



Pharmaceutical
Compounding

SyrSpend® SF

Herstellungsempfehlungen für Wirkstoffe mit globalem Lieferengpass

fagron.de

 **Fagron**
personalizing
medicine

Inhaltsübersicht

Herstellereempfehlungen

SyrSpend® SF – innovative Suspensionstechnologie	3
1. Acetylcystein in SyrSpend® SF	4
2. Amoxicillin-Trihydrat in SyrSpend® SF	5
3. Amoxicillin-Trihydrat + Clavulansäure in SyrSpend® SF	6
4. Azithromycin in SyrSpend® SF	7
5. Budesonid in SyrSpend® SF	8
6. Cefadroxil in SyrSpend® SF	9
7. Cefprozil in SyrSpend® SF	10
8. Cefuroxim in SyrSpend® SF	11
9. Clarithromycin in SyrSpend® SF	12
10. Clindamycin in SyrSpend® SF	13
11. Dextrometorphan-HBr in SyrSpend® SF	14
12. Diphenhydramin-HCl in SyrSpend® SF	15
13. Disulfiram in SyrSpend® SF	16
14. Erythromycin in SyrSpend® SF	17
15. Furosemid in SyrSpend® SF	18
16. Ibuprofen in SyrSpend® SF	19
17. Lidocain in SyrSpend® SF	20
18. Paracetamol in SyrSpend® SF	21
Quellen	22

SyrSpend® SF

Herstellungsempfehlungen für Wirkstoffe mit globalem Lieferengpass

Die Versorgung mit Arzneimitteln ist weltweit zu einem Problem geworden, was schwerwiegende Auswirkungen auf die Patienten und ihre Behandlungsmöglichkeiten hat. Der Zugang zu Antibiotika und anderen Arzneimitteln wird immer schwieriger. Die Herstellung einer Rezeptur durch die Apotheke vor Ort könnte dazu beitragen, einige dieser Probleme zu lösen. Dieser Leitfaden soll Apotheken bei der Herstellung von Suspensionen mit SyrSpend® SF helfen. Da der Mangel an Arzneimitteln ein dringendes Problem darstellt, wurden die Wirkstoffe in erster Linie auf der Grundlage von Literaturrecherchen zusammengestellt.

Die richtige Wahl je nach Wirkstoff



Die United States Pharmacopeia (USP) stellt in ihren allgemeinen Richtlinien für die Zuweisung von Haltbarkeitsdaten (BUD) fest, dass „in Ermangelung von Stabilitätsinformationen, die auf ein bestimmtes Arzneimittel und eine bestimmte Zubereitung anwendbar sind, die folgende Tabelle die empfohlenen maximalen Haltbarkeitsdaten für nicht sterile zusammengesetzte Arzneimitteldzubereitungen enthält, die in dichten, lichtbeständigen Behältern verpackt und bei kontrollierter Raumtemperatur gelagert werden, sofern nichts anderes angegeben ist: (...) Für wasserhaltige orale Formulierungen beträgt die Haltbarkeitsdauer nicht mehr als 35 Tage, wenn sie bei kontrollierten Temperaturen gelagert werden.“²

1. Acetylcystein in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Siden und Johnson³ bewerteten die Stabilität einer oralen Flüssigformulierung mit 86,5 mg/ml Acetylcystein, die aus Acetylcystein-Natrium-Inhalationslösung (Abbott) hergestellt wurde. Die orale Flüssigkeit wurde in lichtgeschützten Plastikflaschen bei kontrollierten Temperaturen von 23 bis 25 °C unter Fluoreszenzlicht und unter Kühlung bei 3 bis 5 °C vor Licht geschützt im Kühlschrank für 35 Tage gelagert.

Die Stabilität wurde mittels HPLC ermittelt und ergab nach 35 Tagen Lagerung Wirkstoffverluste von etwa 8 % bei Raumtemperatur und von etwa 3 % bei Kühlung.

Fohl et al.⁴ untersuchten die Stabilität von Acetylcysteinlösungen (1% und 10%), die mit NaCl-Lösung (0,9%) verdünnt und mit Benzylalkohol konserviert wurden. Die Lösungen wurden in lichtgeschützten Plastikflaschen abgefüllt und bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) 90 Tage lang gelagert. Die Stabilität wurde mittels HPLC ermittelt und ergab nach 60 Tagen Lagerung Wirkstoffverluste von etwa 9 % bei beiden Konzentrationen. Nach 90 Tagen betrug der Verlust 15 % in der 10mg/ml-Lösung und 11 % in der 100 mg/ml Lösung.

Thielens⁵ untersuchte die Auswirkungen des pH-Werts, der Temperatur und der Anwesenheit von 0,1% Edetat-Dinatrium auf die Stabilität von Acetylcystein in wässrigen Lösungen. Die größte Stabilität von Acetylcystein wurde in den Lösungen mit Edetat-Dinatrium-Zusatz, einem auf pH von 6,5 und bei ungekühlter Lagerung festgestellt.

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 14 Tagen für orale Suspensionen von Acetylcystein 40 mg/ml in SyrSpend® SF PH4, wenn diese in Braunglasflaschen unter Kühlung (2 – 8 °C) aufbewahrt werden und die Herstellempfehlung verwendet wird.

Herstellempfehlung

Acetylcystein Suspension 40 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Acetylcystein	4,0 g
NaOH Lösung 50 % (w/v)	ca. 24 Tropfen
NaOH Lösung 20 % (w/v)	ca. 12 Tropfen
Aroma (optional)	q.s.
EDTA-Na2**	0,05 g
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml
* zusätzliche Konservierung um pH-Korrektur abzufedern (optional)	
** Zusatz zur verbesserten Stabilität von Acetylcystein	

Allgemeine Informationen über Acetylcystein⁶

Acetylcystein ist ein weißes, kristallines Pulver mit leicht essigartigem Geruch. Kommerzielle Produkte sind als Natriumsalz erhältlich. Acetylcystein ist in Wasser leicht löslich (etwa 200 mg/ml). In Ethanol beträgt die Löslichkeit etwa 250 mg/ml. Eine 1%ige wässrige Lösung von Acetylcystein hat einen pH-Wert zwischen 2,0 und 2,8. Die kommerziell erhältlichen Lösungen werden teilweise mit Hilfe von Natriumhydroxid hergestellt und haben einen pH-Wert zwischen 6,0 und 7,5.

Mechanismus des Abbaus⁶

Acetylcystein ist an der Luft instabil und oxidiert zur Disulfidform.

Zusätzliche Informationen zur Formulierung

Der kritische Punkt bei der Herstellung von Flüssigformulierungen mit N-Acetylcystein ist im Allgemeinen die Notwendigkeit der pH-Einstellung (Durchführung einer teilweisen Neutralisation) mit NaOH-Lösung, da N-Acetylcystein den pH-Wert der Zubereitung absenkt. Die vorgeschlagene SyrSpend® SF-Formulierung enthält EDTANA2 (als stabilisierenden Chelatbildner), NaOH-Lösung (zur pH-Einstellung), zusätzliches Konservierungsmittel (optional) und Aroma (optional).

2. Amoxicillin-Trihydrat in SyrSpend® SF

Amoxicillin-Trihydrat-Suspensionen zum Einnehmen mit einer Konzentration von 50 mg/ml, die mit SyrSpend® SF PH4 hergestellt wurden, wurden bereits untersucht und zeigten eine Haltbarkeit von mindestens 30 Tagen bei einer Lagerung im Kühlschrank (die Veröffentlichung der Daten steht noch aus).

Allgemeine Informationen über Amoxicillin-Trihydrat

Amoxicillin (als Trihydrat) ist ein weißes oder fast weißes, praktisch geruchloses, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack. Ungefähr 1,15 g des Trihydrats entsprechen 1 g Amoxicillin. Die Löslichkeit von Amoxicillin in Wasser wurde mit 4 mg/ml und 2,7 mg/ml angegeben. Amoxicillin hat drei dissoziierbare Protonen mit pKa-Werten von 2,63, 7,55 und 9,64 bei 23 °C.⁶

Informationen zur Stabilität von Amoxicillin-Trihydrat

Amoxicillin-Produkte zum Einnehmen sollten dicht verschlossen bei kontrollierter Raumtemperatur gelagert werden. Erhöhte Temperatur und Luftfeuchtigkeit können eine Hydrolyse beschleunigen. Einfrieren wässriger Amoxicillin-Lösungen führt zu einer deutlich erhöhten Abbaurate.^{8,9}

Mechanismus des Abbaus

Amoxicillin unterliegt der hydrolytischen Spaltung des β -Lactamrings, insbesondere bei alkalischem pH-Wert. Es kann auch selbstkatalysierend hydrolysieren. Gleichzeitig unterliegt der Wirkstoff auch der Dimerisierung.

Die Dimerisierung wird umso wichtiger, je höher die Konzentration von Amoxicillin ist. Der optimale Stabilitätsbereich in wässrigen Lösungen liegt bei pH 5,8 bis 6,5. Aus dem Registrierungsdossier der ECHA wurden die folgenden Informationen über Amoxicillin-Trihydrat entnommen¹⁰:

Die Stabilität von Amoxicillin in wässrigen Medien wurde in mehreren Veröffentlichungen untersucht. Es zeigte sich, dass die Abbaukinetik pseudoerster Ordnung ist. Amoxicillin war im pH-Bereich 4,0 – 7,0 am stabilsten. (Halbwertszeit zwischen 176 h und 153 h) und wurde unter sauren Bedingungen am schnellsten abgebaut (Halbwertszeit von 5,2 h bei pH 1,0 und 19 h bei pH 2,0). In dem Artikel wird darauf hingewiesen, dass der β -Lactamring von Amoxicillin anfälliger für hydrolytischen Abbau ist, wenn der pH-Wert deutlich vom isoelektrischen Punkt (pH 4,8) abweicht.

Die Persistenz von Amoxicillin in Wasser in Abhängigkeit vom pH-Wert lag in der Reihenfolge 5,0 > 7,0 > 9,0 > 3,0 (Halbwertszeiten von 46,1, 19,7, 14,4 bzw. 6,2 Tagen), was auf eine schwache katalytische Aktivität sowohl unter sauren als auch unter alkalischen Bedingungen hinweist, die auf die Anfälligkeit des β -Lactamrings für einen nukleophilen Angriff durch Hydroxidionen zurückzuführen ist.

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 30 Tagen für Amoxicillin-Trihydrat 50mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4 flüssig oder NEO, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Kühlschranklagerung (2 – 8 °C) aufbewahrt werden und gemäß der Herstellerempfehlung angefertigt wurden.

Herstellerempfehlung

Amoxicillin Suspension 250 mg/5 ml (50 mg/ml) in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Amoxicillin-Trihydrat	5,75 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Amoxicillin Suspension 250 mg/5 ml (50 mg/ml) in SyrSpend® SF PH4 NEO (100 ml)

Bestandteile	Menge
Amoxicillin-Trihydrat	5,75 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 NEO	6,5 g
gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktanpassung!

Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungslabel (X g für 100ml)

3. Amoxicillin-Trihydrat + Clavulansäure in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Tu et al.¹¹ untersuchten die Stabilität von rekonstituiertem Amoxicillin (als Trihydrat) und Clavulansäure (als Kaliumsalz) Suspensionen zum Einnehmen mit den Dosierungen von 25 mg/ml + 6,25 mg/ml und 50 mg/ml + 12,5 mg/ml. Die Suspension wurde in Oralspritzen aufgezogen oder in der Originalverpackung gelassen. Die Proben wurden bei -10 °C, 5° C und 25 °C für 14 Tage gelagert und der Wirkstoffgehalt mittels HPLC bewertet. Amoxicillin war in beiden Konzentrationen viel stabiler als die Clavulansäure.

Bersanetti et al.¹³ kamen zu dem Schluss, dass die Stabilität von Clavulansäure bei einem pH-Wert von etwa 6,0 am höchsten ist und der Abbau in basischen Lösungen schneller erfolgt als in sauren. Die Autoren haben den Zusammenhang zwischen der Hydrolysegeschwindigkeitskonstante von Clavulansäure in einer wässrigen Lösung und im pH-Bereich von 2,0 bis 10,0 untersucht. Es scheint eine ungefähre Richtlinie zu geben: im stärker Sauren (pH 4) erfolgt ein bis zu 30% schnellerer Abbau als bei pH 6.

FMehta et al.¹² untersuchten die Stabilität von Amoxicillin + Clavulansäure-Suspension zum Einnehmen in den Originalbehältnissen bei einer Raumtemperatur von 20 °C und in Kühlung bei 8 °C. HPLC-Stabilitätsergebnisse ergaben eine Stabilität der Wirkstoffkombination für zwei Tage bei Raumtemperatur und sieben Tage gekühlt.

Allgemeine Informationen zu Amoxicillin-Trihydrat und Clavulanat-Kalium
Amoxicillin (als Trihydrat) und Clavulanat-Kalium werden als feste Kombinationsprodukte angeboten. Ungefähr 1,15 g des Amoxicillin-Trihydrats entspricht 1 g Amoxicillin. Ungefähr 1,19 g Kaliumsalz entspricht 1 g Clavulansäure. Die Löslichkeit von Amoxicillin in Wasser ist pH-Wert abhängig (2,7 mg/ml bis 4mg/ml) und wird in 96% Ethanol mit 3,4 mg/ml angegeben.

Clavulanat-Kalium ist sehr gut wasserlöslich und leicht löslich in Ethanol. Rekonstituierte orale Suspensionen haben pH-Werte von 4,2 bis 6,6. Amoxicillin hat drei dissoziierbare Protonen mit pKa-Werten von 2,63, 7,55, und 9,64 bei 23 °C. Der pKa-Wert von Clavulansäure beträgt 2,7⁶

Informationen zur Stabilität der Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure
Die Stabilität von Clavulanat-Kalium in einer wässrigen Lösung ist optimal zwischen pH 6,0 und 6,3, wobei die Stabilität gegenüber alkalischen pH-Werten empfindlicher ist als zu sauren. Informationen zu Amoxicillin siehe Amoxicillin-Trihydrat in SyrSpend® SF.

Abbaumechanismen
Informationen siehe Amoxicillin-Trihydrat in SyrSpend® SF.

Zusätzliche Informationen zur Formulierung
Die gewählte Formulierung ist ein Kompromiss zwischen einfacher Herstellung und Stabilität. Angesichts der scheinbar akzeptablen Abbaurate bei pH 4,0-4,4 (dem pH von SyrSpend® SF PH4) wurde in der vorgeschlagenen Formulierung im Abschnitt Herstellempfehlung einer leichten Herstellbarkeit der Vorzug gegeben. Der pH-Wert kann z. B. mit NaOH für eine optimale Stabilität auf ca. pH 6,0 angehoben werden.

Empfehlung
Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 7 Tagen für Amoxicillin-Trihydrat + Clavulansäure (als Kaliumsalz) 50/12,5 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4 flüssig, Pulver oder NEO, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Kühlschranklagerung (2 – 8 °C) aufbewahrt werden und gemäß der Herstellempfehlung angefertigt wurden.

Herstellempfehlung

Amoxicillin-Trihydrat + Clavulansäure Suspension 50 / 12,5 mg/ml in **SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)**

Bestandteile	Menge
Amoxicillin-Trihydrat	5,75 g
Clavulansäure-Kalium	1,49 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Amoxicillin-Trihydrat + Clavulansäure Suspension 50 / 12,5 mg/ml in **SyrSpend® SF PH4 Pulver oder SyrSpend® SF PH4 NEO (100 ml)**

Bestandteile	Menge
Amoxicillin-Trihydrat	5,75 g
Clavulansäure-Kalium	1,49 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Pulver/SyrSpend® SF PH4 NEO	6,5 g
gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktanpassung!
Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungslabel (X g für 100ml)

4. Azithromycin in SyrSpend® SF

Azithromycin zeigt die größte Stabilität bei basischen pH-Werten und niedrigen Temperaturen. Fertigarzneimittel weisen durchschnittlich pH-Werte im Bereich 8,0 – 11,0 auf^{6, 16-18} und müssen nach Rekonstitution im Kühlschrank gelagert werden.

Allgemeine Informationen zu Azithromycin

Azithromycin kommt als weißes oder fast weißes kristallines Pulver vor. Azithromycin ist praktisch unlöslich in Wasser, aber frei löslich in Ethanol und Dichlormethan. Azithromycin-Suspensionen zum Einnehmen haben pH-Werte zwischen 8,5 und 11,4. Azithromycin hat pKa-Werte von 9,16 und 9,37.⁶

Abbaumechanismus

Azithromycin leitet sich vom Makrolid Erythromycin ab und unterliegt wie Erythromycin einer hydrolytischen Spaltung bei glykosidischer Bindung bei Reaktion mit Säuren.¹⁹

Zusätzliche Informationen zur Formulierung

Die Literatur weist darauf hin, dass Azithromycin bei saurem pH-Wert stärker abgebaut wird. Deshalb empfehlen wir den Einsatz eines Puffermittels (Phosphatpuffer), um einen basischen pH-Wert aufrecht zu erhalten.

CAVE: Aufgrund der möglichen Wechselwirkung von Azithromycin mit Calciumcarbonat wird hier SyrSpend® SF PH4 eingesetzt und gepuffert und nicht auf das basische SyrSpend® SF ALKA zurückgegriffen!

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 7 Tagen für Azithromycin 40mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4 Pulver, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Kühlschranklagerung (2 – 8 °C) aufbewahrt werden und gemäß der Herstellempfehlung angefertigt wurden.

Die pH-Wert-Einstellung auf einen basischen pH-Wert sollte bei der Herstellung überprüft werden. Anzustreben ist der pH-Bereich 8,0 – 11,0.

Da Azithromycin sehr bitter ist kann optional Aroma und/oder Sucrose als Geschmackskorrigenz hinzugefügt werden. Je nach eingesetzter Sucrose-Menge kann sich die Viskosität verändern und eine Anpassung der SyrSpend® SF PH4 Pulver-Menge notwendig sein. Eine Mindesteinsatzmenge von 4,5 g auf 100ml ist allerdings notwendig, um die Suspensionstechnologie aufrecht zu erhalten.*

Herstellempfehlung

Azithromycin 40 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Pulver (100 ml)

Bestandteile	Menge
Azithromycin-Dihydrat	4,19 g
Aroma (optional)	0,5 g
Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat ^{66, 67}	q.s.
Sucrose (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Pulver	4,5 g minimal
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktanpassung!

Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungsetikett (X g für 100ml)

Bitte nutzen Sie zur Anpassung der Viskosität unser Dokument „Herstellempfehlung mit Fertigarzneimitteln“ als Hilfestellung

5. Budesonid

in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Bonnet et al.²⁴ untersuchten ein orales viskoses Budesonid 0,025% Gel, das bei Lagerung im Kühlschrank für 3 Monate haltbar ist und einen pH von 5,3 aufweist.

Allgemeine Informationen zu Budesonid

Budesonid ist ein nichthalogeniertes Glucocorticoid. Budesonid wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert, hat aber eine schlechte systemische Verfügbarkeit (ca. 10%) aufgrund des umfangreichen First-Pass-Leberstoffwechsels. Da es schnell metabolisiert wird, erzeugt Budesonid nur minimale systemische Wirkungen. Es ist praktisch unlöslich in Wasser und schwer löslich in Ethanol.^{6,24,25}

Stabilitätsinformationen und Zersetzungsmechanismen von Budesonid

Bonnet et al. bewertet die Stabilität eines oralen Budesonid 0,025% Gels. Die Autoren stellten keinen Abbau von Budesonid bei Einwirkung von Säuren fest. Im Basischen wurde Budesonid allerdings abgebaut und es konnten Abbauprodukte während der analytischen Validierungsmethode von der Droge getrennt werden.

Die Stabilitätsstudie zeigte, dass das Budesonid-Gel mit einem ungefähren pH-Wert von 5,3 3 Monate bei Kühlschranklagerung stabil war.

Die Abbaugeschwindigkeit könnte durch Oxidation durch gelöste Gasen Luft im Behälter oder oxidative Katalysatoren wie Metallionen beschleunigt werden.^{6,24,26}

Zusätzliche Informationen zur Formulierung

Viskose orale Formulierungen verlängern die Kontaktzeit auf den Schleimhäuten bei der Therapie der eosinophilen Ösophagitis und verbessern dadurch die entzündungshemmenden Effekte.

Zur Verbesserung der Compliance können Aromastoffe zugesetzt werden.

Der pH-Wert der Rezeptur liegt bei 4,5. Dieser Säuregrad deckt sich mit den pH-Werten von nasalen Budesonidzubereitungen und bietet optimale Bedingungen für eine hohe Wirkstoffstabilität.^{6,24,26}

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 14 Tagen für Budesonid 0,2 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4 Flüssig, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Kühlschranklagerung (2 – 8 °C) aufbewahrt werden und gemäß der Herstellempfehlung angefertigt wurden.

Herstellempfehlung

Budesonid

Suspension 0,2 mg/ml

in SyrSpend®SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Budesonid	0,02 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

6. Cefadroxil in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Nahata und Jackson²⁷ bewerteten die Stabilität von Cefadroxil in oraler Suspension. Der Cefadroxil-Gehalt wurde mittels HPLC bewertet. Innerhalb von 6 Wochen wurde nur ein geringer Verlust (< 4%) an Cefadroxil in der Suspension festgestellt, wenn diese kühl gelagert wurde. Bei Raumtemperatur wurde bereits nach 10 Tagen ein geringer Verlust (< 5%) festgestellt.

Allgemeine Informationen zu Cefadroxil

Cefadroxil ist ein halbsynthetisches Cephalosporin-Antibiotikum. Der Rohstoff ist ein weißes bis cremefarbenes oder gelblich-weißes kristallines Pulver, das als Monohydrat bereitgestellt wird. Cefadroxil ist löslich in Wasser und leicht löslich in Ethanol. Eine 5% Cefadroxil-Suspension in Wasser hat einen pH-Wert von 4,0 – 6,3. Nach Rekonstitution haben die handelsüblichen Suspensionen pH-Werte von 4,5 – 6,4. Cefadroxil hat pKa-Werte von 2,64, 7,30 und 9,69 bei 35 °C.⁶

Informationen zur Stabilität von Cefadroxil

Durch Luftfeuchtigkeit kann es im Feststoff zu hydrolytischer Zersetzung kommen. Rekonstituierte Suspensionen (Fertigarzneimittel) sind in der Regel 14 Tagen haltbar, bei Lagerung zwischen 2 – 8 °C.⁶

Cefadroxil wird in wässrigen Lösungen abgebaut (Beta-Lactam-Einheit). Unter einem pH von 5,0 erfolgt der Abbau von Cefadroxil jedoch pH-unabhängig. In gepufferter Lösungen zwischen pH 3,0 und 5,0 traten weniger als 2% Verlust innerhalb von 24 Stunden bei 3 °C und bei Raumtemperatur auf. Bei pH-Werten > 6,0 steigt die Abbaurate schnell an. Bei pH 7,0 und 8,0 wurden 23 bis 27% Zersetzung innerhalb von 24 h festgestellt.

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 7 Tagen für Cefadroxil 50 mg/ml, Pulver oder 100 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4 Flüssig, Pulver oder NEO, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Külschranklagerung (2 – 8 °C) aufbewahrt werden und gemäß der Herstellerempfehlung angefertigt wurden.

Herstellerempfehlung

Cefadroxil Suspension 50 mg/ml oder 100 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Cefadroxil	5,0 oder 10,0 g
Aroma (optional)	0,5 g
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Cefadroxil Suspension 50 mg/ml oder 100 mg/ml in SyrSpend® PH4 Pulver oder SyrSpend® SF PH4 NEO (100 ml)

Bestandteile	Menge
Cefadroxil	5,0 oder 10,0 g
Aroma (optional)	0,5 g
SyrSpend® SF PH4 Pulver / SyrSpend® SF PH4 NEO	6,5 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktpassung!
Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechende Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungslabel (X g für 100ml)

7. Cefprozil in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Laut Hersteller ist eine rekonstituierte Cefprozil-Suspension zum Einnehmen bis zu 14 Tage bei Kühlschranklagerung haltbar.²⁹

Gemäß USP werden pH-Werte zwischen 4,0 – 6,0 für solche Suspensionen akzeptiert, was im Einklang mit SyrSpend® SF PH4 ist.²

Allgemeine Informationen zu Cefprozil

Cefprozil ist ein halbsynthetisches Cephalosporin der zweiten Generation. Cefprozil ist eine cis- und trans-Isomeren Mischung (≥ 90 % cis). Cefprozil ist ein weißes bis gelbliches Pulver.

Gängige Cefprozil-Suspensionen zum Einnehmen enthalten Cefprozil-Äquivalente bis 125 mg oder 250 mg wasserfreies Cefprozil pro 5 ml rekonstituierte Suspension.²⁹

Informationen zur Stabilität von Cefprozil

Es sind nur begrenzte Informationen verfügbar. Bei erhöhter Temperatur und Luftfeuchtigkeit wird die Degradation von Cefprozil beschleunigt.³¹

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 7 Tagen für Cefprozil 25 mg/ml oder 50 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4 Flüssig, Pulver oder NEO, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Kühlschranklagerung (2 – 8 °C) aufbewahrt werden und gemäß der Herstellerempfehlung angefertigt wurden.

Herstellerempfehlung

Cefprozil Suspension 25 mg/ml oder 50 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Cefprozil	2,5 oder 5,0 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Cefprozil Suspension 25 mg/ml oder 50 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Pulver oder NEO (100 ml)

Bestandteile	Menge
Cefprozil	2,5 oder 5,0 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Pulver / SyrSpend® SF PH4 NEO	6,5 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produkthanpassung!

Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungsetikett (X g für 100ml)

8. Cefuroxim-Axetil in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Pramar et al.³² untersuchten die Stabilität von Cefuroxim-Axetil-Suspensionen 10 mg/ml zum Einnehmen, hergestellt aus zerkleinerten Tabletten in frisch zubereitetem Sirup mit einem pH-Wert von 6,8, handelsüblichem Sirup mit Citronensäure 0,1% und Natriumbenzoat (C&D Flavor Company) mit einem pH von 3,3 und dem handelsüblichen Sirup mit zugesetztem Citratpuffer mit pH 5,5. Die Suspensionen wurden in Braunglasflaschen verpackt und 28 Tage bei 4 °C gekühlt gelagert. Die Suspensionen behielten ihr ursprüngliches Aussehen und ihre pH-Werte während der gesamten Studie.

Messungen per HPLC ergaben einen geringen oder keinen Verlust von Cefuroxim-Axetil über den 28-tägigen Studienzeitraum bei gekühlter Lagerung.

Farrington et al.³³ untersuchten die Stabilität von oralen Suspensionen von Cefuroxim-Axetil 125 mg/5 ml und 250 mg/5 ml aus handelsüblichen Tabletten.

Die Tabletten wurden zu einem feinen Pulver gemahlen und mit Ora-Plus zu einer Paste verrieben. Ora-Sweet und Pfefferminz-Öl wurden eingearbeitet, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Die Suspension zum Einnehmen wurde in getönte Kunststoffflaschen verpackt und sowohl bei Raumtemperatur als auch kühl gelagert. Die HPLC-Analysen ergaben weniger als 5% Wirkstoffverlust in 7 Tagen bei Raumtemperatur und in 17 Tagen unter gekühlter Lagerung.

Allgemeine Informationen zu Cefprozil

Cefuroxim-Axetil ist ein weißes bis cremefarbenes, amorphes Pulver. Cefuroxim-Axetil ist der 1-(Acetyloxy)ethyl Ester von Cefuroxim; 1,2 g Cefuroxim-Axetil sind ca. 1 g Cefuroxim.⁶

Informationen zur Stabilität von Cefuroximaxetil

Cefuroxim-Axetil-Tabletten sollten gut verschlossen bei kontrollierter Raumtemperatur und vor übermäßiger Feuchtigkeit geschützt aufbewahrt werden. Nach der Rekonstitution werden flüssige Fertigarzneimittel zwischen dem 2 °C – 25 °C gelagert und müssen innerhalb von 10 Tagen verwendet werden.⁶

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 7 Tagen für Cefuroxim (als Axetil) 25 oder 50 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4 Flüssig, Pulver oder NEO, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Külschranklagerung (2 – 8 °C) aufbewahrt werden und gemäß der Herstellerempfehlung angefertigt wurden.

Herstellerempfehlung

Cefuroxim-Axetil Suspension 25 mg/ml oder 50 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Cefuroxim-Axetil	3,0 oder 6,0 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Cefuroxim-Axetil Suspension 25 mg/ml oder 50 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Pulver oder NEO (100 ml)

Bestandteile	Menge
Cefuroxim-Axetil	3,0 oder 6,0 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Pulver / SyrSpend® SF PH4 NEO	6,5 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktanpassung!
Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungslabel (X g für 100ml)

9. Clarithromycin in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Eine 50 mg/ml Clarithromycin-Suspension (Fertigarzneimittel) hergestellt wie in der Etikettierung angegeben, hat einen pH-Wert zwischen 4,0 und 5,4 (gemäß USP29.1). Zugelassene Clarithromycin-Suspensionen als Fertigarzneimittel haben nach Rekonstitution eine Haltbarkeit von 14 Tagen bei Raumtemperatur.³⁶

Informationen zur Stabilität und Zersetzungsmechanismen von Clarithromycin

Clarithromycin ist in wässriger Umgebung instabil. Der Abbau erfolgt durch saure Hydrolyse und Photolyse. Die optimale Stabilität liegt bei pH 5,0 – 8,0. Der Abbau von Clarithromycin konnte unter künstlichem Licht und bei erhöhtem pH-Wert verlangsamt werden.

Die Degradation von Clarithromycin wird in saurer Umgebung katalysiert.

Der pH-Wert von Clarithromycin-Suspension zum Einnehmen beträgt nach Rekonstitution typischerweise etwa 5,5 (Fertigarzneimittel).³⁷⁻⁴³

Zusätzliche Informationen zur Formulierung

Clarithromycin ist eine schwache Base mit einem pKa-Wert von etwa 8.76. Die Wasserlöslichkeit liegt bei etwa 0,33 mg/l.

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 7 Tagen für Clarithromycin 25 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4 Pulver, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Kühlschranklagerung (2 – 8 °C) aufbewahrt werden und gemäß der Herstellempfehlung angefertigt wurden.

Die pH-Wert-Einstellung auf einen schwach basischen pH-Wert sollte bei der Herstellung überprüft werden. Anzustreben ist der pH-Bereich 5,0 – 8,0. Da Clarithromycin sehr bitter ist kann optional Aroma und/ oder Sucrose als Geschmackskorrigenz hinzugefügt werden. Je nach eingesetzter Sucrose-Menge kann sich die Viskosität verändern und eine Anpassung der SyrSpend® SF PH4 Pulver-Menge notwendig sein.

Eine Mindesteinsatzmenge von 4,5 g auf 100 ml ist allerdings notwendig, um die Suspensionstechnologie aufrecht zu erhalten.

Herstellempfehlung

Clarithromycin Suspension 25 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Pulver (100 ml)

Bestandteile	Menge
Clarithromycin	2,5 g
Aroma (optional)	q.s.
Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat ^{66, 67}	q.s.
Sucrose (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Pulver	4,5 g minimal
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktanpassung!
Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechende Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungsetikett (X g für 100ml)

Bitte nutzen Sie zur Anpassung der Viskosität unser Dokument „Herstellempfehlung mit Fertigarzneimitteln“ als Hilfestellung

10. Clindamycin in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Die maximale Stabilität liegt bei pH 4,0, was dem pH-Wert von SyrSpend® SF PH4 sehr ähnlich ist. Lösungen sind im pH-Bereich von 1,0 bis 6,5 relativ stabil.⁶ Da von einer Kühlung abgeraten wird, weil die Suspension bei kühler Lagerung eindicken kann und eine Applikation damit schwierig wird, ist eine ausschließliche Herstellung mit den konservierten Varianten SyrSpend® SF PH4 Flüssig oder SyrSpend® SF PH4 NEO empfohlen.

Allgemeine Informationen zu Clindamycin-Palmitat-HCl

Clindamycin ist ein gelber amorpher Feststoff. Clindamycin-Palmitat-HCl hat ein Molekulargewicht von 699,9 g/mol und ist ein weißes bis fast weißes (fast) geruchloses kristallines Pulver. Es kann eine variable Menge gebundenes Wasser enthalten. Ungefähr 1,647 g Clindamycin-Palmitat-HCl entsprechen 1 g Clindamycin. Eine wässrige Clindamycin-Palmitat-HCl-Lösung mit 100 mg/ml hat einen pH-Wert von 3,0 – 5,5. Die orale Lösung hat auch einen pH-Wert von 3,0– 5,5. Der pKa-Wert von Clindamycin wurde zwischen 7,45 und 7,72 gemessen. Clindamycin-Palmitat-HCl hat einen pKa-Wert von 7,6.⁶

Informationen zur Stabilität von Clindamycin-Palmitat-HCl

Clindamycin-Produkte sollten dicht verschlossen bei kontrollierter Raumtemperatur gelagert werden und vor Einfrieren geschützt sein. Es wird empfohlen, orale Suspensionsfertigarzneimittel nicht zu kühlen, da sie nachträglich eindicken können. Nach Rekonstitution ist eine solche Suspension für 2 Wochen bei Zimmertemperatur stabil.

Clindamycin kann mehreren hydrolytischen Zersetzungsreaktionen unterliegen, einschließlich Hydrolyse der Thioglycosid-Gruppe bei niedrigem pH-Wert und Hydrolyse der 7-Chlorgruppe bei pH 5,0. Die Amidhydrolyse ist eine andere wichtige Reaktion. Die maximale Stabilität tritt bei pH 4,0 auf, aber Lösungen sind im pH-Bereich von 1,0-6,5 einigermaßen stabil.⁶

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 14 Tagen für Clindamycin-Palmitat-HCl 15 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4 Flüssig oder NEO, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Raumtemperatur (15 – 25 °C) aufbewahrt werden und gemäß der Herstellerempfehlung angefertigt wurden.

Herstellerempfehlung

Clindamycin Suspension 15 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Clindamycin-Palmitat-HCl	2,47 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Clindamycin Suspension 15 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 NEO (100 ml)

Bestandteile	Menge
Clindamycin-Palmitat-HCl	2,47 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 NEO	4,5 g minimal
Gereinigtes Wasser	ad 100ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktanpassung!

Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungsetikett (X g für 100ml)

Bitte nutzen Sie zur Anpassung der Viskosität unser Dokument „Herstellerempfehlung mit Fertigarzneimitteln“ als Hilfestellung

11. Dextrometorphan-HBr in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Das italienische Arzneibuch gibt pH-Werte für verschiedene Rezepturen mit Dextrometorphan-HBr an. Diese liegen zwischen pH 3,0-6,0⁴⁴. Flüssige Fertigarzneimittel haben eine Haltbarkeit von 3 Jahren bei Raumtemperatur.⁴⁵

Allgemeine Informationen zu Dextromethorphan-Hydrobromid

Dextromethorphan-HBr erscheint als fast weißes kristallines Pulver mit schwachem Geruch. Dextromethorphan-HBr ist schwer wasserlöslich, (etwa 1 g in 65 ml), in Ethanol dafür aber leicht löslich.

Eine 1%ige wässrige Lösung von Dextromethorphan-HBr hat einen pH-Wert im Bereich von 5,2 bis 6,5. Dextromethorphan-HBr Pulver sollte in dichten Behältern verpackt und kontrolliert bei Raumtemperatur gelagert werden. Es wurde festgestellt, dass Dextromethorphan-HBr signifikant unter oxidativen Bedingungen abgebaut wird.

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 14 Tagen für Dextrometorphan-HBr 15 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Raumtemperatur (15 – 25 °C) gelagert werden und gemäß der Herstellungsempfehlung angefertigt wurden. Um ein Nachdicken zu vermeiden sollte die Lagerung bei Raumtemperatur erfolgen und die Herstellung nur in konservierten SyrSpend® SF PH4 Varianten erfolgen.

Herstellerempfehlung

Dextrometorphan-HBr Suspension 15 mg/ml in SyrSpend® SF PH 4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Dextromethorphan-HBr	1,5 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Dextrometorphan-HBr Suspension 15 mg/ml in SyrSpend® SF PH 4 NEO (100 ml)

Bestandteile	Menge
Dextromethorphan-HBr	1,5 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 NEO	4,5 g minimal
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produkthanpassung!
Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungsetikett (X g für 100ml)

Bitte nutzen Sie zur Anpassung der Viskosität unser Dokument „Herstellerempfehlung mit Fertigarzneimitteln“ als Hilfestellung

12. Diphenhydramin-HCl in SyrSpend®SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Laut USP ist der pH-Wert der oralen Diphenhydramin-HCl-Lösung zwischen 3,5 – 5,5.²

Sabins et al.⁴⁶ nutzte im Handel erhältliche 50 mg/ml Diphenhydraminhydrochlorid-Injektionen, um 0,2 und 1,0 mg/ml iv-Zubereitungen mit 0,9% Natriumchlorid-Lösung und 5% Dextrose herzustellen. Die iv-Beutel wurden versiegelt und kühl (2 – 8 °C) für die Stabilitätsstudie gelagert. Geprüft wurden der optische Zustand, pH-Wert und die Konzentration per HPLC.

Ergebnisse: Die frisch zubereiteten iv-Zubereitungen erschienen klar, farblos und partikelfrei, mit pH-Werten von 4,44 bis 4,60.

Die anfänglichen Wirkstoffkonzentrationen von allen Proben wurden mittels HPLC innerhalb der Grenzwerte (101,8% bis 103,6% der Label-Claims) bestätigt. Über den 14-tägigen Studienzeitraum gab es keine signifikanten Veränderungen des Aussehens oder der pH-Werte bei allen Proben.

Die HPLC-Ergebnisse bestätigten dies ebenfalls (nicht mehr als ± 2% Änderung der anfängliche Arzneimittelkonzentration in allen Stabilitätsproben).

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 14 Tagen für Diphenhydramin-HCl 2,5 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen unter Kühlung (2 – 8 °C) gelagert werden und gemäß der Herstellerempfehlung angefertigt wurden.

Herstellerempfehlung

Diphenhydramin-HCl Suspension 2,5 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Diphenhydramin-HCL	0,25 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Diphenhydramin-HCl Suspension 2,5 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 NEO oder SyrSpend® SF PH4 Pulver (100ml)

Bestandteile	Menge
Diphenhydramin-HCL	0,25 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Pulver / SyrSpend® SF PH4 NEO	6,5 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktanpassung!
Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechende Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungslabel (X g für 100ml)

13. Disulfiram

in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Die Stabilität von Disulfiram als Suspension wurde von Gupta untersucht. 2 g Gummi arabicum, 100 mg Natriumbenzoat und 40 ml Wasser wurden zu einer glatten Suspension angerieben. Fünf Disulfiram 500 mg Tabletten (Antabuse, Ayerst) oder 2,5 g reines Disulfiram wurden zu Pulver zerkleinert, eingearbeitet und alles mit Wasser ad 100 ml aufgefüllt.

Die Suspension wurde in Braunglasflaschen bei 24 °C unter fluoreszierendem Licht gelagert. Durch HPLC wurde die Stabilität untersucht. Die Suspension aus Tabletten zeigte innerhalb 178 Tagen keinen Disulfiram-Verlust, aus Reinstoff konnte innerhalb 295 Tagen kein Verlust festgestellt werden.⁴⁸

Allgemeine Informationen zu Disulfiram

Disulfiram ist ein weißes bis fast weißes, geruchloses kristallines Pulver mit bitterem Geschmack. Disulfiram ist sehr schlecht wasserlöslich (0,2 mg/ml) und löslich in Ethanol (33 – 38 mg/ml).

Disulfiram- Tabletten sollten dicht und lichtgeschützt gelagert werden.⁶

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 14 Tagen für Disulfiram 25 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen unter Kühlung (2 – 8 °C) gelagert werden und gemäß der Herstellungsempfehlung angefertigt wurden.

Herstellerempfehlung

Disulfiram Suspension 25 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Disulfiram	2,5 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Disulfiram Suspension 25mg/ml in SyrSpend® SF PH4 NEO oder SyrSpend® SF PH4 Pulver (100ml)

Bestandteile	Menge
Disulfiram	2,5 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Pulver / SyrSpend® SF PH4 NEO	6,5 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produkthanpassung!

Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungsetikett (X g für 100ml)

14. Erythromycin-Ethylsuccinate in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Laut USP hat Erythromycin-Ethylsuccinat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen einen pH-Wert zwischen 7,0 und 9,0. Erythromycin-Base und die meisten Erythromycin-Derivate sind bei einem pH-Wert von 7,0² stabil. Rekonstituierte Erythromycin-Ethylsuccinat-Suspensionen aus Fertig-arzneimitteln sind bei Raumtemperatur 14 Tage haltbar.⁴⁹

Allgemeine Informationen zu Erythromycin

Erythromycin gehört zu den Makrolid-Antibiotika. Erythromycin-Ethylsuccinat ist ein weißes bis leicht gelbes, geruch- und geschmackloses, hygroskopisches, kristallines Pulver.

Etwa 1,17 g Erythromycin-Ethylsuccinat entsprechen 1 g Erythromycin. Erythromycin-Ethylsuccinat ist sehr schwer löslich in Wasser, jedoch frei löslich in Ethanol und löslich in Polyethylenglykol. Eine 1%ige wässrige Suspension von Erythromycin-Ethylsuccinat hat einen pH-Wert von 6,0 bis 8,5; die orale Suspension hat einen pH-Wert von 6,5 – 8,5, während der rekonstituierte Trockensaft einen pH-Wert von 7,0 – 9,4 hat.

Informationen zur Stabilität von Erythromycin

Erythromycin-Base zeigt die größte Stabilität in Wasser bei pH 7,0 – 7,5; in sauren Medien ist es anfälliger für Zersetzung als in alkalischen. Der pH-Wert der Lösung ist ein primärer Bestimmungsfaktor für die Stabilität, kann aber auch durch Puffer und Metallionen beeinflusst werden.

Natriumpuffer sind besser als Kaliumpuffer; Citrat- und Phosphatpuffer sind besser als Acetat. Calcium- und Magnesiumionen haben keinen Einfluss auf den Abbau von Erythromycin, aber Aluminium-, Eisen- und Kupferionen beschleunigen die Abbauraten erheblich.

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 14 Tagen für Erythromycin-Ethylsuccinat 25 mg/ml und 50mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4 Pulver, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen unter Kühlung (2 – 8 °C) gelagert werden und gemäß der Herstellempfehlung angefertigt wurden.

Die pH-Wert-Einstellung auf einen basischen pH-Wert sollte bei der Herstellung überprüft werden. Anzustreben ist der pH-Bereich 8,0 – 8,5.

Da Erythromycin sehr bitter ist kann optional Aroma und/oder Sucrose als Geschmackskorrigenz hinzugefügt werden.⁶⁸ Je nach eingesetzter Sucrose-Menge kann sich die Viskosität verändern und eine Anpassung der SyrSpend® SF PH4 Pulver-Menge notwendig sein. Eine Mindesteinsatzmenge von 4,5 g auf 100 ml ist allerdings notwendig, um die Suspensionstechnologie aufrecht zu erhalten.

Herstellempfehlung

Erythromycin-Ethylsuccinat Suspension 25mg/ml oder 50 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Pulver

Bestandteile	Menge
Erythromycin-Ethylsuccinat	2,93 oder 5,85 g
Aroma (optional)	q.s.
Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat ^{66, 67}	q.s.
Sucrose (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Pulver	4,5 g minimal
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktanpassung!

Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungsetikett (X g für 100ml)

Bitte nutzen Sie zur Anpassung der Viskosität unser Dokument „Herstellempfehlung mit Fertig-arzneimitteln“ als Hilfestellung

15. Furosemid

in SyrSpend® SF

Allgemeine Informationen zu Furosemid

Furosemid ist ein weißes bis leicht gelbes, geruchloses, fast geschmackloses kristallines Pulver. Es ist praktisch unlöslich in Wasser, schwer löslich in Ethanol (13mg/ml), und frei löslich in Alkalihydroxiden und anderen wässrigen Lösungen mit einem pH-Wert über 8,0.

Es ist unlöslich in verdünnten Säuren und kann in Lösungen mit einem pH-Wert unter 5,5 ausfallen.^{6,25,51}

Die Zugabe von Alkohol kann die Stabilität von Furosemid verbessern, Glycerin und Sorbitol zeigten keine Wirkung. Lösungen die Propylenglykol enthielten, waren sehr stabil. In wässrigen Lösungen resultierte die Einarbeitung von Edetat in keiner Verbesserung der Furosemid-Stabilität.

Der pH-Wert von Furosemid-Lösungen ist besonders wichtig; Lösungen sollten leicht basisch sein und während der Lagerung unverändert bleiben. Die größte Stabilität in oralen flüssigen Furosemid-Formulierungen wurde in basischen Medien (etwa pH 8,5) identifiziert. Die Stabilität war in Gegenwart von Zuckern verringert und am niedrigsten in sauren Medien.^{6,51}

Furosemid-Stabilitätsinformationen und Zersetzungsmechanismen

Furosemid ist anfällig für säurekatalysierte Hydrolyse. Der basische Aminostickstoff wird protoniert, gefolgt von einem nukleophilen Angriff auf Furfuryl- Kohlenstoff. Dies ergibt das Hydrolyseprodukt Saluamin.

Die Hydrolyse von Furosemid ist bei einem basischen pH vernachlässigbar. Der photochemische Abbau von Furosemid wird bei einem pH von 7 minimiert. Er nimmt zu, wenn die Lösung saurer oder alkalischer wird.

Zusätzliche Informationen zur Formulierung

Die Nutzung von SyrSpend® SF ALKA ist durch die basische Pufferung zu empfehlen. In der vorgeschlagenen Zubereitung wurde auf pH 8,0 eingestellt, um eine optimale Stabilität zu gewährleisten.⁵²

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 14 Tagen für Furosemid 10 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF Alka Pulver, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen unter Kühlung (2 – 8 °C) gelagert werden und gemäß der Herstellempfehlung angefertigt wurden.

Herstellempfehlung

Furosemid Suspension 10 mg/ml in SyrSpend® SF Alka (100 ml)

Bestandteile	Menge
Furosemid	1,0 g
Aroma (optional)	q.s.
0,1 N NaOH Lösung*	q.s. (bis pH 8,0)
SyrSpend® SF Alka Pulver	6,3 g
gereinigtes Wasser	ad 100 ml
* Um 0,1 N NaOH zu erhalten 4 g NaOH Pellets in 100 ml gereinigtem Wasser auflösen.	

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktpassung!

Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechende Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungslabel (X g für 100ml)

16. Ibuprofen

in SyrSpend® SF

Wissenschaftliche Unterstützung durch Literaturquellen

Martin-Viana et al.⁵³ bewerteten die physikalische und chemische Stabilität von Ibuprofen 20 mg/ml Suspension für die pädiatrische Anwendung. Die Suspension war eine weiße viskose Flüssigkeit mit einem pH-Wert von ca. 3,8.

Bei beiden Lagerbedingungen (Raumtemperatur und Kühlschrank) wurden keine Veränderungen festgestellt und auch der pH-Wert blieb unverändert.

Allgemeine Informationen zu Ibuprofen

Ibuprofen-Suspensionen zum Einnehmen gemäß USP haben einen pH-Wert zwischen 3,6 und 4,6.² Ibuprofen ist ein weißes oder fast weißes kristallines Pulver oder farblose Kristalle mit einem leichten charakteristischen Geruch. Ibuprofen ist in Wasser praktisch unlöslich mit einer Löslichkeit von weniger als 0,01 mg/ml, aber sehr gut löslich in Ethanol. Ibuprofen-Suspensionen zum Einnehmen weisen allgemein einen pH-Wert zwischen 3,6 – 4,6 auf.⁶

Ibuprofen-Stabilitätsinformationen und Zersetzungsmechanismen

Rehman et al.⁵⁴ kamen zu dem Schluss, dass Ibuprofen im pH-Bereich von 5,0 – 7,0 am stabilsten ist. Werden diese pH-Bedingungen und Temperaturen unter 30 °C eingehalten kann die nutzbare Anwendungsperiode der fertigen Suspension verlängert werden. In flüssigen Zubereitungen sollte der pH-Wert für die größte Stabilität auf 6,0 eingestellt werden. Bei höheren Temperaturen steigt die Abbaurate deutlich an.

Zusätzliche Informationen zur Formulierung

Die Formulierung wurde in SyrSpend® SF PH4 getestet.

Der endgültige pH-Wert der Zubereitung lag bei ca. 4,2. Daher wird ein gutes chemisches Stabilitätsprofil erwartet. Aufgrund des Fehlens einer spezifischen Stabilitätsstudie für diese Formulierung wurde gemäß USP <795> eine Haltbarkeit von 14 Tagen bei kontrollierten kalten Temperaturen angelegt.

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 14 Tagen für Ibuprofen 20 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen unter Kühlung (2-8 °C) gelagert werden und gemäß der Herstellungsempfehlung angefertigt wurden.

Herstellerempfehlung

Ibuprofen Suspension 20 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Ibuprofen	2,0 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Ibuprofen Suspension 20 mg/ml in SyrSpend® NEO oder in SyrSpend® SF PH4 Pulver (100 ml)

Bestandteile	Menge
Ibuprofen	2,0 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Pulver / SyrSpend® SF PH4 NEO	6,5 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produktanpassung!
Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungsetikett (X g für 100ml)

17. Lidocain-HCl

in SyrSpend® SF

Allgemeine Informationen zu Lidocain

Lidocain-Hydrochlorid ist ein weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack. 1g Lidocain entspricht ca. 1,23g Lidocainhydrochlorid-Monohydrat bzw. 1,16g Lidocain-Hydrochlorid. Lidocain ist in Wasser praktisch unlöslich aber sehr gut löslich in Ethanol, Chloroform und Ölen. Eine 0,5%ige wässrige Lidocain-Hydrochlorid-Lösung hat einen pH-Wert von 4 bis 5,5.⁶

Der pH-Wert der Zubereitung sollte etwa 6,5 betragen. Der pH-Wert der Zubereitung beeinflusst sowohl die Löslichkeit von Lidocain-Hydrochlorid als auch die Wirksamkeit. Bei einem pH-Wert höher als 6,5 kann sich ein Niederschlag ausbilden. Wird der pH-Wert nicht angepasst liegt er in der Nähe von 4, und der betäubende Effekt auf die Schleimhaut (z.B. die Zunge) tritt langsamer ein, als bei einem höheren pH-Wert. Durch Hinzufügen einer kleinen Menge Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat^{66, 67} kann der pH-Wert auf 6,5 eingestellt werden.

Lidocain-Stabilitätsinformationen und Zersetzungsmechanismen

Lidocain-HCl in einem großen pH-Bereich stabil.⁵⁷ Der Verlust von Lidocain-Hydrochlorid durch Sorption an Polyvinylchlorid-Behältern aus gepuffert Kardioplegie-Lösungen wurde beobachtet und tritt bei Raumtemperatur auf. Kühlung verlangsamt den Sorptionsvorgang.

Ausfällungen der Lidocain-Base treten bei einem pH-Wert von etwa 7,5 – 7,6 auf. Lidocainhydrochlorid ist in Lösungen sehr stabil. Selbst bei extremen pH-Werten und hohen Temperaturen tritt keine Oxidation und nur eine minimale und sehr langsame Hydrolyse auf.^{6,57,58}

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 14 Tagen für Lidocain-HCl 20 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen unter Kühlung (2-8 °C) gelagert werde und gemäß der Herstellungsempfehlung angefertigt wurden.

Herstellerempfehlung

Lidocain-HCl Suspension 20 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Lidocain-HCl	2,0 g
Aroma (optional)	q.s.
Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat ^{66,67}	q.s. (bis ca. pH 6,0)
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Lidocain-HCl Suspension 20 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 NEO oder SyrSpend® SF PH4 Pulver (100ml)

Bestandteile	Menge
Lidocain-HCl	2,0 g
Aroma (optional)	q.s.
Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat ^{66,67}	q.s. (bis ca. pH 6,0)
SyrSpend® SF PH4 Pulver / SyrSpend® SF PH4 NEO	6,5 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produkthanpassung!
Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechende Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungslabel (X g für 100ml)

18. Paracetamol

in SyrSpend® SF

Allgemeine Informationen zu Paracetamol

Paracetamol ist ein weißes kristallines Pulver mit bitterem Geschmack. Paracetamol ist wasserlöslich, von etwa 14 mg/ml, ansteigend auf etwa 50 mg/ml in kochendem Wasser und auf etwa 100 – 142 mg/ml in Ethanol. Die orale Suspension hat einen pH-Wert zwischen 4.0 und 6.9⁶

Informationen zur Stabilität von Paracetamol

Das Ziel der Studie war es, die Stabilität von Paracetamol (Acetaminophen) 50 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 zu analysieren. Die Stabilität wurde durch Auswertung der gemessenen prozentualen Rückgewinnung zu unterschiedlichen Zeitpunkten während eines 90-tägigen Zeitraums ermittelt, eine Quantifizierung erfolgte via HPLC. Die Methode wurde entsprechend validiert. Beschleunigte Stabilitätsuntersuchungen zeigen, dass mindestens ein Parameter die Stabilität des Wirkstoffs beeinflusst.

Die Stabilität von Paracetamol in SyrSpend® SF wurde bewertet und zeigt sich wie folgt:

Dauer in Tagen	Paracetamol (% Gehalt)	
	Kühlschranklagerung	Raumtemperatur
	2 – 8 °C	20 – 25 °C
0	100 ± 0,35	100 ± 0,35
7	103.17 ± 0,70	97.32 ± 1,50
14	98.80 ± 1,36	96.60 ± 0,26
30	101.33 ± 0,65	99.29 ± 0,45
60	96.37 ± 0,21	97.16 ± 0,28
90	96.40 ± 0,45	99.85 ± 0,58

Empfehlung

Wir empfehlen eine Haltbarkeit von 90 Tagen für Paracetamol 50 mg/ml Suspensionen zum Einnehmen in SyrSpend® SF PH4, wenn diese in lichtgeschützten Flaschen bei Raumtemperatur (20 – 25°C) oder unter Kühlung (2 – 8 °C) gelagert werden und gemäß der Herstellempfehlung angefertigt wurden.

Herstellempfehlung

Paracetamol Suspension 50 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 Flüssig (100 ml)

Bestandteile	Menge
Paracetamol	5,0 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 Flüssig	ad 100 ml

Paracetamol Suspension 50 mg/ml in SyrSpend® SF PH4 NEO oder SyrSpend® SF PH4 Pulver (100 ml)

Bestandteile	Menge
Paracetamol	5,0 g
Aroma (optional)	q.s.
SyrSpend® SF PH4 NEO / SyrSpend® SF PH4 Pulver	6,5 g
Gereinigtes Wasser	ad 100ml

Beachten Sie die jeweiligen Hinweise zur Produkthanpassung!

Haben Sie ein Produkt einer neuen Charge (zu erkennen am Hinweis auf der Packung) nutzen Sie bitte anstelle der Richtmengen für Pulvervarianten in diesem Dokument die entsprechenden Richtmengenempfehlungen auf Ihrem Analysenzertifikat oder dem Packungsetikett (X g für 100ml)

1. Dijkers E, Polonini H, Ferreira A de O. Always the Right Dose? Content Uniformity in Over 100 Different Formulations Tested. *Int J Pharm Compd*. 2020;24(5):408-412.
2. United States Pharmacopeia Convention. <795> Pharmaceutical Compounding - non-sterile preparations. In: United States Pharmacopeia. Published online 2023.
3. Siden R, Johnson CE. Stability of a flavored formulation of acetylcysteine for oral administration. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008;65(6):558-561. doi:10.2146/ajhp070433
4. Fohl AL, Johnson CE, Cober MP. Stability of extemporaneously prepared acetylcysteine 1% and 10% solutions for treatment of meconium ileus. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011;68(1):69-72. doi:10.2146/ajhp100214
5. Thielens I. Stability of N-Acetyl-L-Cysteine in Pharmaceutical Syrups. Vol 61. *Farm Tijdschr Belg*; 1984.
6. Trissel LA, Ashworth LD, Ashworth J. Trissel's Stability of Compounded Formulations, 6e. The American Pharmacists Association; 2018. doi:10.21019/9781582122960
7. Syrup Containing N-Acetyl-Cysteine.
8. Allen LV. Amoxicillin 50 mg/ml Oral Suspension. *US Pharmacist*.
9. Allen L v, Lo P. Stability of oral liquid penicillins in unit dose containers at various temperatures. *Am J Hosp Pharm*. 1979;36(2):209-211.
10. Amoxicillin. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/12616/5/2/3>.
11. Tu YH, Stiles MI, Allen L v, Olsen KM, Barton CI, Greenwood RB. Stability of amoxicillin trihydrate-potassium clavulanate in original containers and unit dose oral syringes. *Am J Hosp Pharm*. 1988;45(5):1092-1099.
12. Mehta AC, Hart-Davies S, Paynet J, Lacey RW. Stability of amoxycillin and potassium clavulanate in co-amoxiclav oral suspension. *J Clin Pharm Ther*. 1994;19(5):313-315. doi:10.1111/j.1365-2710.1994.tb00818.x
13. Bersanetti PA, Almeida RMRG, Barboza M, Araújo MIGC, Hokka CO. Kinetic studies on clavulanic acid degradation. *Biochem Eng J*. 2005;23(1):31-36. doi:10.1016/j.bej.2004.10.007
14. Vahdat L, Sunderland VB. Kinetics of amoxicillin and clavulanate degradation alone and in combination in aqueous solution under frozen conditions. *Int J Pharm*. 2007;342(1-2):95-104. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.05.029
15. Vahdat L, Sunderland B. The Influence of Potassium Clavulanate on the Rate of Amoxicillin Sodium Degradation in Phosphate and Acetate Buffers in the Liquid State. *Drug Dev Ind Pharm*. 2009;35(4):471-479. doi:10.1080/03639040802438373
16. Fiese EF, Steffen SH. Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1990;25(suppl A):39-47. doi:10.1093/jac/25. suppl_A.39
17. Moreno A de H, Silva MFC da, Salgado HRN. Stability study of azithromycin in ophthalmic preparations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;45(2):219-226. doi:10.1590/S1984-82502009000200005
18. Zhang Y, Liu X, Cui Y, Huang H, Chi N, Tang X. Aspects of Degradation Kinetics of Azithromycin in Aqueous Solution. *Chromatographia*. 2009;70(1-2):67-73. doi:10.1365/s10337-009-1116-x
19. H. Jaber S, T.Salih Z, M. Salmo H. Formulation of Azithromycin Suspension as an Oral Dosage Form. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences* (P-ISSN 1683 - 3597 E-ISSN 2521 - 3512). 2017;21(1):61-69. doi:10.31351/vol21iss1pp61-69
20. Sultana N, Saeed Arayne M, Pharm Sci PJ. Degradation Studies of Azithromycin and Its Spectrophotometric Determination in Pharmaceutical Dosage Forms Studies on Antidiabetic Effects of Morinda Citrifolia (Noni) Fruit, Leaves and Root Extracts View Project Drug-Drug Interaction Studies of Prazosin View Project Sugar-Diet and Serotonin. Vol 19.; 2006. <https://www.researchgate.net/publication/7032079>
21. Zythromax (Azithromycin) for oral suspensions. <https://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=511>.
22. Niazi SK. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Third Edition. CRC Press; 2019. doi:10.1201/9781315102948
23. Sandoz Azithromycin for Oral Suspension.
24. Bonnet M, Dermu M, Roessle C, et al. Formulation of a 3-months Stability Oral Viscous Budesonide Gel and Development of an Indicating Stability HPLC Method. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2018;3(2):91-99. doi:10.1515/ptph-2018-0005
25. Wisher D. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. *J Med Libr Assoc*. 2012;100(1):75-76. doi:10.3163/1536-5050.100.1.018
26. Muñoz C A, Fernández V O, Núñez de la F L, et al. Chemical and physical parameters influence on the formulation design of Budesonida 0.025% creams. *Rev Mexicana Ciencias Farm*. 2005;(36:25-30).
27. Nahata MC, Jackson DS. Stability of cefadroxil in reconstituted suspension under refrigeration and at room temperature. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48(5):992-993.
28. Vidal NLG, Zubata PD, Simionato LD, Pizzorno MT. Dissolution Stability Study of Cefadroxil Extemporaneous Suspensions. *Dissolut Technol*. 2008;15(3):29-36. doi:10.14227/DT150308P29
29. Cefprozil. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281006>.
30. Cefzil (Cefprozil) for Oral Suspension. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/050664s024,050665s024lbl.pdf.
31. Jelińska A, Medenecka B, Zajac M, Knajsiak M. The stability of cefprozil in oral suspension CEFZIL. *Acta Pol Pharm*. 2008;65(2):261-265.
32. Pramari Y, Gupta V das, Bethea C, Zerai T. STABILITY OF CEFUROXIME AXETIL IN SUSPENSIONS. *J Clin Pharm Ther*. 1991;16(5):341-344. doi:10.1111/j.1365-2710.1991.tb00323.x
33. Farrington E, Bawdon R, Fox J. Stability of cefuroxime axetil suspensions. *ASHP Midyear Clinical Meeting*. 1991;(26).
34. Uzunović A, Vranić E. Stability of Cefuroxime Axetil Oral Suspension at Different Temperature Storage Conditions. *Bosn J Basic Med Sci*. 2008;8(1):93-96. doi:10.17305/bjbm.2008.3005
35. Kassem Yehia Al Zomor A, MOHAMMED Alakhali K, Zomor AA, Kassem Yehia Al Zomor A, Mohammad Ahmad Alakhali K. Stability of Reconstituted Cefuroxime Axetil at Different Temperature Storage Conditions PHARMACIE GLOBALE INTERNATIONAL JOURNAL OF COMPREHENSIVE PHARMACY Vol 2013.; 2013. <https://www.researchgate.net/publication/268807306>
36. Clarithromycin 250 mg/5ml Oral Suspension. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4359/smpc#gref> .
37. Mordt MN, Pelta MD, Boote V, Morris GA, Barber J. Acid-Catalyzed Degradation of Clarithromycin and Erythromycin B: A Comparative Study Using NMR Spectroscopy. *J Med Chem*. 2000;43(3):467-474. doi:10.1021/jm9904811
38. Pereira JM, Mejia-Ariza R, Ilevbare GA, et al. Interplay of Degradation, Dissolution and Stabilization of Clarithromycin and Its Amorphous Solid Dispersions. *Mol Pharm*. 2013;10(12):4640-4653. doi:10.1021/mp400441d
39. NAKAGAWA Y, ITAI S, YOSHIDA T, NAGAI T. Physicochemical Properties and Stability in the Acidic Solution of a New Macrolide Antibiotic, Clarithromycin, in Comparison with Erythromycin. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1992;40(3):725-728. doi:10.1248/cpb.40.725
40. Erah P. The stability of amoxycillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1997;39(1):5-12. doi:10.1093/jac/39.1.5
41. Taketomo CK. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook with International Trade Names Index. 21st ed. LexiComp; 2014.
42. Rodríguez-López L, Cela-Dablanca R, Núñez-Delgado A, Álvarez-Rodríguez E, Fernández-Calviño D, Arias-Estévez M. Photodegradation of Ciprofloxacin, Clarithromycin and Trimethoprim: Influence of pH and Humic Acids. *Molecules*. 2021;26(11):3080. doi:10.3390/molecules26113080
43. Tanigake A, Miyana Y, Nakamura T, et al. The Bitterness Intensity of Clarithromycin Evaluated by a Taste Sensor. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2003;51(11):1241-1245. doi:10.1248/cpb.51.1241
44. Official Pharmacopoeia of the Italian Republic. 2022;12th ed.
45. Benlyn Dry Coughs 7.5 mg/ 5ml Syrup. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1523/smpc#gref>.
46. Sabins D, Diep T, McCartan P, Patel S, Zhao F. Stability and Compatibility of Diphenhydramine Hydrochloride in Intravenous Admixtures: A New Look at an Old Drug. *Hosp Pharm*. 2019;54(5):330-334. doi:10.1177/0018578718802586
47. Donnelly RF. Chemical Stability of Diphenhydramine Hydrochloride in Minibags and Polypropylene Syringes.

48. das Gupta V. Stability of aqueous suspensions of disulfiram. *Am J Hosp Pharm.* 1981;38(3):363-364.
49. Erythromycin 250 mg/ml Sugar Free Granules for Oral Suspension. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4562/smpc#gref>.
50. Cyphert E, Wallat J, Pokorski J, von Recum H. Erythromycin Modification That Improves Its Acidic Stability while Optimizing It for Local Drug Delivery. *Antibiotics.* 2017;6(2):11. doi:10.3390/antibiotics6020011
51. Florey K. *Analytical Profiles of Drug Substances.* Academic Press. 1989;18.
52. Geiger CM, Sorenson B, Whaley P. Stability Assessment of 10 Active Pharmaceutical Ingredients Compounded in SyrSpend SF. *Int J Pharm Compd.* 2015;19(5):420-427.
53. Núñez R, Iii G. Development of Formulation for Oral Suspension Ibuprofen 100 Mg/5ml for Pediatric Use Nilia de La Paz Martín-Viaña I ; Iván Gastón Morales Lacarrere II ; José Manuel Gil Apán III ; Dunia Casanave Guanaluze IV ; Pedro Barzaga Fernández IV. Vol 43.; 2009. <http://scielo.sld.cu>
54. Rehman A, Ijaz A, Murtaza G, Hussain I. Prediction of Chemical Stability of Ibuprofen in Solution: An Accelerated Aging Study. *Asian Journal of Chemistry.* 2012;24 (No 11):4939-4943.
55. Ibuprofen 100 mg/5ml Oral Suspension. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4560/smpc#gref>.
56. Formulary of Dutch Pharmacists (FNA). KNMP Kennisbank. Accessed on 07-02-2023.
57. Lund W. *The Pharmaceutical Codex.* 12th ed. London: The Pharmaceutical Press; 1994.
58. Donnelly RF. Stability of Buffered Lidocaine in Glass Vials. *Can J Hosp Pharm.* 2011;64(4). doi:10.4212/cjhp.v64i4.1059
59. Aulestia-Viera P v., Braga MM, Borsatti MA. The effect of adjusting the pH of local anaesthetics in dentistry: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2018;51(8):862-876. doi:10.1111/iej.12899
60. Niaprazine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB13687>.
61. REFI. Repertorio Farmaceutico Italiano. 11th ed. OVP Italia; 2001.
62. O'Neil M. *The Merck Index.* 15th ed. The Royal Society of Chemistry; 2013.
63. TARSA M, STAREK M, DĄBROWSKA M, BARAN M, CZARNY A, CEGŁA M. The Stability Study of a Novel Phenylpiperazine Derivative. *Modern Organic Chemistry Research.* 2019;4(1). doi:10.22606/mocr.2019.41001
64. Lombardo R. Niaprazina: Da Farmaco Orfano a Nuova Opportunità per la Galenica Pediatrica e Geriatrica. https://www.utifar.it/uploads/model_5/7_niaprazina.pdf.
65. Polonini HC, Loures S, de Araujo EP, Brandão MAF, Ferreira AO. Stability of Allopurinol, Amitriptyline Hydrochloride, Carbamazepine, Domperidone, Isoniazid, Ketoconazole, Lisinopril, Naproxen, Paracetamol (Acetaminophen), and Sertraline Hydrochloride in SyrSpend SF PH4 Oral Suspensions. *Int J Pharm Compd.* 2016;20(5):426-434.
66. Kearney, A. S., Monographie: Sodium Phosphate, Dibasic. In: Sheskey, P. J., Cook, W., Cable, C. G., *Handbook of pharmaceutical excipients*, 8th Ed., American Pharmacists Association/Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, London, Washington 2017, S. 876–878.
67. Quinn, M. E., Sheskey, P. J., Monographie: Sodium Phosphate, Monobasic. In: Sheskey, P. J., Cook, W., Cable, C. G., *Handbook of pharmaceutical excipients*, 8th Ed., American Pharmacists Association/Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, London, Washington 2017, S. 879–881.
68. Bracher, F., et al. (Hrsg.), *Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und Deutschen Arzneibuch*, 57. Lieferung 2017, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart/Govi – ein Imprint der Avoxa Mediengruppe, Eschborn. Monographie: Erythromycin.



Gemeinsam

gestalten wir die Zukunft
personalisierter Medizin.



Fagron GmbH
Wilhelm-Bergner-Straße 11 g
D-21509 Glinde

Tel.: +49 (0) 40 – 670 67 5
Mail: info@fagron.de
Web: fagron.de

 **Fagron**
personalizing
medicine