

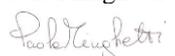
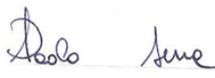
## Istruzione Operativa

### per l'allestimento di Nistatina 100.000 U.I./mL sospensione orale

**INDICE:**

<b>1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE</b> .....	<b>2</b>
<b>2. PROPRIETÀ CHIMICO-FISICHE</b> .....	<b>2</b>
<b>3. PRODOTTI IN COMMERCIO</b> .....	<b>2</b>
<b>4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE</b> .....	<b>2</b>
<b>5. INDICAZIONI D'USO</b> .....	<b>2</b>
<b>6. POSOLOGIA</b> .....	<b>3</b>
<b>7. METODO DI SOMMINISTRAZIONE</b> .....	<b>3</b>
<b>8. FORMULAZIONI</b> .....	<b>3</b>
<b>9. CONTROLLO DI QUALITÀ</b> .....	<b>7</b>
<b>10. CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA</b> .....	<b>7</b>
<b>11. REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE</b> .....	<b>7</b>
<b>12. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>8</b>

**STATO DELLE REVISIONI:**

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica contenuti e conformità UNI EN ISO 9001 in vigore	Approvazione
<b>00</b>	12/04/2024	Prima emissione	Il Coord. Area Scientifico-Culturale Galenica Clinica SIFO Davide Zanon  e il Presidente SIFAP Paola Minghetti  per il Gruppo di Lavoro SIFO-SIFAP*	Rappresentante della Direzione per la Qualità SIFO Paolo Serra 	Presidente SIFO Arturo Cavaliere  Presidente SIFAP Paola Minghetti 

\* SIFO: Gabriele Bagagnoli, Giovanni Blandini, Emilia Falcone, Nicola Nigri, Davide Zanon; SIFAP: Marco Fortini, Paola Minghetti, Umberto Musazzi, Alberto Ramella

**Questo documento è di proprietà di SIFO e SIFAP.  
Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata.**

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente istruzione operativa riguarda l'allestimento della sospensione orale tipo Mycostatin 100.000 U.I./mL, 100 mL (AIC: A010058030) partendo dal principio attivo Nistatina.

## 2. PROPRIETÀ CHIMICO-FISICHE

La nistatina è una polvere igroscopica di colore giallo-brunastro con un caratteristico odore di cereali. Si decompone con l'esposizione alla luce, al calore (> 165 °C) e all'umidità. Poco solubile in acqua (4 mg/mL a 28°C); insolubile in alcool, in cloroformio e in etere; poco solubile in metanolo; molto solubile in dimetilformamide e in dimetilsolfossido (DMSO). Le soluzioni e le sospensioni acquose estemporanee iniziano a perdere attività subito dopo la preparazione; dovrebbero essere usate subito e non dovrebbero essere conservate. In soluzione, la nistatina è più stabile a pH 7, ma la decomposizione è accelerata a pH estremi. A pH 3 e 4, la degradazione del 90% avviene rispettivamente in tre e sei ore. Anche vari ioni metallici polivalenti aumentano la degradazione. La polvere di nistatina deve essere confezionata in contenitori resistenti alla luce e conservata a una temperatura compresa tra 2 e 8°C. Dopo l'apertura la stabilità della polvere può essere garantita per non più di 90 giorni. La colorazione marrone della polvere di nistatina è associata alla decomposizione chimica. Non è un fenomeno superficiale ma avviene in tutto il prodotto.

## 3. PRODOTTI IN COMMERCIO

MYCOSTATIN 100.000 U.I./mL sospensione orale

Un mL di sospensione orale contiene: principio attivo: nistatina 100.000 U.I.

Eccipienti: 500 mg di saccarosio per mL e piccole quantità di etanolo (alcool) inferiori a 100 mg per dose.

Altri eccipienti: glicerolo, sodio saccarinato, carmellosa sodica, sodio fosfato bibasico, metile paraidrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato, aroma imitazione ciliegia, olio menta piperita, cinnamaldeide, acqua purificata.

Flacone da 100 mL in polietilene. A ciascun flacone è annesso un contagocce calibrato ad 1 mL.

Validità 3 anni. Dopo prima apertura del flacone: 14 giorni.

## 4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

La nistatina è un antifungino che interferisce con la permeabilità della membrana cellulare di funghi sensibili. Possiede un'attività sia fungistatica che fungicida. Essa è attiva principalmente nei confronti di *Candida* spp., ma risulta efficace anche contro *Aspergillus* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis* e altri funghi e lieviti. La nistatina non possiede alcun effetto su protozoi, batteri e virus. La maggior attività farmacologica si manifesta a pH tra 6 e 8.

## 5. INDICAZIONI D'USO

La nistatina è indicata nei pazienti pediatrici (da 1 mese di età fino a 18 anni) e negli adulti (età maggiore di 18 anni) per prevenire e trattare le infezioni candidosiche della cavità orale.

È indicata nei neonati (fino ad 1 mese di età) per prevenire efficacemente la candidosi orale (mughetto) specie in quelli le cui madri presentavano colture positive del secreto vaginale.



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA  
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI  
DELLE AZIENDE SANITARIE



SOCIETÀ  
ITALIANA  
FARMACISTI  
PREPARATORI

## 6. POSOLOGIA

**Adulti (età >18 anni):** prevenzione e trattamento delle infezioni candidosiche della cavità orale. La dose raccomandata è di 4-6 mL (400.000-600.000 Unità Internazionali, U.I.) quattro volte al giorno.

**Popolazione pediatrica:** prevenzione e trattamento delle infezioni candidosiche della cavità orale nei lattanti (da 1 mese di età fino a 2 anni). La dose raccomandata è di 2 mL (pari a 200.000 U.I.), quattro volte al giorno.

**Bambini e adolescenti (di età compresa tra 2 e 18 anni):** prevenzione e trattamento delle infezioni candidosiche della cavità orale: la dose raccomandata è di 4-6 mL (400.000-600.000 U.I.) quattro volte al giorno.

**Neonati (fino ad 1 mese di età):** prevenzione della candidosi orale (mughetto): la dose media raccomandata è di 1 mL una volta al giorno, istillato direttamente in bocca con il contagocce.<sup>6</sup>

## 7. METODO DI SOMMINISTRAZIONE

**Agitare bene prima dell'uso.** Il medicinale va somministrato ponendo metà dose in ciascun lato della bocca e mantenendola il più a lungo possibile prima di deglutirla. Allo scopo di prevenire ricadute è consigliabile protrarre il trattamento per almeno 48 ore dopo la guarigione clinica. Se i sintomi dovessero peggiorare o persistere (dopo 14 giorni di trattamento), il paziente deve sottoporsi al controllo del medico per la prescrizione di una terapia alternativa.

## 8. FORMULAZIONI

Articolo	INGREDIENTI	QUANTITÀ/100 ML (grammi)
A1	Nistatina	2,105
A2	Saccarosio	60
A3	Metilparaben	0,18
A4	Propilparaben	0,02
A5	SORBITOLO (Soluzione al 70%)	15
A6	Cellulosa microcristallina	0,5
A7	Glicerolo	1
A8	Carbossimetilcellulosa sale sodico	0,2
A9	Polisorbato 80	0,2
A10	Glicerolo	5
A11	Saccarina sale sodico	0,25
A12	Aroma	0,2
A13	Alcol (Etanolo al 95%)	3
A14	Idrossido di sodio	0,017
A15	Acido Cloridrico al 37%	0,030
A16	Acqua purificata	q.b. a 100 ml

## **Formulazione A:**

### **APPARECCHI E UTENSILI:**

- Bilancia sensibile al mg (divisione reale (d) della scala = 0,001 g) della portata di almeno 500 g;
- Bagno maria od altra apparecchiatura idonea ad assicurare, nel riscaldamento, temperature fino a 100 °C;
- Armadio frigorifero in grado di assicurare le corrette condizioni di conservazione;
- Corredo di vetreria chimica comune e graduata o, contenitori in acciaio inox resistenti al calore;
- Termometro;
- pH-metro;
- Mixer o altro miscelatore idoneo;
- Turboemulsore o altro omogeneizzatore;
- Carte da filtro;
- Imbuto per il filtraggio;
- Agitatore magnetico.

### **PREPARAZIONE:**

1. Aggiungere 20 gr dell'ingrediente A16 in un mixer e scaldare ad una temperatura compresa tra 90°C e 95°C. Sciogliere gli ingredienti A3 e A4 mescolando. Aggiungere e sciogliere l'ingrediente A2 mescolando;
2. Raffreddare fino a circa 50°C - 55°C;
3. Filtrare lo sciroppo. Raccogliere lo sciroppo in un contenitore di acciaio inox pulito. Evitare qualsiasi perdita di sciroppo. Pulire il mixer;
4. Trasferire lo sciroppo dal contenitore di acciaio inox al mixer;
5. Aggiungere 10 gr dell'ingrediente A5 nel mixer continuando a miscelare;
6. Disperdere l'ingrediente A6 nella miscela di 5 gr del componente A16 (25°C – 30°C) e 5 gr del componente A5 in un contenitore di acciaio inox mescolando con l'agitatore;
7. Disperdere l'ingrediente A8 nell'ingrediente A7 in un contenitore di acciaio inossidabile mescolando con l'agitatore. Aggiungere 3 gr dell'articolo A16 (90°C) alla soluzione. Mescolare finché non diventa trasparente. Raffreddare a 30°C;
8. Trasferire la dispersione dei passaggi 3 e 4 nel mixer. Miscelare e omogeneizzare per 10 minuti. Arrestare l'omogeneizzatore e continuare a mescolare continuamente.
9. Sciogliere l'ingrediente A9 in 5 gr dell'ingrediente A16 (50°C) in un contenitore di acciaio inossidabile mescolando con l'agitatore. Aggiungere l'ingrediente A10 al suo interno. Disperdere l'ingrediente A1 mescolando con l'agitatore. Raffreddare a 30°C. Aggiungere la dispersione del farmaco nel mixer durante la miscelazione.
10. Sciogliere l'ingrediente A11 in 1,5 gr dell'ingrediente A16 (25°C – 30°C) in un contenitore di acciaio inox mescolando con l'agitatore;
11. Aggiungere l'ingrediente A13 e A12 nel mixer continuando a mescolare;
12. Miscelare e omogeneizzare per 10 minuti;
13. Sciogliere l'ingrediente A14 in 0,7 gr dell'ingrediente A16 in un contenitore di acciaio inox. Aggiungere lentamente nel mixer continuando a mescolare;



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA  
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI  
DELLE AZIENDE SANITARIE



SOCIETÀ  
ITALIANA  
FARMACISTI  
PREPARATORI

14. Sciogliere l'ingrediente A15 accuratamente in 0,7 gr dell'ingrediente A16 in un contenitore di acciaio inox . Aggiungere lentamente nel mixer la quantità necessaria per regolare il pH tra 6.8 e 7.1;
15. Portare a volume con l'ingrediente A16 fino a 100 ml. Mescolare per 5 minuti.

### **Formulazione B:**

Articolo	INGREDIENTI	QUANTITÀ/100 ML (grammi)
B1	Nistatina	2,25
B2	Polivinilpirrolidone CLM (Kollidon CL-M)	5,75
B3	Kollidon 90F	2
B4	Sorbitolo	24,80
B5	Acido Citrico	0,5
B6	Acqua purificata	q.b. a 100 ml

### **APPARECCHI E UTENSILI:**

- Bilancia sensibile al mg (divisione reale (d) della scala = 0,001 g) della portata di almeno 500 g;
- Armadio frigorifero in grado di assicurare le corrette condizioni di conservazione;
- Corredo di vetreria chimica comune e graduata o, contenitori in acciaio inox resistenti al calore;
- pH-metro;
- Mixer o altro miscelatore idoneo;
- Turboemulsore o altro omogeneizzatore.

### **PREPARAZIONE:**

1. Caricare gli ingredienti B1, B2 e B4 in un idoneo recipiente di acciaio inossidabile e sospendere nell'ingrediente B6. Mescolare bene;
2. Aggiungere l'ingrediente B3 lentamente mescolando e in piccole porzioni, quindi proseguire con vigorosa agitazione per ottenere una sospensione omogenea. Omogeneizzare se necessario.
3. Aggiungere l'ingrediente B6 q.b. a 100 ml.
4. Aggiungere lentamente l'ingrediente B5 per regolare il pH tra 6.8 e 7.1;
5. Mescolare per 5 minuti

### **Formulazione C:**

MATERIA PRIMA	QUANTITÀ'
NISTATINA	1842 mg
GLICEROLO	3 g
SACCARINA SODICA	400 mg
NIPAGINA	70 mg
NIPASOLO	30 mg
AROMA ARANCIO POLVERE	200 mg
CARBOSSIMETILCELLULOSA	1,2 g

SIFO-Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie - Via C. Farini 81, 20159 Milano - Tel. 02.6071934

SIFAP-Società Italiana Farmacisti Preparatori - Viale Piceno 18, 20129 Milano – Tel. 02.76115200

“ISTRUZIONE OPERATIVA PER L'ALLESTIMENTO DI NISTATINA 100.000 U.I./ML SOSPENSIONE ORALE”

Rev.00 del 12/04/2024



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA  
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI  
DELLE AZIENDE SANITARIE



SOCIETÀ  
ITALIANA  
FARMACISTI  
PREPARATORI

ACQUA DEPURATA	q.b. a 100 ml
SORBITOLO 70% LIQUIDO	10 ml
SODIO CITRATO TRISODICO BIIDRATO	857 mg
ACIDO CITRICO ANIDRO	12,5 mg

#### MATERIE PRIME UTILIZZATE:

- Nistatina polvere (titolo 5428,41 UI/mg), la quantità di nistatina da utilizzare deve essere valutata di volta in volta in base al titolo presente sul certificato d'analisi
- Carbossimetilcellulosa (390mPa al 1%), se si utilizza CMC con diverso potere viscosizzante la quantità andrà adeguata, ad esempio con CMC, 495mPa al 2%, sarà necessario utilizzare 1,8 g.

#### APPARECCHI E UTENSILI:

- Bilancia sensibile al mg (divisione reale (d) della scala = 0,001 g) della portata di almeno 500 g;
- Agitatore magnetico con piastra riscaldante;
- Termometro;
- pH-metro;
- Agitatore ad asta;
- Vetreria graduata pyrex resistente al calore;
- Spatole inox per pesata polveri;
- Ancorette magnetiche;
- Frigorifero.

#### PREPARAZIONE:

Fase 1 - in un primo becher:

- riscaldare l'acqua depurata e sotto agitazione mediante l'utilizzo di un'ancoretta e un agitatore magnetico con piastra riscaldante, sciogliere nipagina e nipasolo; lasciar raffreddare a temperatura ambiente
- sotto agitazione e senza riscaldamento, mediante l'utilizzo di un'ancoretta e di un agitatore magnetico, sciogliere nell'acqua preservata, saccarina, acido citrico anidro, sodio citrato trisodico biidrato e aroma arancio polvere
- verificare che il pH della soluzione ottenuta sia compreso tra 6,8 e 7,2

Fase 2 - in un secondo becher:

- disperdere mediante l'utilizzo di un'ancoretta e un agitatore magnetico la nistatina in glicerolo e sorbitolo 70% soluzione
- una volta ottenuta la dispersione della nistatina in glicerolo e sorbitolo unire sotto agitazione la fase acquosa alla dispersione ottenuta
- verificare che il pH sia sempre compreso tra 6,8 e 7,2
- togliere l'ancoretta magnetica mediante un magnete ad asta e trasferire il becher sotto un agitatore ad asta.
- aggiungere gradualmente sotto agitazione la carbossimetilcellulosa fino a completa idratazione; si ottiene una sospensione omogenea e priva di precipitato

- verificare che il pH della sospensione ottenuta sia sempre costante e all'interno del range compreso tra 6,8-7,2

La sospensione ottenuta, viene trasferita in un flacone di vetro ambrato, precedentemente lavato e passato in stufa per abbatterne la carica microbica.

Il tappo di plastica a sigillo ed il riduttore per la siringa graduata sono sanificati con etanolo a 70° e successivamente sterilizzati -se possibile- sotto lampada UV.

Tale formulazione ha mantenuto pH intorno a 7 per 30 giorni.

### **Dispositivi e attrezzature necessari all'operazione di allestimento:**

Sulla Scheda di Sicurezza è non sono presenti frasi H e consigli P, è riportata solo questa dicitura “Questo prodotto non risponde ai criteri di classificazione in alcuna classe di pericolo in conformità del regolamento (CE) n. 1272/2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele”. Durante la manipolazione dei prodotti chimici è necessario seguire le consuete misure precauzionali. Tenere lontano da alimenti, bevande e mangimi. Conservare separatamente gli indumenti protettivi. Lavarsi le mani prima delle pause e alla fine del lavoro. Evitare il contatto con la pelle e gli occhi. Non inalare la polvere. In ogni caso si consiglia l'uso di: • Guanti monouso • Cappa chimica o biologica di sicurezza e mascherina FFP2 • Occhiali protettivi a tenuta • Tuta o camice protettivo

## **9. CONTROLLO DI QUALITÀ**

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- Controllo dell'aspetto
- Controllo del confezionamento in particolare della sua tenuta
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta
- Controllo della ridispersibilità delle fasi

## **10. CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA**

I preparati a base di Nistatina devono essere conservati in contenitori di vetro ambrato o in polietilene tereftalato (PET) color ambra preferibilmente con tappo e sottotappo in polietilene con chiusura a prova di bambino a temperatura compresa tra 2-8°C. Consegnare insieme alla preparazione una siringa o un misurino dosatore per dosi da 1-2-4-6 mL.

**In etichetta: Conservare tra 2-8°C al riparo dalla luce. Agitare bene prima dell'uso.**

**Validità 30 giorni, 14 giorni dopo l'apertura.**

Etichettare secondo NBP, paragrafo 9, pag. 1422.

## **11. REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE**

- Regime di dispensazione: ricetta ripetibile in base al p.to 12 della Tabella N. 4 della FU XII edizione.
- Allestito come Magistrale: applicare la Tariffa Nazionale dei Medicinali – TNM, Allegato B, punto 3 (Emulsioni, Sospensioni e miscele di olii), prezzo incorporato in etichetta. Allestito con Officinale, prezzo libero in cifra unica in etichetta.



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA  
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI  
DELLE AZIENDE SANITARIE



SOCIETÀ  
ITALIANA  
FARMACISTI  
PREPARATORI

- Nella FU XII edizione, pag. 1229, monografia Nistatina Sciroppo: Lo sciroppo di nistatina contiene Nistatina in adeguato veicolo sciropposo aromatizzato. Attività della nistatina: compresa tra il 90,0 per cento e il 130,0 per cento dell'attività corrispondente alla quantità di nistatina indicata in etichetta. Lo sciroppo contiene 10.000.000 U.I. di nistatina per 100 mL di sospensione.
- Nella British Pharmacopoeia 2024 è presente la monografia Nistatina sospensione orale, nistatina in adatto veicolo aromatizzato; riportare in etichetta il numero di U.I. per mL.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. O'Neil MJ. *The Merck index, 14<sup>th</sup> ed.* Rahway, NJ: Merck & Co., Inc. 2006;
2. Sweetman SC, ed. *Martindale: the complete drug reference, 34<sup>th</sup> ed.* London: The Pharmaceutical Press; 2005;
3. *Nistatina Sciroppo, pag. 1229, FU XII edizione*
4. *Nystatin Oral Suspension, BP 2024*
5. *Medicamenta online 2024, Società Cooperativa Farmaceutica*
6. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals, 2<sup>nd</sup> ed.*, New York: John Wiley and Sons 1986;
7. McEvoy J, ed. *AHFS drug information 2008.* Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists; 2008;
8. R.C. Pandey, K.L. Rinehart, J. *Antibiot.* 29, 1035, 1976; G.W. Michel in *Analytical Profiles of Drug Substances, vol. 6, K. Florey, ed., Academic Press, New York, pag 313, 1979;*
9. *RCP Mycostatin sosp. Orale, AIFA;*
10. *Norme di Buona Preparazione, FU XII edizione, pagg. 1417-1426*
11. *Tariffa Nazionale dei Medicinali, DM 27/09/2017 e succ. mod.*
12. Sarfaraz K Niazi: *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations Liquid Products, Volume 3;*
13. *Convenzione farmaceutica degli Stati Uniti. Inc. Farmacopea statunitense/Formulario nazionale. Rockville MD: convenzione farmaceutica degli Stati Uniti, Inc: edizione attuale;*
14. Sklenar Z, Scigel V, Horácková K et al. *Preparazioni composte con Nistatina per la somministrazione orale e oromucosale. Acta Pol Farm.* 2013; 70(4): 759-762;
15. *The effect of pH of temperature on the stability and bioactivity of nystatin and amphotericin B; JMT Hamilton-Miller; Journal of Pharmacy and Pharmacology, vol.25, Issue 5, May 1973, pp. 401-407*