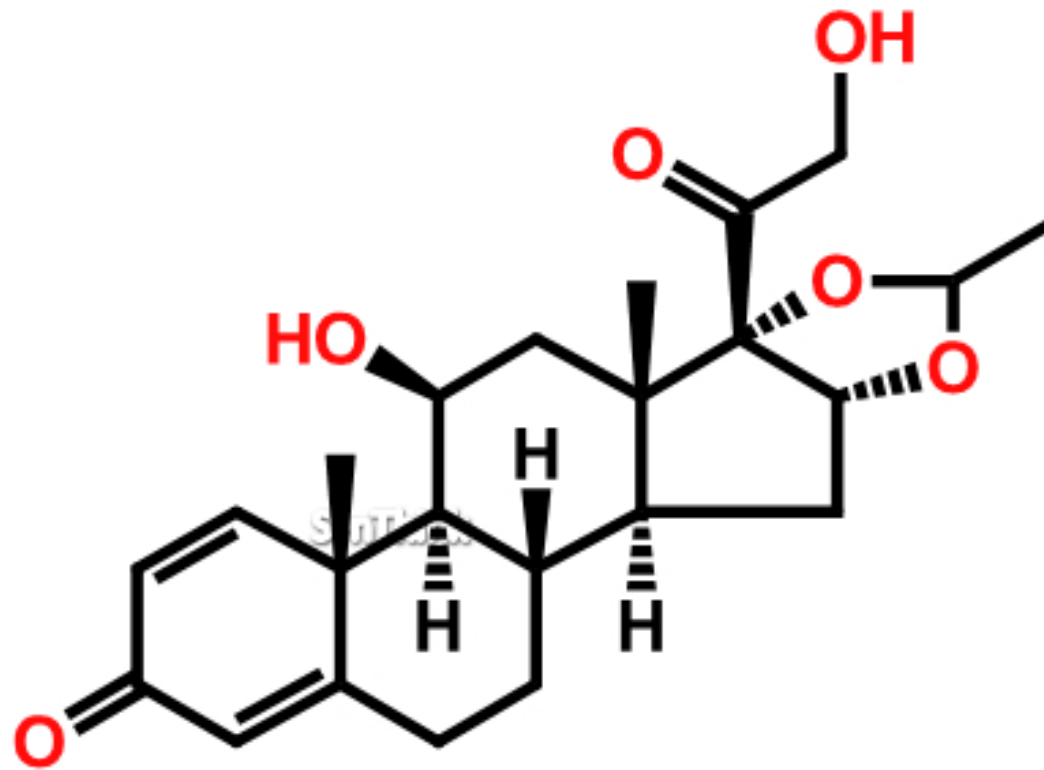


L'acido alfa-lipoico (ALA) é tra i principali antiossidanti che proteggono la cellula nervosa dall' attacco dei radicali liberi (ROS) che distruggono le membrane delle cellule nervose (stress ossidativo). Viene utilizzato da anni nella prevenzione dei sintomi della neuropatia diabetica.



Principali attività dell'acido lipoico

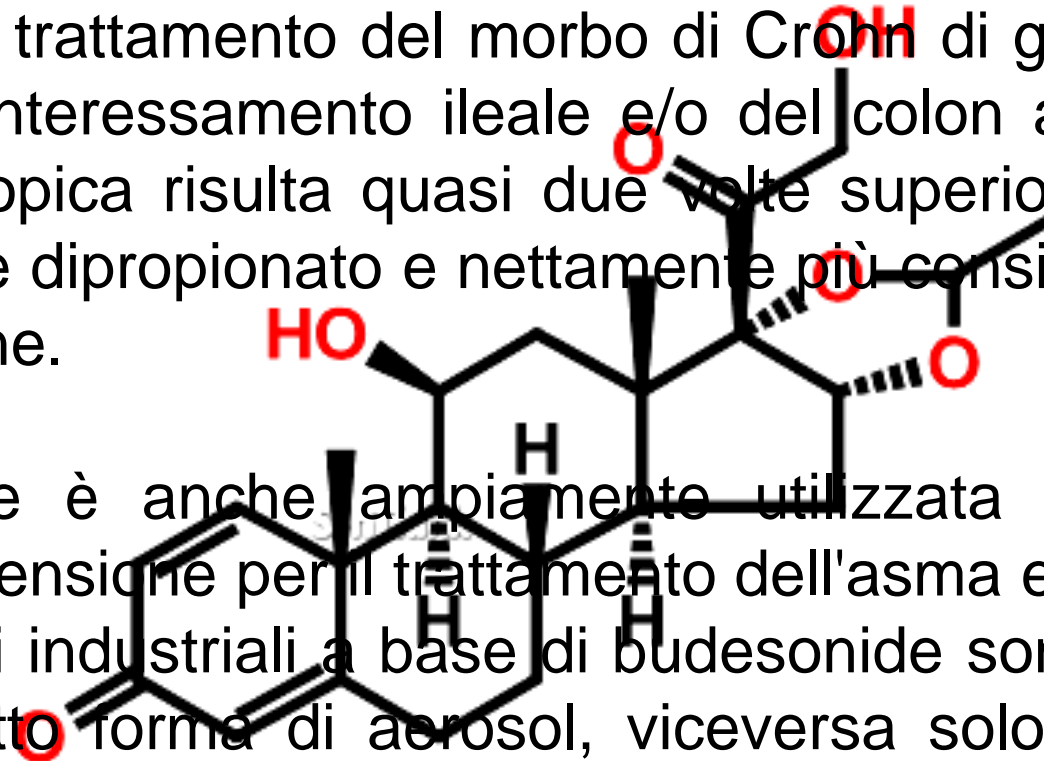
BUDESONIDE

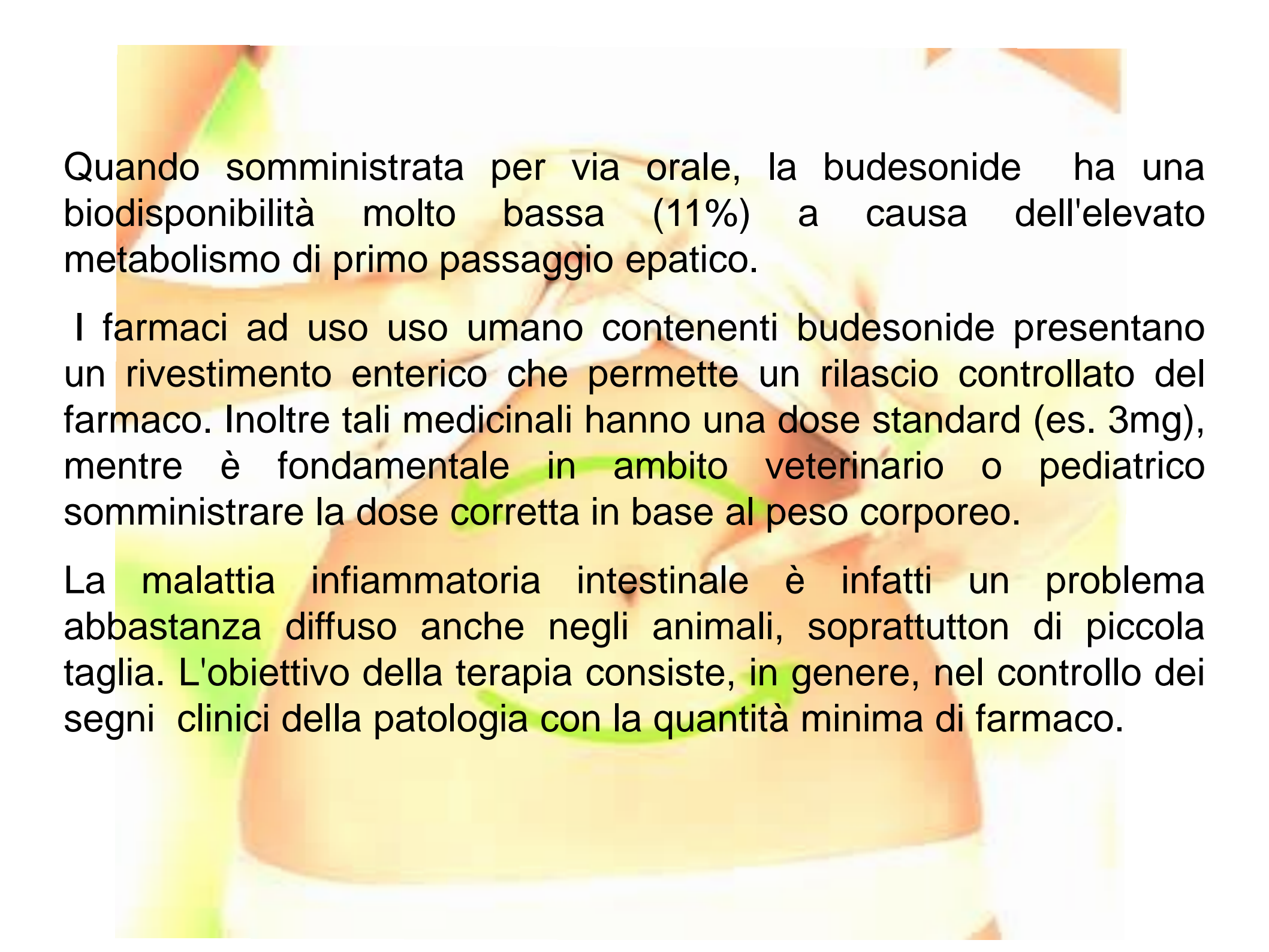


BUDESONIDE

La budesonide è un corticosteroide ad elevata attività locale utilizzata per il trattamento del morbo di Crohn di grado da lieve a moderato ad interessamento ileale e/o del colon ascendente. La sua potenza topica risulta quasi due volte superiore a quella del beclometasone dipropionato e nettamente più consistente di quella del prednisolone.

La budesonide è anche ampiamente utilizzata sotto forma di polvere e sospensione per il trattamento dell'asma e della rinite. Diversi farmaci industriali a base di budesonide sono disponibili in commercio sotto forma di aerosol, viceversa solo due specialità (Entocir®, Intesticort®) contenenti questo corticosteroide sono formulate in compresse da assumersi per via orale.





Quando somministrata per via orale, la budesonide ha una biodisponibilità molto bassa (11%) a causa dell'elevato metabolismo di primo passaggio epatico.

I farmaci ad uso umano contenenti budesonide presentano un rivestimento enterico che permette un rilascio controllato del farmaco. Inoltre tali medicinali hanno una dose standard (es. 3mg), mentre è fondamentale in ambito veterinario o pediatrico somministrare la dose corretta in base al peso corporeo.

La malattia infiammatoria intestinale è infatti un problema abbastanza diffuso anche negli animali, soprattutto di piccola taglia. L'obiettivo della terapia consiste, in genere, nel controllo dei segni clinici della patologia con la quantità minima di farmaco.

Il farmacista può sopperire a questa mancanza, infatti la realizzazione di capsule di budesonide permette:

- L'allestimento di capsule con diversi e specifici dosaggi di farmaco (es. 1, 3, 5mg eccetera) al fine di garantire il trattamento di animali di diversa taglia
- L'assenza di conservanti o sostanze allergizzanti
- L'allestimento di un numero variabile di capsule
- Una assunzione piu' facile del farmaco grazie all'aggiunta di componenti che rendono migliore la palatabilità del prodotto stesso, facilitando la somministrazione anche in quegli animali (es. gatto) in cui l'assunzione delle capsule risulta essere particolarmente problematica.

Il farmacista può infatti aromatizzare le capsule con aromi a base di pollo, manzo, crostacei al fine di facilitare l'assunzione delle stesse. Inoltre possono essere utilizzate capsule di piccola dimensione al fine di facilitare la deglutizione.



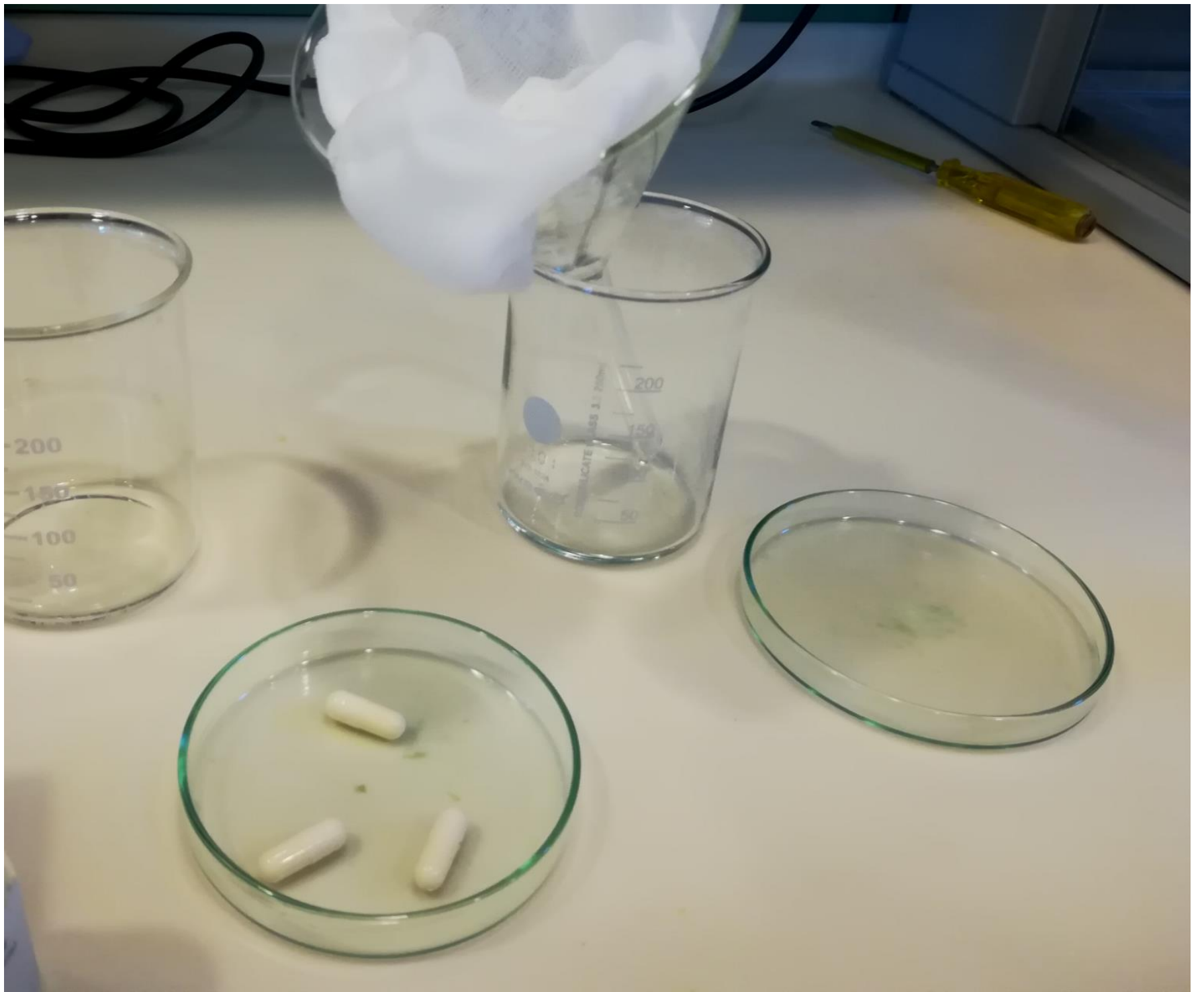
INIZIO DEL TEST: PREPARAZIONE DELLE CAPSULE

1) Preparazione capsule di gelatina con due passaggi in acetoftalato 8%

•Le capsule di gelatina misura 4 B/V sono state riempite con 1mg di budesonide e portate a volume con eccipiente tipo II. Le capsule 0 B sono invece riempite con acido lipoico granulare senza eccipiente.

•Le capsule 4 e 0 di cui sopra vengono disposte in un vassoio di immersione e sospese in una miscela di acetoftalato di cellulosa 8% per 40s, tenendole continuamente in movimento. Dopo filtrazione le capsule vengono messe su una vaschetta tipo piastra del Petri e mantenute in rotazione fino ad asciugatura.

•La procedura è stata ripetuta una seconda volta immergendo per 20 secondi le capsule nella soluzione di acetoftalato di cellulosa. Le capsule sono state successivamente poste sul banco da laboratorio e lasciate ad asciugare.



2)Preparazione capsule di gelatina in DR caps®

- Le capsule di gelatina misura 4 B/V sono state riempite con 1mg di budesonide e portate a volume con eccipiente tipo II. Le capsule 0 B sono invece riempite con acido lipoico granulare senza eccipiente.
- Le capsule di gelatina, già riempite vengono poi poste all'interno di una capsula 00DR caps®.

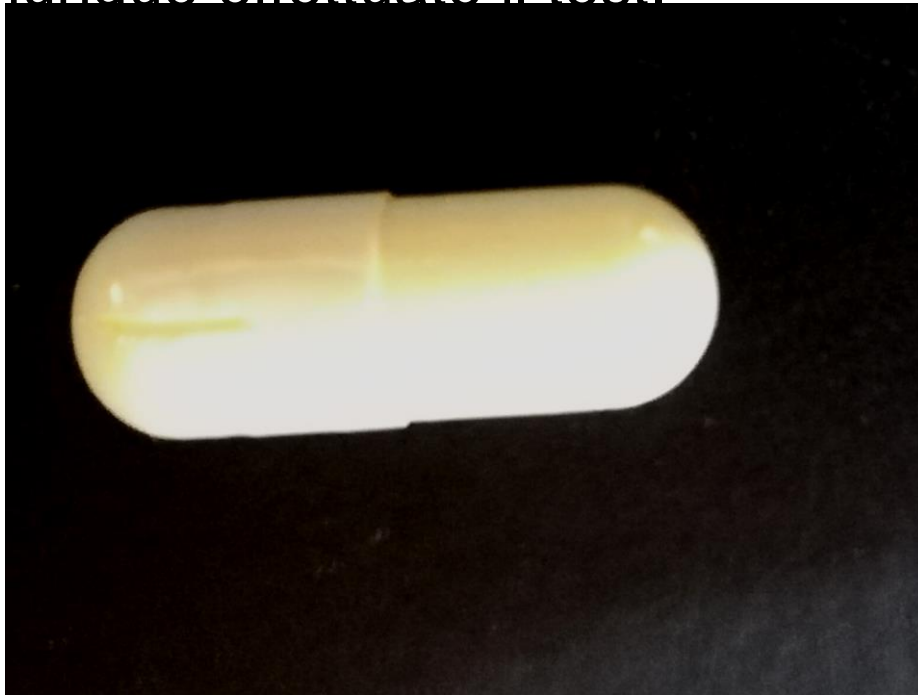
3)Preparazione delle capsule DR caps® con un solo passaggio in acetofalato 8%

•Alcune capsule DR caps® vengono riempite con 1mg di budesonide e portate a volume con eccipiente tipo II. Altre capsule DRcaps® sono invece riempite con acido lipoico granulare senza eccipiente.

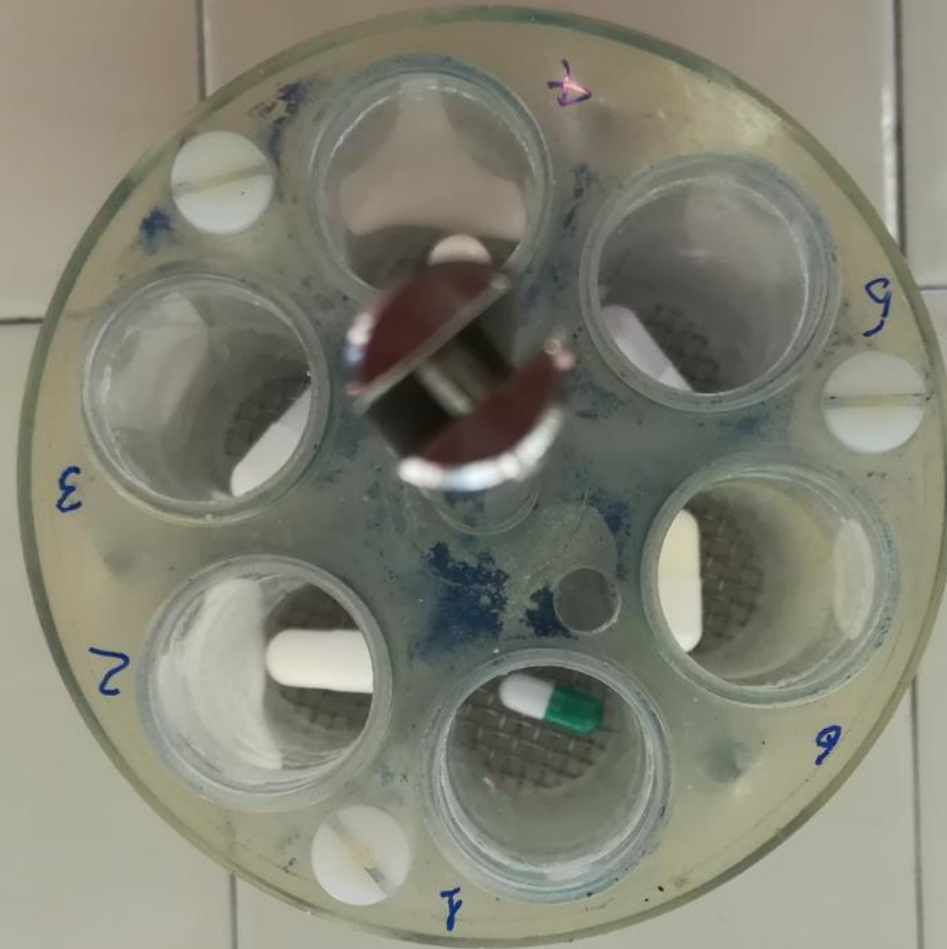
•Le capsule di cui sopra vengono disposte in un vassoio di immersione e sospese in una miscela di acetofalato di cellulosa 8% per 40s, tenendole continuamente in movimento. Dopo filtrazione le capsule vengono messe su una vaschetta tipo piastra del Petri e mantenute in rotazione fino ad asciugatura.

Capsula di acido lipoico con due passaggi in acetofalato

Un inconveniente riscontrato con le capsule di acido lipoico trattate con acetofalato 2 passaggi è che dopo l'asciugatura si poteva osservare una piccola fessurazione sulla testa delle capsule dal quale iniziava ad uscire qualche granulo di acido lipoico. Si è comunque effettuato il test.



POSIZIONAMENTO DELLE CAPSULE NEI CILINDRI



1-2 capsula con 2 rivestimenti ACF

3-4 capsula DR caps® con 1 rivestimento ACF

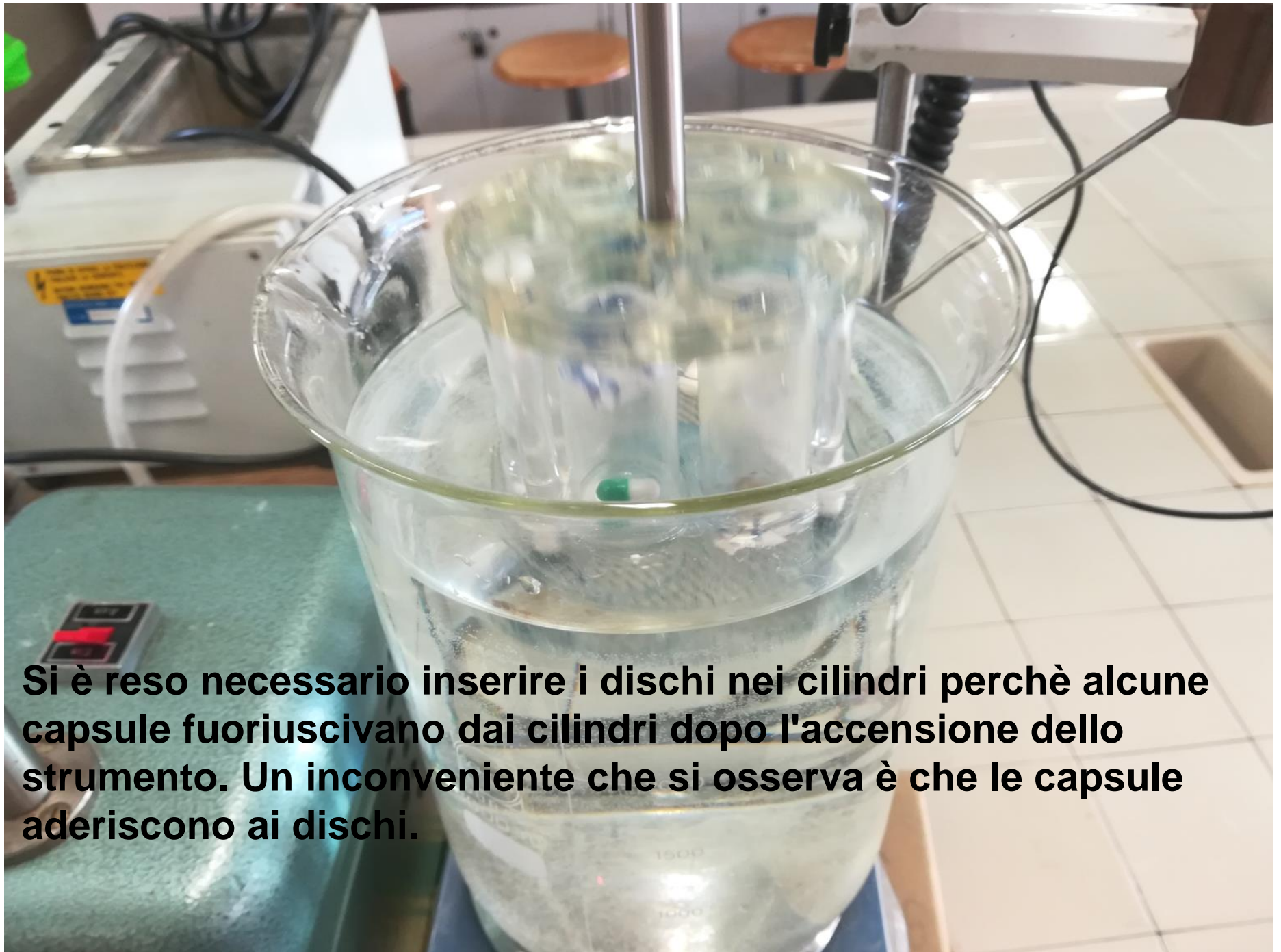
5-6 capsula di gelatina in DR caps®

- 1) Capsula 4 B/V di budesonide rivestita doppiamente con acetof. 8%
- 2) Capsula 0 B di ac. Lipoico rivestita doppiamente con acetof. 8%
- 3) Capsula 00 DR caps® di budesonide rivestita una volta con acetof. 8%
- 4) Capsula 00 DR caps® di acido lipoico rivestita una volta con acetof. 8%
- 5) Capsula 4 B/V di budesonide in capsula 00 DR caps®
- 6) Capsula 0 B di acido lipoico in capsula 00 DR caps®

Viene inserito un disco in ciascun cilindro dell'apparecchio. Il cestello viene poi immerso in soluzione di HCL 0,1 N. Si accende e si cronometra per 1 ora.

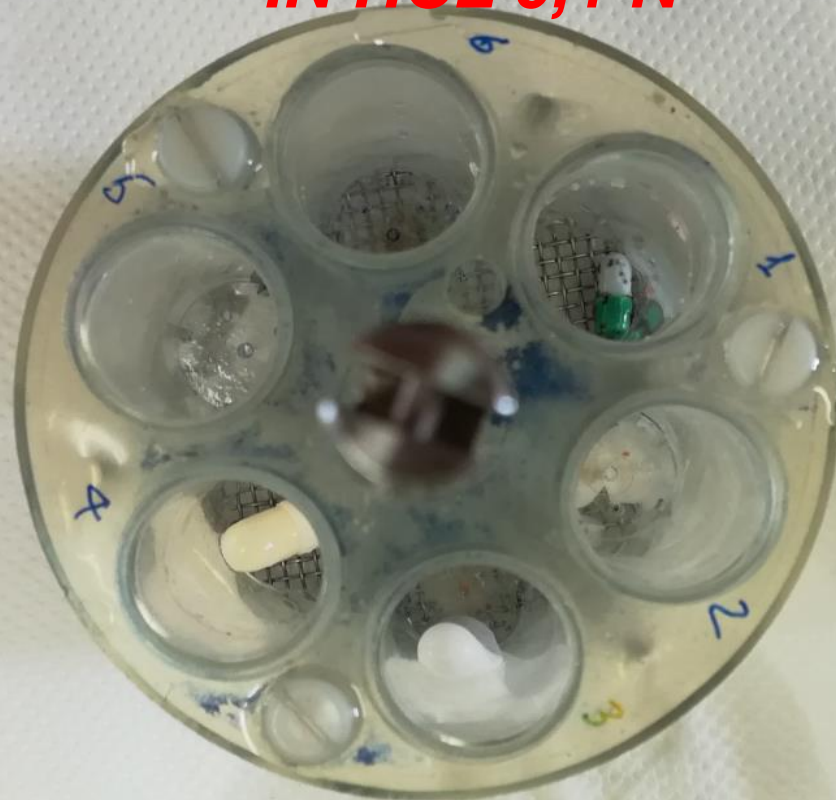


SI INIZIA IL TEST...



Si è reso necessario inserire i dischi nei cilindri perchè alcune capsule fuoriuscivano dai cilindri dopo l'accensione dello strumento. Un inconveniente che si osserva è che le capsule aderiscono ai dischi.

**STATO DELLE CAPSULE DOPO IMMERSIONE DI 1 ORA
IN HCL 0,1 N**



**.Le capsule 1,3,4 non disaggregano dopo immersione di 1 ora
in acido cloridrico 0,1N**

**STATO DELLE CAPSULE DOPO SUCCESSIVA
IMMERSIONE DI 1 ORA IN ACQUA**



**.Le capsule 3,4 non disaggregano dopo immersione in acqua
per 1 ora**

Mmmm....

- 1) La capsula 4 B/V di budesonide con due rivestimenti in acetof. resiste in ambiente acido e si disaggrega in acqua dopo 15-20 min.
- 2) La capsula 0 B di acido lipoico con 2 rivestimenti in acetof. si disaggrega in HCL 0,1 M dopo 20 min.
- 3) La capsula 00 DR caps® di budesonide con un rivestimento in acetof. supera il test in HCL, ma non si disaggrega in acqua
- 4) La capsula 00 DR caps® di acido lipoico con un rivestimento in acetof. supera il test in HCL, ma non si disaggrega in acqua
- 5) La capsula 4 B/V di budesonide in capsula 00 DR caps® si disaggrega in HCL dopo 20 min.
- 6) La capsula 0 B di ac. Lipoico in cps 00 DR caps® si disaggrega in HCL dopo 20 min.

POSSIBILI ERRORI...



.L'adesione dei dischi alle capsule potrebbe aver influito negativamente sull'esito del test e potrebbe spiegare la disaggregazione anticipata delle capsule di gelatina in DR caps®. La capsula di acido lipoico rivestita doppiamente con acetoftalato di cellulosa era già compromessa all'inizio del test.

.Si e' pensato di ripetere il test omettendo i dischi nella prima immersione in acido cloridrico come anche riportato in farmacopea.

...E L'ACIDO LIPOICO?

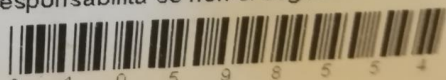
.Come spiegare invece la rottura delle capsule di acido lipoico in seguito alla filmatura?

Si è pensato di ripetere il trattamento sulle capsule con due tipi di polimeri diversi .Tre capsule di acido lipoico sono state trattate con acetofalato di cellulosa 8% in acetone in due passaggi. Per altre tre si è invece utilizzata una soluzione di Eudragit® S 12,5 in acetone sempre in due passaggi.

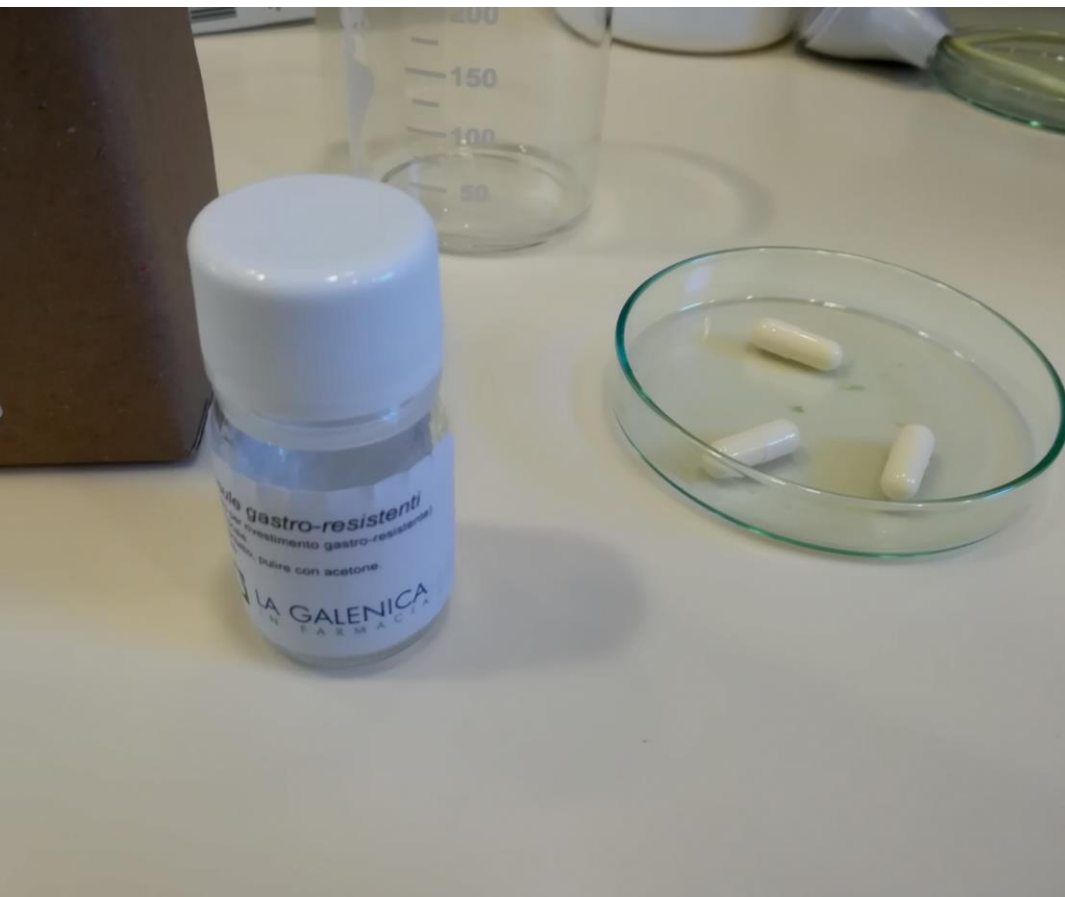
SOLUZIONE CAPS. GASTRORES. 30 ML
Procedura da seguire per la preparazione

- Riempire come al solito le capsule, con qualunque incapsulatrice.
- Bagnare le capsule riempite per 10 secondi nel liquido fornito.
- Lasciare asciugare su una superficie o stoffa, scuotere per evitare che le capsule si tocchino tra loro.
- Ripetere se necessario (max 5 secondi nel liquido, per evitare dissoluzione del rivestimento primario).
- In caso di dubbio, si può controllare tramite odore oppure ricorrendo ad un colorante dell'urina. Si aggiunga quindi, a scelta, una sostanza fortemente odorosa oppure una sostanza che colori l'urina.
- Non si assume nessuna responsabilità se non si seguono le istruzioni sopra riportate.

SC. : 02/2020



Traduzione a cura di Comifar Distribuzione



IL RISULTATO...?

***..SI OTTENGONO CON ENTRAMBE LE FILMATURE
CAPSULE NON INTEGRE***



ALCUNE CONSIDERAZIONI..

E' probabile che l'acidità e l'igroscopicità dell'acido lipoico esercitino un'azione disseccante sul corpo della capsula che si va a sommare a quella dell'acetone. Per verificare quanto detto si è ripetuta la stessa operazione di filmatura utilizzando capsule 0 B di acido ascorbico senza eccipiente, sostanza similmente acida e igroscopica.

Di 5 capsule filmate con acetoftalato 8%, almeno 2 presentavano fessurazioni all'altezza della testa.

Quindi si è pensato di preparare delle capsule 0 di acido lipoico 250mg addizionato di silice 1% ed eccipiente tipo II al fine di diminuire l'igroscopicità della sostanza. Finalmente dopo filmatura si sono ottenute capsule integre ed è stato possibile testarne la gastroresistenza nel secondo saggio di disaggregazione che verrà mostrato.

...E LE DR CAPS® CON UN PASSAGGIO IN ACETOFTALATO CHE NON SI SONO DISAGGREGATE IN ACQUA?

• Per verificare l'effettiva disaggregabilità delle stesse nella seconda prova viene utilizzato, dopo immersione in HCL 0,1 N, tampone fosfato a ph 6,8.

Per la preparazione della soluzione tampone si acquistano i due sali:

- ▣ sodio fosfato dibasico diidrato $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ PM=178
- ▣ sodio fosfato monobasico diidrato $\text{NaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ PM=156

Si preparano quindi due soluzioni con ognuno dei sali aventi molarità 1/15.

PREPARAZIONE SOLUZIONE TAMPONE PH 6,8

Tampone fosfato pH 5,9-8,0 a 20°C

Composizione:

pH a 20°C	ml di soluzione-stock 1/15 M di sodio fosfato acido (NaH_2PO_4)	ml di soluzione-stock 1/15 M di sodio fosfato bibasico (Na_2HPO_4)
5,9	90	10
6,2	80	20
6,5	70	30
6,6	60	40
6,8	50	50
7,0	40	60
7,2	30	70
7,4	20	80
7,7	10	90
8,0	5	95

Preparazione: misurare le quantità indicate delle singole soluzioni e mescolarle. Le soluzioni-stock si preparano come segue:

1) **Soluzione-stock 1/15 M di sodio fosfato acido (NaH_2PO_4):** pesare 8,006 g del sale e portare a 1 litro con acqua depurata in matraccio tarato.

2) **Soluzione-stock 1/15 M di sodio fosfato bibasico (Na_2HPO_4):** pesare 9,473 g del sale e portare a 1 litro con acqua depurata in matraccio tarato.

Etichetta: conservare in frigorifero.

Data limite di utilizzazione: 15 giorni.

1) soluzione 1/15 M di sodio fosfato monobasico diidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), ottenuta pesando 10,45gr del sale e portando a 1 litro con acqua depurata in matraccio tarato

2) soluzione 1/15M di sodio fosfato dibasico diidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), ottenuta pesando 11,12 grammi del sale e portando a volume di 1 litro con acqua depurata in matraccio tarato.

3) Miscelare le due soluzioni in parti uguali in matraccio da 2 litri

INIZIO DEL SECONDO TEST: PREPARAZIONE DELLE CAPSULE

Principi attivi scelti: *acido lipoico, acido ascorbico e dhea*. Si preparano:

1) Capsule di gelatina con 2 passaggi in Eudragit® S12,5 soluzione

2) Capsule di gelatina e vegetali in DR caps®

3) Capsule DR caps® con 1 passaggio in Eudragit® S12,5

INIZIO DEL TEST: PREPARAZIONE DELLE CAPSULE

1) Preparazione capsule di gelatina in Eudragit® S 12,5

•Le capsule di gelatina misura 4 B/B sono state riempite con 25mg di Dhea e portate a volume con eccipiente tipo II. Le capsule di gelatina 0 B/V sono invece riempite con acido lipoico 250mg, 1% di silice ed eccipiente tipo II.

•Le capsule 4 e 0 di cui sopra vengono disposte in un vassoio e immerse in Eudragit® S 12,5 per 10s, tenendole continuamente in movimento. Dopo filtrazione le capsule vengono messe su una vaschetta tipo piastra del Petri e mantenute in rotazione fino ad asciugatura.

•La procedura è stata ripetuta una seconda volta immergendo per 5 secondi le capsule nella soluzione . Le capsule sono state successivamente poste sul banco da laboratorio e lasciate ad asciugare.

2)Preparazione capsule di gelatina e vegetali in DR caps®

•Le capsule di gelatina misura 0 B/V sono state riempite con acido ascorbico senza eccipiente. Le capsule 0 vegetali trasparenti sono invece riempite con acido lipoico granulare senza eccipiente.

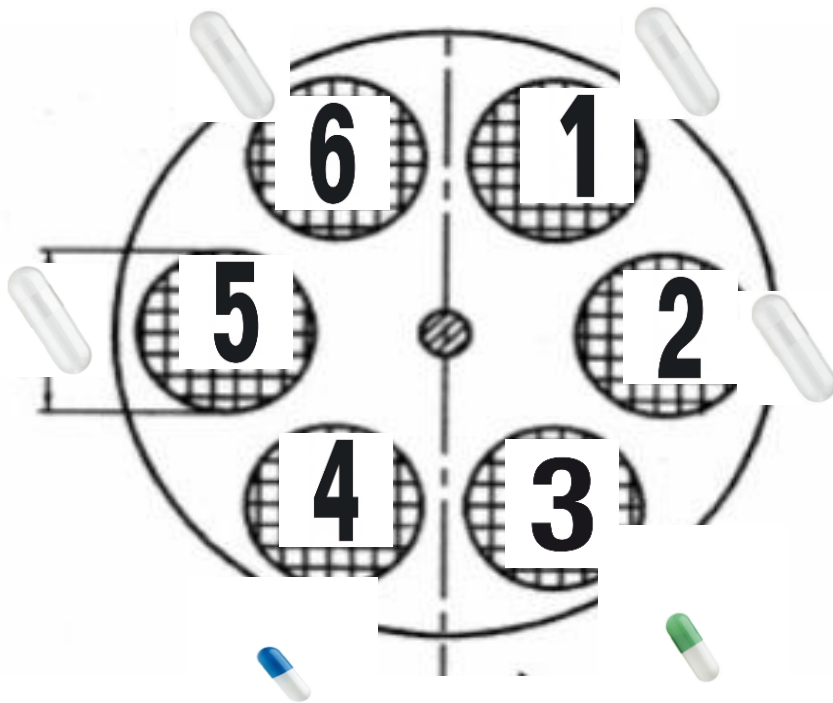
•Le capsule di gelatina e quelle vegetali vengono poi poste all'interno di una capsula DR caps®.

3)Preparazione delle capsule DR caps® con un solo passaggio in Eudragit® S 12,5

•Alcune capsule 00 DR caps® vengono riempite con 25 mg di Dhea e portate a volume con eccipiente tipo II. Altre capsule 00 DR caps® sono invece riempite con acido lipoico granulare senza eccipiente.

•Le capsule di cui sopra vengono disposte in un vassoio di immersione e sospese in Eudragit® S 12,5 per 10s, tenendole continuamente in movimento. Dopo filtrazione le capsule vengono messe su una vaschetta tipo piastra del Petri e mantenute in rotazione fino ad asciugatura.

POSIZIONAMENTO DELLE CAPSULE NEI CILINDRI



1) Capsula 00 DR caps® di acido lipoico con un passaggio in Eudragit®

2) Capsula 00 DR caps® di Dhea con un passaggio in Eudragit®

3) Capsula 0 B/V di acido lipoico con 2 passaggi in Eudragit®

4) Capsula n 4 B/B di Dhea con due passaggi in Eudragit®

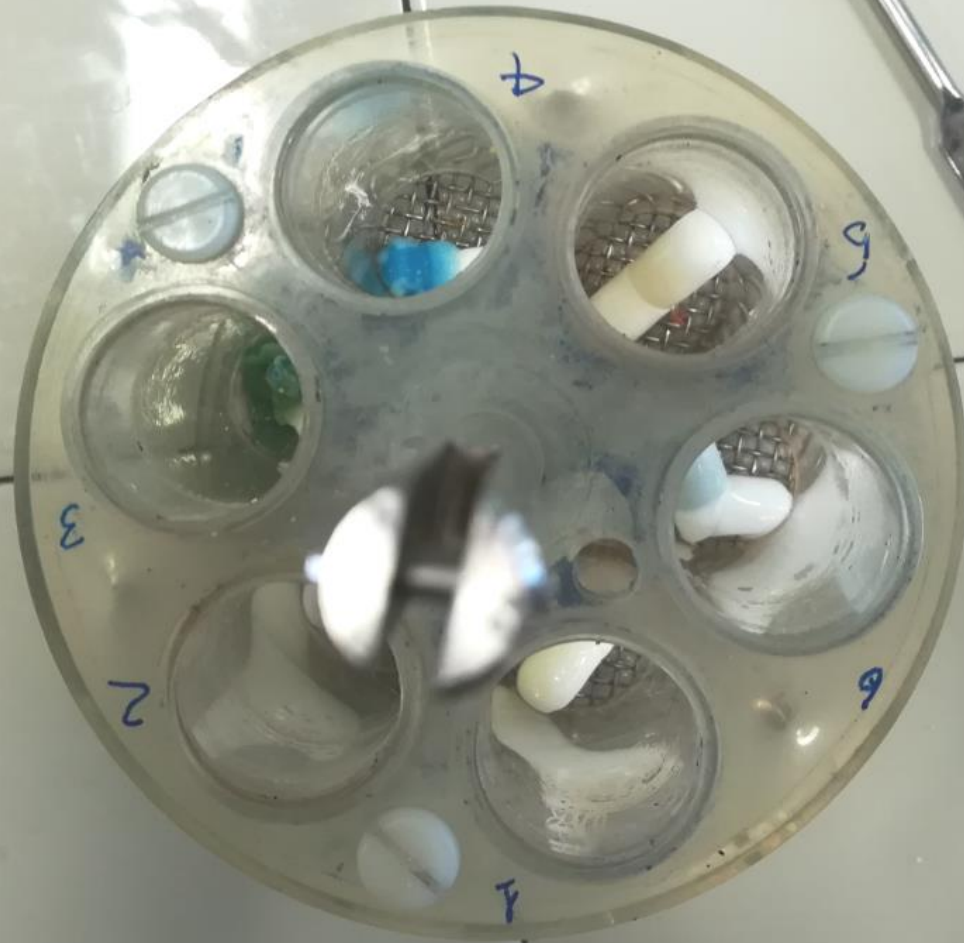
5) Capsula 0 vegetale di acido lipoico in capsula DR caps®

6) Capsula 0 B/V di acido ascorbico in capsula DR caps®

**Stato delle capsule dopo immersione di un ora di HCL 0,1 N.
3 e 4 mostrano rigonfiamento dell'involucro. Nessuna capsula
mostra segni di rottura che permettano fuoriuscita dei
materiali**



Solo 6 mostra rammollimento del corpo della capsula DR caps® esterna, ne consegue un aspetto leggermente a V. Da notare invece l'integrità della capsula vegetale di acido lipoico nella capsula DR caps® (5). Nessuna capsula presenta segni di rottura con fuoriuscita di materiale



Stato delle capsule dopo immersione di 1 ora in tampone fosfato ph 6,8. Tutte le capsule sono disaggregate.





LO SCORSO ANNO...

campione No1 si e' rammollito e man mano si e' staccata la testa dal corpo della prima capsula DR00 (Caps Esterna) nella soluzione Acida, che in condizioni normali non dovrebbe aprirsi.



RIASSUMENDO..

- 1)La capsula 00 DR caps® di acido lipoico con un passaggio in Eudragit® si disaggrega in tampone fosfato dopo 12 min.
- 2)La capsula 00 DR caps® di Dhea con un passaggio in Eudragit® si disaggrega in tampone fosfato dopo 20 minuti
- 3)La capsula 0 B/V di acido lipoico con 2 passaggi in Eudragit® si disaggrega in tampone fosfato dopo 15 minuti.
- 4)La capsula n 4 B/B di Dhea con due passaggi in Eudragit® si disaggrega in tampone fosfato dopo 15 min.
- 5)La capsula 0 vegetale di acido lipoico in capsula DR caps® si disaggrega in tampone fosfato dopo 10 minuti.
- 6)La capsula 0 B/V di acido ascorbico in capsula DR caps® si disaggrega in tampone fosfato dopo 6 minuti.

CONCLUSIONI

Alla luce di quanto si è ottenuto dall'ultimo test possiamo dire che le formulazioni enteriche proposte sono risultate di uguale efficienza. Tuttavia in presenza di sostanze igroscopiche:

.se si sceglie la metodica della capsula nella capsula, l'utilizzo di una capsula vegetale in una DR caps® permette di avere una maggior resistenza in ambiente acido rispetto a quando si utilizza una capsula di gelatina.

.se si sceglie il bagno acetone, sempre meglio aggiungere silice e opportuno eccipiente per evitare la rottura della capsula nel tempo.

Le capsule DR caps® con una sola filmatura hanno mostrato maggior resistenza rispetto alle capsule di gelatina con doppia filmatura.

Infine se si tiene conto del tempo di allestimento delle possibili formulazioni enteriche, del numero di materie prime impiegato e costi delle stesse nonché del numero di operazioni tecnologiche effettuate, la metodica della capsula nella capsula sembra essere la più conveniente.

INFATTI facendo un po' di calcoli....

PRESCRIZIONE MEDICA:

Omeprazolo polvere 5 mg, eccipiente senza lattosio q.b. per una cps e di tali 30 cps

Capsule (fino a 1 componente e 3 operazioni tecnologiche per 120 unità) € 22,00

ESECUZIONE MEDIANTE METODICA "DIPPING" IN BAGNO ACETONICO DI CELLULOSA ACETOFTALATO

A.SOSTANZE

Omeprazolo polvere (H315)	0,15 g (€ 3,30/g) € 0,49
Eccipiente senza lattosio	4,05 g (€ 0,02/g) € 0,08
Acetone	18,40g (€ 0,01/g) € 0,20
Cellulosa acetofalato	1,6 g (€ 1,052/g) € 1,68

M $0,49 + 0,08 + 0,2 + 1,68 = \text{€ } 2,45$

B.NUMERO DI COMPONENTI E UNITA'

fino a 1 componente e 3 operazioni tecnologiche, per 120 unità € 22,00

Per ogni 10 unità o frazione in meno € 1,00 x 9 = € 9,00 (da sottrarre)

Per un componente in più fino a un massimo di 4 € 0,60 (acetone e cellulosa acetofalato non sono conteggiati tra i componenti)

C. OPERAZIONI TECNOLOGICHE

**5 PESATA, MISCELAZIONE, RIEMPIMENTO,
BAGNO IN SOLUZIONE GASTRORESISTENTE, ASCIUGATURA. (2 in più).**

$22,00 - 9,00 + 0,60 + 4,60 = \text{€ } 18,20$

PREZZO

1.M Sostanze + eccipienti impiegati	€ 2,45
2.P Costo della preparazione + I Incremento (40%) € 18,20+40% =	€25,48
3.S Supplementi (H302)	€ 2,50
4.C Recipiente	€ 0,80
5.T Totale $31,23 + 10\% =$	€ 34,35

7 Omeprazolo polvere 5 mg, eccipiente senza lattosio q.b. per una cps e di tali 30 cps

Capsule (fino a 1 componente e 3 operazioni tecnologiche per 120 unità) € 22,00

ESECUZIONE MEDIANTE METODICA DELLA "CAPSULA NELLA CAPSULA" (CPS DI GELATINA IN CPS

"DR caps®" DI DIMENSIONE IMMEDIATAMENTE SUCCESSIVA ALLA PRIMA ES. CPS GELATINA TIPO 3 E CPS "Dr caps" TIPO "2)

A.SOSTANZE

Omeprazolo polv (H315)	0,15 g (€ 3,30/g) € 0,49
Eccipiente senza lattosio	6,00 g (€ 0,02/g) € 0,12
30 cps tipo 2 "DR caps®"	(€ 0,64)

M $0,49 + 0,12 + 0,64 = \text{€ } 1,25$

B.NUMERO DI COMPONENTI E UNITA'

fino a 1 componente e 3 operazioni tecnologiche, per 120 unità € 22,00

Per ogni 10 unità o frazione in meno € 1,00 x 9 = € 9,00 (da sottrarre)

Per un componente in più fino a un massimo di 4 € 0,60

C. OPERAZIONI TECNOLOGICHE

4 PESATA, MISCELAZIONE, RIEMPIMENTO, INSERIMENTO DELLE CAPSULE TIPO 3 NELLE CAPSULE "DRcaps®". (1 in più).

Per una operazione tecnologica in più 2,30

$22,00 - 9,00 + 0,60 + 2,30 = \text{€ } 15,90$

PREZZO

1.M Sostanze + eccipienti impiegati	€ 1,25
2.P Costo della preparazione + I Incremento (40%) € 15,90+40% =	€ 22,26
3.S Supplementi (H315)	€ 2,50
4.C Recipiente	€ 0,80
5.T Totale 26,81 + 10% =	€ 29,49

del Prof. Porretta e del dott. Pietro Siciliano.

GRAZIE!