



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

FACOLTÀ DI FARMACIA E MEDICINA

TESI DI MASTER IN

“PREPARAZIONI MAGISTRALI GALENICHE PER USO UMANO E VETRINARIO”

PREPARAZIONI PER USO UMANO A BASE DI DHEA NON REPERIBILI IN COMMERCIO

Candidato:

Dario Famulari

Matricola: 317692

Anno Accademico 2017/2018

DHEA (deidroepiandrosterone)

- ormone steroideo
- precursore
- omeostasi fisiologica organismo

Indicazioni

- Sistema Endocrino: aumento attività surrenalica (androgeni, estrogeni)
- Sistema Nervoso: protegge dallo stress, incremento delle funzioni cognitive
- Sistema Immunitario: stimola alcuni componenti (IL-2 linfociti), protegge dall'infiammazione e da malattie autoimmuni (lupus e artrite reumatoide)
- Apparato cardiocircolatorio: diminuisce livelli di colesterolo, trigliceridi, LDL
- Densità ossea: incrementa densità mineraria (BMD), osteoporosi
- Composizione corporea: azione anti-obesità (blocca enzima G6PD), incremento metabolismo e termogenesi
- Anti-aging: aumenta spessore epidermico, migliore idratazione del viso, aumento biosintesi collagene
- Terapia ormonale sostitutiva: sintomi menopausa (atrofia epiteliale, osteoporosi, aumento ponderale), disfunzione sessuale ed infertilità

Regolamentazione DHEA

U.S.A.

integratore alimentare

prodotti commerciali:

- capsule/compresse
- spray e gocce orali
- creme trans-dermiche
- ovuli e creme vaginali

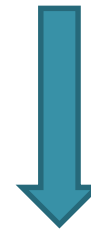
vs

ITALIA

doping (RNR)

no prodotti industriali (no specialità)

Gynodian Depot (DHEA+estradiolo) fiale
(RITIRATO per rinuncia della ditta produttrice e
non per motivi attinenti la salute)



Preparazioni Galeniche

Magistrali

Proprietà chimico-fisiche DHEA

polvere di colore bianco o bianco-giallastro

insolubile in acqua, solubile in etanolo 96%

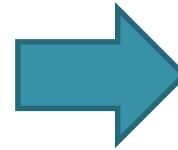
range di fusione 146°C - 151°C

sapore amaro



USO ORALE:

- Capsule gastro-resistenti

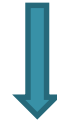


aumento biodisponibilità P.A.
instabile al pH acido gastrico

- Compresse a rapida dissoluzione (RDT)

Capsule gastro-resistenti

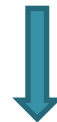
Metodi “più tradizionali”: uso di sostanze con funzione protettiva quali cere, gomma lacca, acetofalato di cellulosa, eudragit (copolimero acido metacrilico)



notevoli garanzie dal punto di vista formulativo, di efficacia e riproducibilità dei risultati: saggio di dissoluzione per f.f. solide 2.9.3. FU XII

integrità 1h in HCl 0,1M 37°C - disgregazione entro 1h tampone fosfato pH 6.8 37°C

Metodo “più recente”: utilizzo di capsule acido-resistenti denominate DR-caps
criticità: resistenza per circa 30 min all’azione degli acidi gastrici



utilizzo per problemi di disguesia di alcuni p.a./minimizzare effetti gastrolesivi (fans)

ma...

Metodo “innovativo”: inserimento di una capsula classica (non gastro-resistente) in una DR-caps ottenendo una **“doppia capsula”** che resiste almeno 1h in ambiente acido e si disgrega entro 1h in tampone fosfato pH 6.8

NBP della FU XII Ed.



RX: Dhea 10 mg

Eccipiente qb a 30 cps

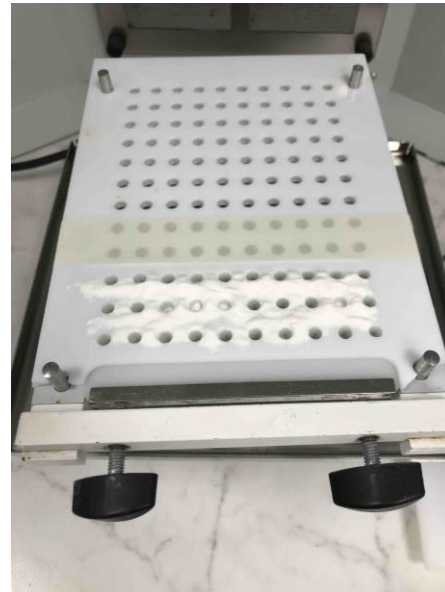
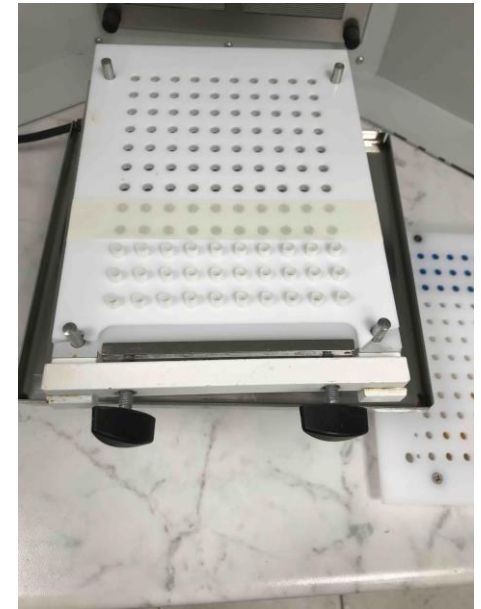
Metodo di preparazione:

1. Calcolo secondo Volume della quantità richiesta delle sostanze e scelta del tipo di capsula
DR caps tipo2 $V=0,4\text{ml}$ bianco - capsula tipo3 $V=0,3\text{ml}$ bianco-blu $V_{\text{tot}}= 0,3 \text{ ml} \times 30 = 9 \text{ ml}$
2. Scelta eccipiente: base cps Nolat (Levilit 2% - Mg stearato 1,5% - CaCO_3 7,2% - AmidoPregelatinizzato 89,3%)
gr base pesati = 6g
3. Triturazione e miscelazione in mortaio



Metodo di preparazione:

4. Incapsulamento



Metodo di preparazione:

5. Gastroresistenza (DR-caps)



6. Confezionamento



7. Foglio di lavorazione

ed

Etichettatura

Farmacia S. Giorgio
Via Metro e Flavio Siciliano

Foglio di Lavorazione
(REGISTRO DELLE PREPARAZIONI)

Documento n.15 Effettivo dal 01/01/04
Versione 4 ALLEGATO N.1 Pagina 1 di 1

Data Preparazione: 19/01/2018 Numero Progressivo: 00250

Medico: Prof. Paziante: Rossi Alfreda Data Ricetta:

Forma Farmaceutica: Capsule Tariffazione: Magistrale

Quantità per Confezione: 30 Capsule FORMULA

Confezioni: 1 Peso Totale (g): 6,3

Verifica Pulizia Locali, Puliti Verifica Pulizia Attrezzatura, Utensili, Confezionamento, Puliti

RIFERIMENTI ALLE PROCEDURE OPERATIVE ED EVENTUALI INTEGRAZIONI

Procedura Operativa N. 5

COMPONENTI	Quantità	QT. TOTALE	COSTO	VENDITA	ECC.
1 01711 DHEA	10 mg	0,3 g	2,9956	2,9956	
	Lotto Impiegato 2015 / 000610 21/09/15	0,3 g			
2 80011 Base cps Nolat	200 mg	6 g	0,00938	0,00938	
	Lotto Impiegato 2017 / 000865 13/11/17	6 g			

FRASI ED AVVERTENZE DA RIPORTARE IN ETICHETTA

S/ 1 capsula al di.

BASE CPS NOLAT: levilite 2.0% magnesio stearato FU 1.5% calcio carbonato 7.2% amido pregelatinizzato 89.3%
Attenzione: per chi svolge attività sportiva: il prodotto contiene sostanze vietate per doping. E' vietata un'assunzione diversa, per schema posologico e per via di somministrazione, da quelle prescritte. Tenere fuori dalla portata dei bambini. Tenere lontano da fonti di calore. Conservare al riparo dalla luce.

FRASE NORMATIVA DOPING: positività al test antidoping

Prezzo Praticato: - S. 0,96 - R. 0,81 - O. 22,26 - A/S 5,00 - Iva 2,90 - Add. Extra 0,00 - TOTALE 31,93

Contenitore: ~~Blister~~ **SCATOLA BLISTER** Data Limite Utilizzazione: 08/07/2018

Sigla del Preparatore _____

CONTROLLI

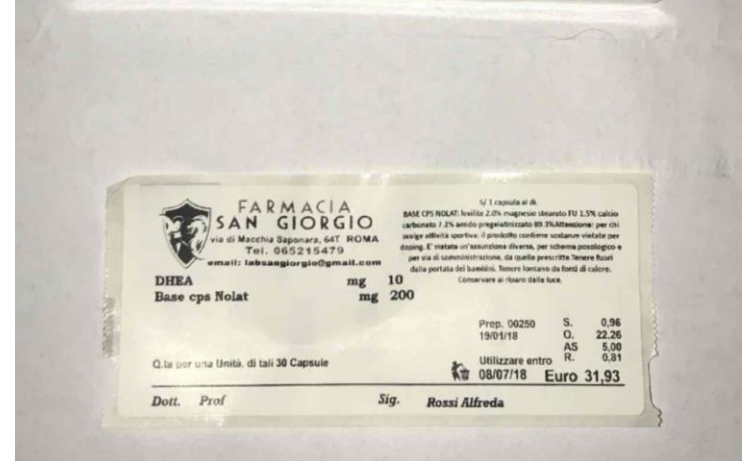
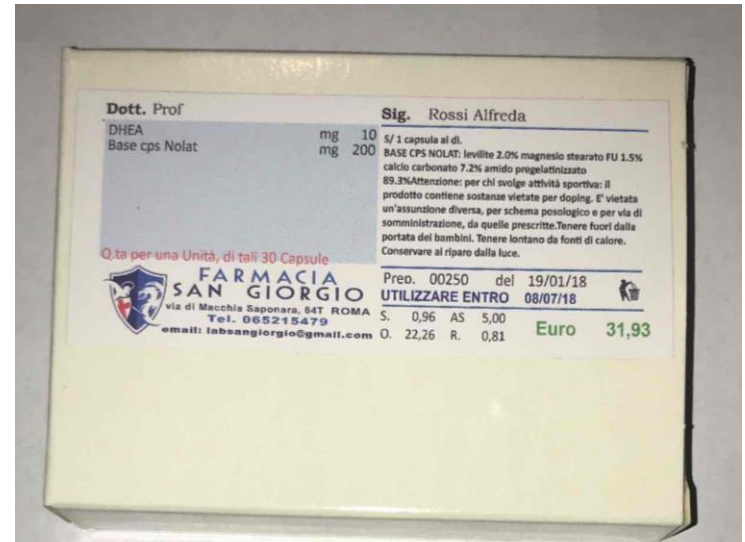
- verifica della correttezza delle procedure eseguite
- controllo dell'aspetto e della tenuta delle capsule
- verifica del numero di capsule allestite
- uniformità di massa
- verifica della corretta compilazione dell'etichetta
- Capsule tipo 3 colore B/L1 B/L2 lotto 2 DR B/L1/B/L2

OPERAZIONI TECNOLOGICHE: Pesata, Miscelazione, Ripartizione, Riempimento,

RISULTATO CONTROLLI DI QUALITÀ EFFETTUATI CONFORME NON CONFORME

Effettuata Pulizia Piano Lavoro Effettuata Pulizia Attrezzatura

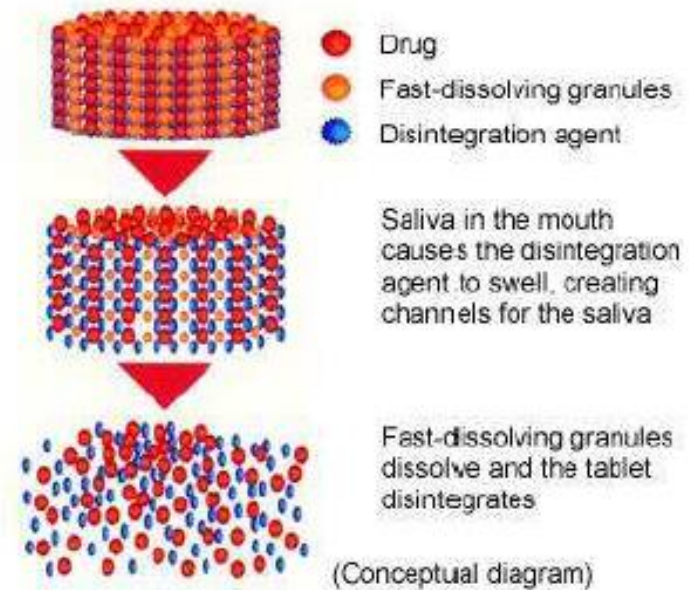
Accettazione Preparazione Data _____ Il Farmacista Responsabile _____



Comprese a rapida dissoluzione - RDT

RDT rapid-dissolving tablets sono compresse a rapida dissoluzione, le quali una volta introdotte nella cavità orale, si dissolvono in circa 10-60 secondi, permettendo la somministrazione del farmaco per via sublinguale o buccale (mucosa orale).

Per questa loro caratteristica peculiare risultano essere particolarmente utili a pazienti con difficoltà a deglutire (bambini, disfagici o persone particolarmente disabilite) e anche per veicolare farmaci che necessitano di una rapida risposta terapeutica (FANS, cardiovascolari, antiallergici) o che, come nel caso del DHEA, sono instabili al pH acido dello stomaco.



Queste compresse vengono preparate per **fusione a caldo** (quindi solo per p.a. TERMOSTABILI) della miscela ottenuta dal semplice mescolamento del p.a. con una base; questa è formata normalmente da **zuccheri** quali lattosio, sorbitolo, mannitolo, (no saccarosio), uniti ad un **legante** tipo il PEG 4000 e da altre **sostanze aggiuntive** come edulcoranti, aromi, silice anidra, acido citrico.

La polvere omogenea derivata dal mescolamento geometrico di p.a. e base, viene versata nell'apposita piastra (contenitore) e spatolata all'interno degli alveoli.

Una volta riempiti gli alveoli e leggermente pressati con il coperchio in dotazione, si trasferisce la piastra in stufa (forno) ad una $T=110^{\circ}\text{C}$ per 15 min. La piastra tolta dalla stufa si lascia raffreddare per 10 min, si capovolge e "picchettata" per far uscire le compresse dagli alveoli.



Formulazione: base Medisca - alveolo 0,2 ml x 60 = 12,0 ml Vtot

Rx: composizione per 1 cpr e tali 60

Dhea	10,00 mg
Sucralosio	0,10 mg
Aroma frutti di bosco	2,00 mg
Base Medisca q b	60 cpr

Criticità

no documentazione completa
solo compos. qualitativa:

- Mannitolo
- Lattosio
- Peg 3350
- Ac. Citrico
- Ac. Tartarico

Base per compresse a rapido rilascio (Base Limone)

Mannitolo	33,00 g	33,0%
Lattosio	33,30 g	33,3%
Peg 4000	30,00 g	30,0%
Sucralosio	0,20 g	0,2%
Ammonio glicirizzinato	0,50 g	0,5%
Aroma limone polvere	3,00 g	3,0%
	tot 100,00 g	

Metodo di preparazione:

1. Calcolo secondo Volume e Peso della quantità richiesta di P.A. ed eccipienti x 60cpr

[Base Medisca] $V=0,2$ ml

20 ml = $10,6$ g $10,6 : 20 = X : 0,20$ $X=0,106$ g = 106 mg di sola base in ogni alveolo

g da pesare di base: $106 - (10 + 0,1 + 2) = 93,9$ mg x $60 = 5,63$ g

[Base Limone] $V=0,15$ ml

20 ml = $13,0$ g $13,0 : 20 = X : 0,15$ $X=0,0975$ g = $97,5$ mg di sola base in ogni alveolo

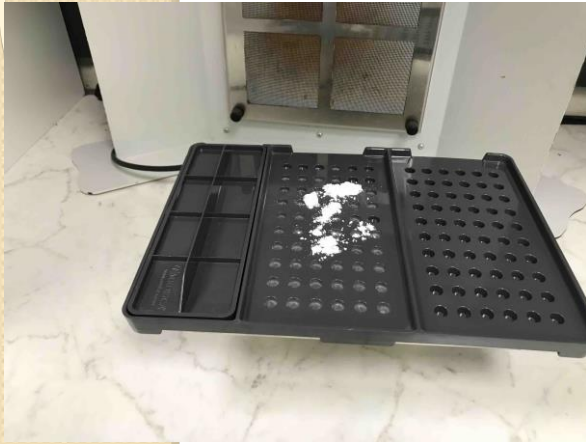
g da pesare di base: $97,5 - 10 = 87,5$ mg x $60 = 5,25$ g

2. Triturazione e miscelazione in mortaio - Setacciamento - 2° Miscelazione

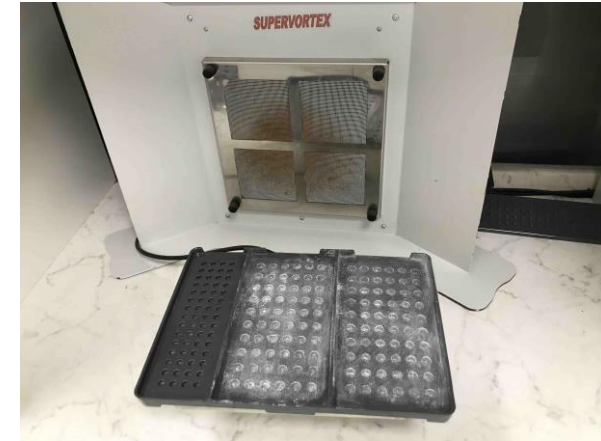
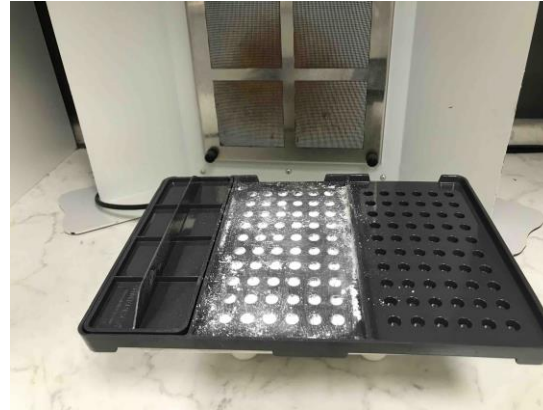


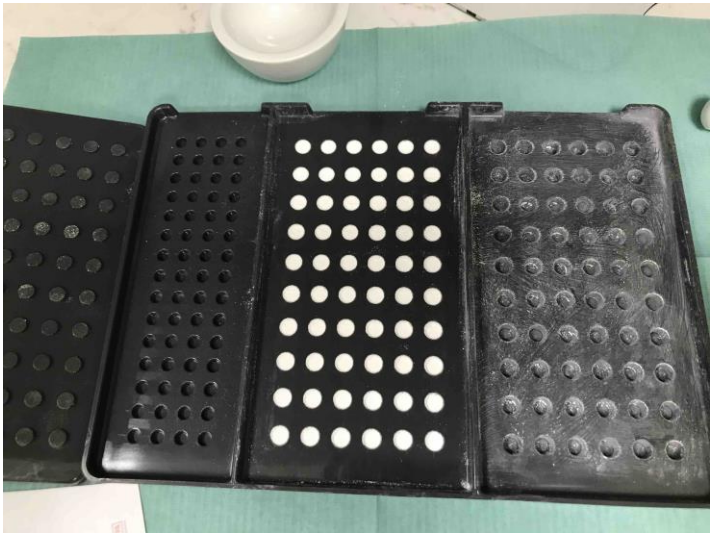
3. Allestimento

In rosso le criticità



Mg Stearato





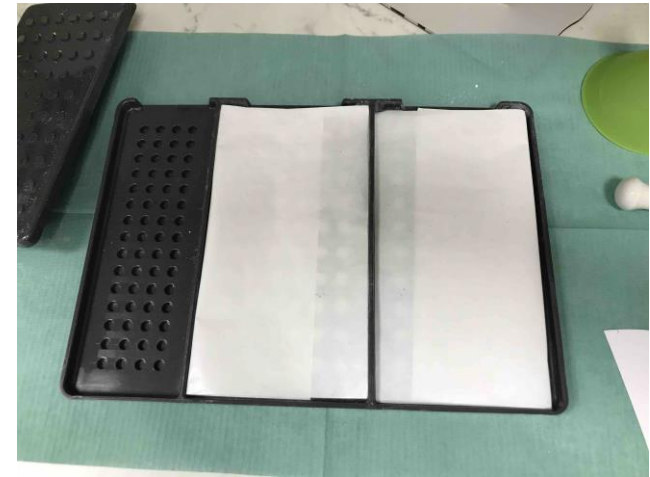
Pressione



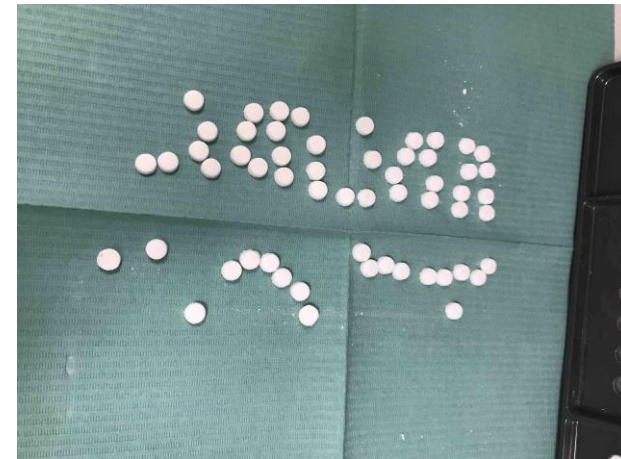
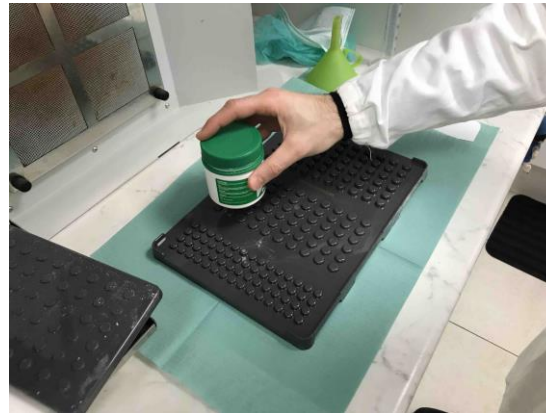
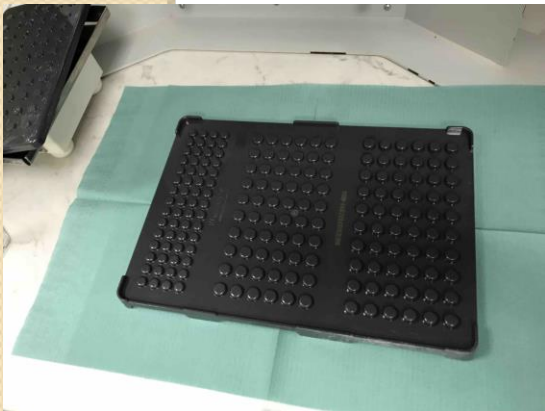
3. Allestimento - Riscaldamento - Raffreddamento - Rimozione



Temperatura - Tempo



Tempo raffreddamento



4. Confezionamento

e

Foglio di lavorazione



Farmacia S. Giorgio
D.ri Pietro e Flavio Siciliano

SIMULAZIONE ###
del Foglio di Lavorazione

Documento n.15
Versione 4
ALLEGATO N.1

Effettivo dal 01/01/04
Pagina 1 di 1

Data Preparazione: _____ Numero Progressivo: _____

Medico: _____ Paziente: _____ Data Ricetta: _____

Forma Farmaceutica: Pastiglie Tariffazione: Magistrale
Quantità per Confezione: 60 Pastiglie FORMULA DHEA 10 mg RDT limone
Confezioni: 1 Peso Totale (g): 5,85042

Verifica Pulizia Locali, Puliti SI Verifica Pulizia Attrezzatura, Utensili, Confezionamento, Puliti SI

RIFERIMENTI ALLE PROCEDURE OPERATIVE ED EVENTUALI INTEGRAZIONI

Procedura Operativa N. _____

COMPONENTI	Quantità	QT. TOTALE	COSTO	VENDITA	ECC.
1 01711 DHEA	10 mg	0,6 g	2,9956	2,9956	
	Lotto Impiegato 2015 / 000610 21/09/15	0,6 g			
2 00414 mannitolo polvere	28,88 mg	1,7328 g	0,0619	0,0619	
	Lotto Impiegato 2016 / 000118 07/02/18	1,7328 g			
3 00502 lattosio polvere	29,14 mg	1,7484 g	0,014	0,014	
4 00643 PEG 4000 polvere	26,25 mg	1,575 g	0,0253	0,0253	
	Lotto Impiegato 2016 / 000693 05/08/16	1,575 g			
5 05060 sucralosio	0,175 mg	0,0105 g	0,2	0,2	
	Lotto Impiegato 2017 / 000044 17/01/17	0,0105 g			
6 03358 ammonio glicirizinato	0,437 mg	0,02622 g	0,69	0,69	
	Lotto Impiegato 2016 / 000330 28/04/16	0,02622 g			
7 01170 aroma limone polvere	2,625 mg	0,1575 g	0,075	0,075	
	Lotto Impiegato 2016 / 000382 18/05/16	0,1575 g			

FRASI ED AVVERTENZE DA RIPORTARE IN ETICHETTA

.Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce DOPING e può comunque determinare positività ai test antidoping.

S/Chiudere bene il flacone dopo l'uso. Tenere fuori dalla portata dei bambini. Tenere lontano da fonti di calore. Conservare al riparo dalla luce.

FRASE NORMATIVA DOPING: positività ai test antidoping

Prezzo Praticato: | S. 2,00 | R. 0,25 | O. 32,13 | A/S 5,00 | ha 3,94 | A. Extra 0,00 | Sc. 0,00 | TOTALE 43,32
Operazioni Tecnologiche: 4 incluso: - Miscelazione - Pesata - Riempimento - Riscaldamento

Contenitore: PILLQUIERA DUMA BS 100ML - 100ml - 0,25

Data Limite Utilizzazione: 09/08/2018

Sigla del Preparatore _____

CONTROLLI

RISULTATO CONTROLLI DI QUALITÀ EFFETTUATI CONFORME NON CONFORME

Effettuata Pulizia Piano Lavoro SI

Effettuata Pulizia Attrezzatura SI

Accettazione Preparazione SI

Data _____ Il Farmacista Responsabile _____

Basi utilizzate:

Formulazione: base Medisca

Rx: composizione per 1 cpr e tali 60

Dhea 10,00 mg

Sucralosio 0,10 mg

Aroma frutti di bosco 2,00 mg

Base Medisca q b 60 cpr

-Mannitolo

-Lattosio

-Peg 3350

-Ac. Citrico

-Ac. Tartarico

Base per compresse a rapido rilascio (Base Limone)

Mannitolo	33,00 g	33,0%
Lattosio	33,30 g	33,3%
Peg 4000	30,00 g	30,0%
Sucralosio	0,20 g	0,2%
Ammonio glicirizzinato	0,50 g	0,5%
Aroma limone polvere	3,00 g	3,0%
	<hr/>	
	tot 100,00 g	

Base per compresse a rapido rilascio (Base Coca cola - Limone)

Curiosità:

- effervescenza base Medisca

- sapore amaro

- sapore plastico PEG

- intolleranza lattosio

Mannitolo	16,50 g	33,0%
Sorbitolo	16,50 g	33,0%
Peg 4000	15,00 g	30,0%
Sucralosio	0,10 g	0,2%
Aroma Coca-cola	1,30 g	2,6%
Aroma limone polvere	0,60 g	1,2%
	<hr/>	
	tot 50,00 g	

Concludendo:

Cps Gastro-resistenti	vs	RDT
- tempo inferiore	esecuzione prep.	- tempo maggiore - n° unità prodotte inferiore - solo P.A. termostabili
=	costo	=
- no pH acido	efficacia terapeutica	- no pH acido - no effetto I passaggio - velocità dissoluzione (biodisponibilità)
- no aroma	compliance	- si aroma ma... - facilità di somministrazione

Esempi di principi attivi termostabili che possono essere lavorati «a fusione»:

- Progesterone, Testosterone, Estradiolo, Estriolo (terapie..)
- Sildenafil (viagra), Tadalafil (cialis)
- Piroxicam (fans)
- Melatonina (rilassante)
- Caffaina (tonico)
- Scopolamina (antinausea)

Provare per credere.....



.....**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**