
Immer die richtige Dosis?

Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts in über 100 getesteten Rezepturen

Eli Dijkers, PharmD, PhD Hudson Polonini, BPharm, PhD Anderson de Oliveira Ferreira, BPharm, PhD

Institutionelle Zugehörigkeiten der Autoren: Eli Dijkers (Krankenhausapotheker), Hudson Polonini und Anderson de Oliveira Ferreira, Fagron BV, Rotterdam, Niederlande. Korrespondenz-Autor: Eli Dijkers, BPharmD, PhD, Krankenhausapotheker, Fagron BV, Lichtenauerlaan 182, 3062 ME, Rotterdam, Niederlande. E-Mail: eli.dijkers@fagron.com.

Dieses Manuskript ist eine Zweitveröffentlichung des Originalartikels von E. Dijkers, H. Polonini und A.O. Ferreira. Always the Right Dose? Content Uniformity in Over 100 Different Formulations Tested. Int J Pharm Compd. 2020 Sept-Okt;24(5):408-412.

Zusammenfassung

Es besteht in Fällen, in denen Patienten Dosisanpassungen benötigen oder Schluckschwierigkeiten haben, nach wie vor ein offensichtlicher Bedarf an nichtsterilen Arzneimittelzubereitungen für Kinder und Senioren. Apotheker haben für Arzneimittelzubereitungen im Allgemeinen die Wahl zwischen Kapseln oder oral einzunehmenden Flüssigkeiten. Im Apothekenalltag werden Kapseln mitunter als bessere Alternative zu oral einzunehmenden Flüssigarzneien betrachtet, obwohl diverse veröffentlichte Studien darauf hinweisen, dass Gehaltsschwankungen und/oder die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts bei Arzneimittelzubereitungen in Kapselform signifikant von

den Spezifikationen abweichen können. Im Gegensatz dazu zeigten Analysen von 104 unterschiedlichen Rezepturen mit 89 verschiedenen pharmazeutischen Wirkstoffen, die mit der gebrauchsfertigen Suspensionsgrundlage SyrSpend® SF durchgeführt wurden, dass alle 6.414 analysierten Proben innerhalb der Spezifikationsgrenzen lagen. Man kann daher argumentieren, dass SyrSpend® SF im Vergleich mit manuell in kleinen Mengen hergestellten Arzneimittelzubereitungen in Kapselform eine bessere Methode zur Gewährleistung eines gleichförmigen Wirkstoffgehalts darstellen könnte.

Einleitung

Die Arzneimittelgabe an Kinder und alternde Patienten bringt spezifische pharmazeutische Probleme mit sich, die in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung generell nicht oder in geringerem Maße auftreten. Bei Senioren können altersbezogene physiologische Veränderungen und Änderungen der Pharmakokinetik, etwa in Bezug auf den Arzneimittelstoffwechsel, die Arzneimittelverteilung und die Arzneimittelausscheidung, Dosisanpassungen erforderlich machen [1]. Kinder durchlaufen im Zuge ihrer Entwicklung umfassende Veränderungen der Körpergröße und des Gewichts. So steigern sie ihr Gewicht von der Geburt bis zum Erwachsenenalter um das bis zu 20-fache und ihre benötigten Arzneimitteldosen können während der Kindheit um das bis zu 100-fache variieren [2-3]. Des Weiteren kann die Rate und das Ausmaß der Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln bei Kindern aufgrund von entwicklungsbezogenen Veränderungen absorbierender Oberflächen variieren [4]. Dysphagie oder Schluckstörungen sind ein weiterer Grund, aus dem Kinder und Senioren individualisierte Arzneimittel benötigen. Feste Darreichungsformen sind bis zum Alter von 6 Jahren häufig ungeeignet und 25 % bis 45 % der allgemeinen Kinderbevölkerung leidet an Dysphagie [5-6].

Trotz der zunehmenden Verfügbarkeit von Darreichungsformen, die auf Kinder und Senioren zugeschnitten sind, gibt es nach wie vor ein breites Spektrum an Arzneimitteln, die vom Apotheker in kleinen Mengen oder auf individueller Basis zubereitet werden müssen. In diesen Fällen stellen Apotheker im Allgemeinen Kapseln oder oral einzunehmende Flüssigarzneimittel her, wobei letztere häufig eine bequemere Alternative zu Kapseln sind und für eine bessere Einhaltung der Einnahmevergaben sorgen. Oral einzunehmende Flüssigarzneimittel lassen sich zügig zubereiten und können eine flexible Dosierung erlauben, auch wenn Apotheker manchmal Schwierigkeiten damit haben, physikalisch und chemisch stabile Rezepturen zu erhalten. Da viele pharmazeutische Wirkstoffe (APIs) begrenzt löslich sind, werden die meisten APIs suspendiert und nicht gelöst, was zu einer irreversiblen Bodensatzbildung („Caking“) der APIs führen kann. Für oral einzunehmende Suspensionen ist zusätzlich das Problem der Gleichförmigkeit zu berücksichtigen, insbesondere aufgrund der Möglichkeit einer Trennung der Inhaltsstoffe während des Zubereitungsprozesses und der Lagerung der Suspension, vor allem in Fällen, in denen ein Wirkstoff in kleinen Mengen vorliegt [7-9]. Aufgrund dieser Faktoren werden Arznei-

mittelzubereitungen in Kapselform manchmal als bessere Alternative zu oral einzunehmenden Flüssigarzneien betrachtet.

Um die sichere und genaue Darreichung von Arzneimittelzubereitungen zu gewährleisten, sollte der Wirkstoffgehalt innerhalb des im aktuellen Arzneibuch definierten Bereichs liegen. Für feste Zubereitungen stehen Apothekern zwei Arzneibuch-Tests zur Verfügung, um zu ermitteln, ob die Arzneimittelzubereitung den Anforderungen entspricht: 1) Gleichförmigkeit der Masse und 2) Gleichförmigkeit des Gehalts [10-11]. Für Flüssigarzneien kommt nur die Gleichförmigkeit des Gehalts (content uniformity, CU) zum Tragen, wenngleich das britische Arzneibuch (British Pharmacopoeia, BP) eine dedizierte Monographie zur CU von Flüssigdispersionen beinhaltet [12]. Die Tests auf Gleichförmigkeit der Masse und Gleichförmigkeit des Gehalts wurden zwischen den unterschiedlichen Arzneibüchern generell harmonisiert.

SyrSpend® SF ist eine Produktreihe von Suspensionsgrundlagen für oral einzunehmende Flüssigarzneien, die über spezifische rheologische Eigenschaften verfügen, um die Gleichförmigkeit der Dosis während des Behandlungsverlaufs zu gewährleisten. Die Thixotropie verhindert die Ablagerung von APIs als Bodensatz, indem die Viskosität erhöht wird, wenn die Suspension ungestört bleibt; die Pseudoplastizität erleichtert die Homogenisierung, indem die Viskosität verringert wird, wenn die Suspension geschüttelt wird [13].

Unsere Hypothese lautet, dass SyrSpend® SF die Gleichförmigkeit der Dosis besser sicherstellen kann, als in der Forschungsliteratur für Arzneimittelzubereitungen in Kapselform gezeigt wird. Die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts war zuvor mit einer begrenzten Anzahl von APIs evaluiert worden [14]. In diesem Artikel zeigen wir die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts für über 100 APIs in SyrSpend® SF im gekühlten Zustand und bei Raumtemperatur.

Methoden

Alle vorgestellten Daten wurden in einem einzigen, von der Internationalen Organisation für Normung (ISO) anerkannten Labor erhoben, dessen Einhaltung der guten Laborpraxis bestätigt wurde. Die Stabilität jedes einzelnen APIs im SyrSpend® SF wurde beurteilt, indem der prozentuale Rückgewinnungsanteil zu unterschiedlichen Zeitpunkten während eines Zeitraums von 90 Tagen gemessen wurde. Die API-Quantifizierung wurde per Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC-UV) mittels einer stabilitätsanzeigenden Methode durchgeführt. Die Methoden und die zugehörigen Akzeptanzkriterien wurden auf Grundlage der Protokolle des US-Arzneibuchs (United States Pharmacopoeia, USP) [15] sowie der Richtlinien des International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) festgelegt [16]. Während Untersuchungen zum erzwungenen Abbau wurden die Proben Stressbedingungen ausgesetzt (Säuren, Basen, UV-Strahlung, Hitze, Oxidierung), um die HPLC-Methode zu validieren. Die Proben wurden zu vorher festgelegten Zeitpunkten mittels HPLC geprüft, um die Stabilität der APIs im SyrSpend® SF zu verifizieren. Die Proben wurden 1 Minute lang manuell geschüttelt, um die Patientenversorgung zu simulieren. Aus der Mitte der Flaschen wurden adäquate volumetrische Aliquote für die Quantifizierung entnommen, ohne dabei die Innenfläche der Flasche zu berühren. Diese wurden angemessen verdünnt, um Arbeitslösungen zu erhalten, wie zuvor beschrieben [17-38]. Proben wurden zu mehreren Zeitpunkten genommen: Tag 0 (Ausgangswert), nach 7 Tagen, 14 Tagen, 30 Tagen, 60 Tagen und 90 Tagen, mit Ausnahme von 11 Proben, die bereits früher mit anderer Konzentration evaluiert worden waren und eine gute physikalisch-chemische Kompatibilität gezeigt hatten. Von diesen APIs wurden an Tag 0 sowie nach 30, 60 und 90 Tagen Proben genommen, ausschließlich in gekühltem Zustand. Alle Suspensionen wurden zu

jedem Zeitpunkt sofort sechs Mal geprüft. Als Evaluationsparameter diente der prozentuale Rückgewinnungsanteil (%) bezogen auf T=0 mithilfe von HPLC. Mittelwert und Standardabweichung wurden für alle Datenpunkte kombiniert berechnet [17-38].

Für die Bestimmung der CU sind laut Beschreibung des USP mindestens 30 Einheiten auszuwählen, von denen 10 geprüft werden sollten. Der Akzeptanzwert (acceptance value, AV) für die CU wurde wie zuvor beschrieben berechnet [14]. Die Anforderungen an die Gleichmäßigkeit des Gehalts sind erfüllt, wenn der Akzeptanzwert der ersten 10 Einheiten kleiner oder gleich L1 ist. Falls eine oder mehrere Proben einen Akzeptanzwert größer L1 aufweisen, müssen weitere 20 Einheiten getestet werden. Die Anforderungen sind dann erfüllt, wenn der endgültige Akzeptanzwert der 30 Einheiten kleiner oder gleich L1 ist und kein Einzelgehalt weniger als 75 % oder mehr als 125 % des deklarierten Einzelgehalts umfasst (L2). In Practical Pharmaceutics [39] wird der Akzeptanzwert für kleinere Probenahmepläne beschrieben, als es im USP bzw. im Europäischen Arzneibuch der Fall ist. Der BP-Monographie zur Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts von Flüssigdispersionen zufolge erfüllen Homogenität und Resuspendierbarkeit einer Flüssigdispersion die Anforderungen, wenn jede der 10 Einheiten zwischen 85% und 115% des durchschnittlichen Einzelgehalts liegt. Die Zubereitung schlägt fehl, wenn mehr als ein Einzelgehalt außerhalb dieser Grenzwerte liegt oder wenn ein einzelner Einzelgehalt außerhalb der Spanne von 75 % bis 125 % liegt [12].

Ergebnisse

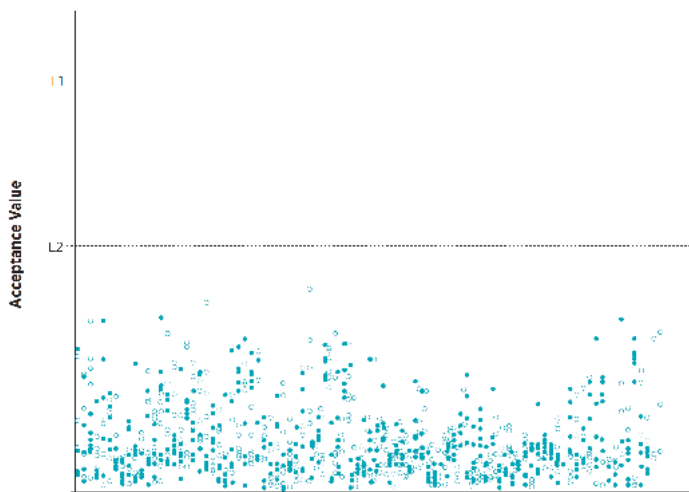
Im Rahmen dieser Studie wurden 104 unterschiedliche Rezepturen mit 89 einzigartigen APIs evaluiert. Insgesamt wurden 6.414 verschiedene Proben analysiert, von denen die Mehrheit sowohl bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) als auch mit kontrollierter Kühlung (2 °C bis 8 °C) getestet wurden. Eine vollständige Übersicht der unterschiedlichen getesteten Rezepturen sowie die verschiedenen API-Konzentrationen sind beigefügt (siehe Tabelle). Der Datensatz wurde im Einklang mit der USP-Monographie zur Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts analysiert, modifiziert im Hinblick auf die Probenanzahl von 6. Kalkulationen wurden nur bis zum Verfallsdatum der Probe durchgeführt. Die Akzeptanzwerte wurden für alle unterschiedlichen APIs zu allen Zeitpunkten und bei beiden Temperaturen berechnet. Der Mittelwert des Akzeptanzwerts beträgt für Raumtemperatur und kontrollierte Kühlung

3,12 bzw. 3,17. Wie aus der Darstellung aller Akzeptanzwerte in Abbildung 1 hervorgeht, lag kein einziger Akzeptanzwert über L1, was darauf hindeutet, dass alle APIs die Anforderungen der USP-Monographie zur Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts erfüllt haben.

Als der Datensatz auch gemäß BP-Monographie zur Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts von Flüssigdispersionen evaluiert wurde, befanden sich alle APIs deutlich innerhalb der ersten Spanne (85 % bis 115% des angegebenen Wirkstoffgehalts). Die mittlere Konzentration aller Proben lag bei Raumtemperatur und bei gekühlter Temperatur bei 100,30 % bzw. 100,34 %. Die 6.414 einzelnen Datenpunkte werden in Abbildung 2 gezeigt.

Abbildung 1

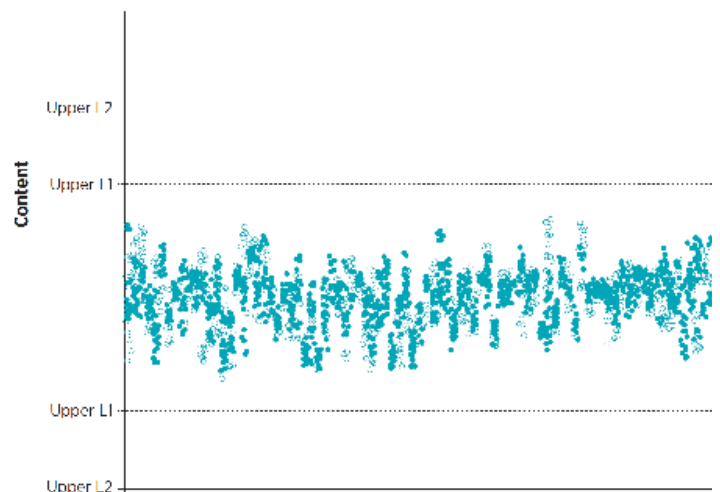
DARSTELLUNG DER GLEICHFÖRMIGKEIT DES WIRKSTOFFGEGHALTS GEMÄSS US-ARZNEIBUCH.



Die gepunkteten Linien zeigen die im US-Arzneibuch beschriebenen L1- und L2-Kriterien; die geschlossenen Punkte repräsentieren bei Raumtemperatur gelagerte Proben, während die offenen Punkte bei kontrolliert gekühlter Temperatur gelagerte Proben repräsentieren.

Abbildung 2

DARSTELLUNG DER GLEICHFÖRMIGKEIT DES WIRKSTOFFGEGHALTS GEMÄSS „GLEICHFÖRMIGKEIT DES WIRKSTOFFGEGHALTS VON FLÜSSIGDISPERSIONEN“ (BRITISCHES ARZNEIBUCH).



Die gepunkteten Linien zeigen das 100%-Ziel sowie die erste Spanne (85 % bis 115 %) und die zweite Spanne (75 % bis 125 %) wie beschrieben; die geschlossenen Punkte repräsentieren bei Raumtemperatur gelagerte Proben, während die offenen Punkte bei kontrolliert gekühlter Temperatur gelagerte Proben repräsentieren.

Diskussion

Seit einiger Zeit wird ein größerer Fokus auf die Sicherheit von pädiatrischen Arzneimitteln gelegt [40-41]. Diese ist besonders wichtig, weil viele Arzneimittel eine geringe therapeutische Breite aufweisen und kleine Abweichungen des Wirkstoffgehalts die Patientensicherheit signifikant beeinflussen können. Diese Studie hat gezeigt, dass mit SyrSpend® SF alle Proben deutlich innerhalb der CU-Spezifikationen liegen, unabhängig vom verwendeten API, den Lagerbedingungen und dem Analysezeitpunkt. Dies stellt einen Kontrast zu einigen Daten dar, die zu Arzneimittelzubereitungen in Kapselform vorliegen. Diverse Studienveröffentlichungen haben gezeigt, dass manuell zubereitete Kleinstmengen von Kapseln von der CU-Spezifikation abweichen können, selbst wenn die Anforderungen in Bezug auf die Massenvariation erfüllt wurden. Die in der Forschungsliteratur vorgefundenen Studien werden im Folgenden kurz diskutiert.

Markman und Kollegen haben 40-mg-Simvastatin-Kapseln evaluiert, die von 18 verschiedenen Apotheken zubereitet worden waren. Obwohl die Masseabweichung in 22 % der Fälle außerhalb der Spezifikation lag, erfüllte ein noch größerer Anteil nicht die Spezifikationen an die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts: 72 % [42]. In einer anderen Studie mit 20-mg-Simvastatin erfüllten 37 % der Kapseln nicht die Kriterien für die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts [43]. Colucci et al. haben gezeigt, dass Kapseln mit einer Mikrodosis von

1 mg Captopril alle innerhalb des akzeptablen Bereichs der Masseabweichung lagen, der im USP beschrieben wird. Die den Patienten tatsächlich verabreichte Dosis konnte laut Inhaltsanalyse jedoch um bis zu 25 % variieren [44]. Laut einer Veröffentlichung von Raffl zur Evaluation von 0,1-mg- oder 1-mg-Kapseln mit NaCl als Modell-API erfüllten alle Proben die Anforderungen des USP hinsichtlich der Masseabweichung, aber 46 % der 1-mg-Kapseln und 64 % der 0,1-mg-Kapseln erfüllten nicht die Kriterien für die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts [45]. Neuman et al. nahmen Stichproben von Hydrocortison-Zubereitungen in Kapselform, die deutschen Kindern mit angeborener Nebennierenhyperplasie verschrieben wurden. Eine HPLC-Analyse der 56 Proben mit insgesamt 1125 Kapseln ergab eine unzureichende Gleichförmigkeit des Nettogewichts sowie des Wirkstoffgehalts bei 21,4 % der Proben [46]. Tiermedizinische Trilostan-Zubereitungen in Kapselform (15 mg, 45 mg oder 100 mg) wurden von 8 Apotheken erworben und auf ihren Wirkstoffgehalt geprüft. Insgesamt unterschritten 38 % der Proben das Akzeptanzkriterium für den Wirkstoffgehalt [47]. Zu guter Letzt analysierten Morita und Kollegen Kapseln mit den Schilddrüsenhormonen Levothyroxin (T4) und Liothyronin (T3) von 5 verschiedenen Zubereitungseinrichtungen und zeigten, dass diese in 40 % bis 100 % der Fälle nicht den Spezifikationen für die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts entsprachen [48].

Fazit

Es besteht in Fällen, in denen Patienten Dosisanpassungen benötigen oder Schluckschwierigkeiten haben, nach wie vor ein offensichtlicher Bedarf an nichtsterilen Arzneimittelzubereitungen für Kinder und Senioren. Apotheker haben für Arzneimittelzubereitungen im Allgemeinen die Wahl zwischen Kapseln oder oral einzunehmenden Flüssigkeiten. Auch wenn kein direkter Vergleich

durchgeführt wurde, lässt sich auf Grundlage der verfügbaren Informationen zu Arzneimittelzubereitungen in Kapselform sowie den aktuellen Studiendaten argumentieren, dass SyrSpend® SF eine bessere Methode zur Gewährleistung der Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts darstellen könnte als manuell in kleinen Mengen zubereitete Arzneimittelzubereitungen in Kapselform.

Überblick über die in SyrSpend® SF getesteten Formulierungen

Acetazolamid 25 mg/ml	Diclofenac-Natrium 5 mg/ml	Lisinopril 1 mg/ml	Rabeprazol 3 mg/ml
Allopurinol 20 mg/ml	Diltiazem HCl 12 mg/ml	Loperamid 1 mg/ml	Riboflavin (Vit. B2) 10 mg/ml
Alprazolam 1 mg/ml	Dipyridamol 10 mg/ml	Lorazepam 1 mg/ml	Sertralin HCl 10 mg/ml
Amitriptylin HCl 10 mg/ml	Domperidon 5 mg/ml	Mebevarine HCl 10 mg/ml	Sotalol HCl 5 mg/ml (Tabletten)
Amlodipinbesylate 1 mg/ml	Enalaprimaleat 1 mg/ml	Mercaptopurin 10 mg/ml	Spiroinolacton 2 mg/ml
Atenolol 1 mg/ml	Esomeprazol 3 mg/ml	Methotrexat 2.5 mg/ml	Spiroinolacton 2.5 mg/ml
Atenolol 5 mg/ml	Ethambutol 2 HCl 100 mg/ml (Pulver)	Metoprololtartrat 10 mg/ml	Sulfadiazin 100 mg/ml
Atropinsulfat 0,1 mg/ml	Ethambutol 2 HCl 50 mg/ml (Pulver)	Minocyclin HCl 10 mg/ml	Sulfasalazin 100 mg/ml
Azathioprin 50 mg/ml (Tabletten)	Ethambutol 2 HCl 50 mg/ml (Tabletten)	Nadolol 10 mg/ml	Tacrolimus-monohydrate 0,5 mg/ml
Azathioprin 50 mg/ml (Pulver)	Folsäure 1 mg/ml	Naltrexon HCl 1 mg/mL	Tacrolimus-monohydrate 1 mg/ml
Baclofen 10 mg/ml	Glutamin 250 mg/ml	Naproxen 25 mg/ml	Terbinafin 25 mg/ml
Baclofen 2 mg/ml	Griseofulvin 25 mg/ml	Nitrofurantoin 10 mg/ml	Tetracyclin HCl 25 mg/ml
Carbamazepin 25 mg/mL	Haloperidol 0,5 mg/ml	Nitrofurantoin 2 mg/ml	Thiamin (Vit. B1) 100 mg/ml
Carbidopa (als Levodopa/Carbidopa) 1,25 mg/ml	Hydralazin HCl 4 mg/ml (Pulver)	Omeprazol 5 mg/ml	Thioguanin 2,5 mg/ml
Carvedilol 1 mg/ml	Hydralazin HCl 4 mg/ml (Tabletten)	Ondansetron HCl 0,8 mg/ml	Topiramate 5 mg/ml
Carvedilol 5 mg/ml	Hydrochlorothiazid 2 mg/ml	Oseltamivir 6 mg/ml (Tabletten)	Tramadol HCl 10 mg/ml
Chloroquinphosphat 15 mg/ml	Hydrochlorothiazid 5 mg /ml	Oxandrolon 3 mg/ml	Trimethoprim 10 mg/ml
Cholecalciferol (Vit D3) 50,000 UI	Imipramin HCl 5 mg/ml	Pantoprazol 3 mg/ml	Ursodiol 20 mg/ml
Clomipramin HCl 5 mg/ml	Isoniazid 10 mg/ml	Paracetamol 50 mg/ml	Valsartan 4 mg/ml
Clonazepam 0,2 ml/ml	Ketoconazol 20 mg/ml	Penicillamin D 50 mg/ml	Vancomycin 25 mg/ml
Clonidin HCl 0,1 mg/ml (Pulver)	Ketoprofen 20 mg/ml	Pentoxifyllin 20 mg/ml	Verapamil 50 mg/ml
Clonidin HCl 0,1 mg/ml (Tabletten)	Lamotrigin 1 mg/ml	Phenytoin 15 mg/ml	Zonisamid 10 mg/ml
Clopidogrel-Bisulfat 5 mg/ml (Tabletten)	Lansoprazol 3 mg/ml	Pregabalin 20 mg/ml	
Koffein 10 mg/ml	Levodopa (als Levodopa/Carbidopa) 5 mg/ml	Propranolol 0,5 mg/ml	
Dapson 2 mg/ml	Levofloxacin 50 mg/ml	Propranolol 5 mg/ml	
Dexamethason 1 mg/ml		Propylthiouracil 5 mg/ml	
		Pyrazinamid 100 mg/ml (Tabletten)	
		Pyridoxin (Vit. B6) 50 mg/ml	
		Chinidinsulfat 10 mg/ml	

Referenzen

1. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009; 41(2): 67-76.
2. Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L et al. Pediatric drug formulations: A review of challenges and progress. *Pediatrics.* 2014; 134(2): 361-372.
3. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) 2005. Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. Document EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. Available tric-population_en.pdf . Accessed July 17, 2020,.
4. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW et al. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003; 349(12): 1157-1167.
5. Schirm E, Tobi H, De Vries TW et al. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Paediatr.* 2003; 92(12): 1486-1489.
6. Gosa M, Schooling T, Coleman J. Thickened liquids as a treatment for children with dysphagia and associated adverse effects: A systematic review. *Infant, Child & Adolescent Nutrition.* 2011; 3(6): 344-350.
7. Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Pharm Sci.* 2006; 9(3): 398-426.
8. Haywood A, Glass BD. Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products – considering new evidence on stability. *J Pharm Pharm Sci.* 2013; 16(3): 441-455.
9. Lein A, NG SW. Oral liquids. In: BouwmanBoer Y, Fenton-May V, Le Brun P, eds. *Practical Pharmaceutics.* First edition. Switzerland: KNMP and Springer International Publishing; 2015: 77-97.
10. Council of Europe. Convention of a European Pharmacopoeia. *European Pharmacopoeia.* Eighth Edition. Strasbourg, Germany: Druckerei C. H. Beck; 2013.
11. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. *United States Pharmacopoeia-National Formulary.* Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; Current Edition.
12. British Pharmacopoeia Commission Office. *British Pharmacopoeia.* 2015. London, UK: The Stationery Office; 2014.
13. Visser JC, Ten Seldam IE, van der Linden IJ et al. Comparison of rheological and sedimentation behavior of commercially available suspending vehicles for oral pharmaceutical preparations. *IJPC.* 2018; 22(3): 247-251.
14. Dijkers E, Nanhekhan V, Thorissen A et al. Suspensions as a valuable alternative to extemporaneously compounded capsules. *IJPC.* 2017; 21(2): 171-175.
15. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. *United States Pharmacopoeia-National Formulary.* Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; Current Edition.
16. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1).* [ICH Website.] 2005. Available at: www.ich.org. Accessed July 20, 2020.
17. Geiger CM, Sorenson B, Whaley P. Stability Assessment of 10 active pharmaceutical ingredients compounded in SyrSpend SF. *IJPC.* 2015; 19(5): 420-427.
18. Ferreira AO, Polonini HC, Silva SL et al. Feasibility of amlodipine besylate, chloroquine phosphate, dapsone, phenytoin, pyridoxine hydrochloride, sulfadiazine, sulfasalazine, tetracycline hydrochloride, trimethoprim and zonisamide in SyrSpend® SF PH4 oral suspensions. *J Pharm Biomed Anal.* 2016; 118: 105-112.
19. Polonini HC, Loures S, Lima LC et al. Stability of atenolol, clonazepam, dexamethasone, diclofenac sodium, diltiazem, enalapril maleate, ketoprofen, lamotrigine, penicillamine-d, and thiamine in SyrSpend SF PH4 oral suspensions. *IJPC.* 2016; 20(2): 167-174.
20. Geiger CM, Sorenson B, Whaley PA. Stability of captopril in SyrSpend SF. *IJPC.* 2013; 17(4): 336-338.
21. Polonini HC, Silva SL, Cunha CN et al. Compatibility of cholecalciferol, haloperidol, imipramine hydrochloride, levodopa/carbidopa, lorazepam, minocycline hydrochloride, tacrolimus monohydrate, terbinafine, tramadol hydrochloride and valsartan in SyrSpend SF PH4 oral suspensions. *Pharmazie.* 2016; 71(4): 185-191.
22. Sorenson B, Voudrie MA 2nd, Gehrig D. Stability of gabapentin in SyrSpend SF. *IJPC.* 2012; 16(4): 347-349.
23. Vu NT, Aloumanis V, Ben M et al. Stability of metronidazole benzoate in SyrSpend SF One-step Suspension System. *IJPC.* 2008; 12(6): 558-564.
24. Geiger CM, Sorenson B, Whaley PA. Stability of midazolam in SyrSpend SF and SyrSpend SF Cherry. *IJPC.* 2013; 17(4): 344-346.
25. Whaley PA, Voudrie MA 2nd, Sorenson B. Stability of omeprazole in SyrSpend SF Alka (reconstituted). *IJPC.* 2012; 16(2): 164-166.
26. Voudrie MA 2nd, Allen DB. Stability of oseltamivir phosphate in SyrSpend SF, Cherry Syrup, and SyrSpend SF (for reconstitution). *IJPC.* 2010; 14(1): 82-86.
27. Geiger CM, Voudrie MA 2nd, Sorenson B. Stability of propranolol hydrochloride in SyrSpend SF. *IJPC.* 2012; 16(6): 513-515.
28. Sorenson B, Whaley P. Stability of rifampin in SyrSpend SF. *IJPC.* 2013; 17(2): 162-164.
29. Geiger CM, Voudrie MA 2nd, Sorenson B. Stability of ursodiol in SyrSpend SF cherry flavored. *IJPC.* 2012; 16(6): 510-512.
30. Whaley PA, Voudrie MA 2nd. Stability of vancomycin in SyrSpend SF. *IJPC.* 2012; 16(2): 167-169.
31. Voudrie MA, Alexander B, Allen B. Stability of verapamil hydrochloride in SyrSpend SF compared to Sorbitol containing syrup and suspending vehicles. *IJPC.* 2011; 15(3): 255-258.
32. Polonini HC, Loures S, de Araujo ED et al. Stability of allopurinol, amitriptyline hydrochloride, carbamazepine, domperidone, isoniazid, ketoconazole, lisinopril, naproxen, paracetamol (acetaminophen), and sertraline hydrochloride in SyrSpend SF PH4 Oral Suspensions. *IJPC.* 2016; 20(5): 426-434.
33. Polonini HC, Silva SL, de Almeida TR et al. Compatibility of caffeine, carvedilol, clomipramine hydrochloride, folic acid, hydrochlorothiazide, loperamide hydrochloride, methotrexate, nadolol, naltrexone hydrochloride and pentoxifylline in SyrSpend SF PH4 oral suspensions. *Eur J Hosp Pharm.* 2016; 23(6): 352-358.
34. Polonini HC, Silva SL, Loures S et al. Compatibility of proton pump inhibitors in a preservative-free suspending vehicle. *Eur J Hosp Pharm.* 2018; 25(3): 150-156.
35. Dijkers E, Nanhekhan V, Thorissen A. Updated stability data for midazolam, oseltamivir phosphate, and propranolol hydrochloride in SyrSpend SF and minoxidil in espumil. *IJPC.* 2017; 21(3): 240-241.
36. Ferreira AO, Polonini HC, Loures da Silva S et al. Stability of alprazolam, atropine sulfate, glutamine, levofloxacin, metoprolol tartrate, nitrofurantoin, ondansetron hydrochloride, oxandrolone, pregabalin, and riboflavin in SyrSpend SF PH4 Oral Suspensions. *IJPC.* 2017; 21(3): 255-263.
37. Ferreira AO, Polonini HC, Loures da Silva S et al. Stability of acetazolamide, baclofen, dipyridamole, mebevarine hydrochloride, propylthiouracil, quinidine sulfate, and tipiramide oral suspensions in SyrSpend SF PH4. *IJPC.* 2017; 21(4): 339-346.
38. Uriel M, Gómez-Rincón C, Marro D. Stability of regularly prescribed oral liquids formulated with SyrSpend® SF. *Pharmazie.* 2018; 73(4): 196-201.
39. Smeets O, Santillo M, van Rooij H. Quality requirements and analysis. In: Bouwman-Boer Y, Fenton-May V, Le Brun P, eds. *Practical Pharmaceutics.* First edition. Switzerland: KNMP and Springer International Publishing; 2015: 716-717.
40. Parrish RH 2nd. Current trends and emerging priorities in compounded preparations for children. *IJPC.* 2018; 22(5): 358-366.
41. Engels MJ, Ciarkowski SL, Rood J et al. Standardization of compounded oral liquids for pediatric patients in Michigan. *Am J Health Syst Pharm.* 2016; 73(13):981-990.
42. Markman BE, Rosa PC, Koschtschak MR. Assessment of the quality of simvastatin capsules from compounding pharmacies. *Rev Saude Publica.* 2010; 44(6): 1055-1062.
43. Marques-Marinho FD, da Costa Zanon JC, Sakurai E et al. Quality evaluation of simvastatin compounded capsules. *Braz J Pharm Sci.* 2011; 47(3): 495-502.
44. Colucci RD, Scavone JM, Auty R et al. Quality control of extemporaneously prepared microdose captopril capsules: Weight variation versus content uniformity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994; 32(1): 24-25.
45. Raffl M. Quality in pharmaceutical compounding for paediatric patients. *EJHP.* 2012; 19(2): 100.
46. Neumann U, Burau D, Spielmann S et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(2): 239-242.
47. Cook AK, Nieuwoudt CD, Longhofer SL. Pharmaceutical evaluation of compounded trilostane products. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2012; 48(4): 228-233.
48. Morita L, Baldin R, Farias N. Avaliação da qualidade da informação nas requisições e condições das amostras biológicas nos Laboratórios de Saúde Pública Lapa e Ipiranga do município de São Paulo. *BEPA, Bol. epidemiol. paul.* 2010; 7(79): 12-22.