

경구용 시럽제 중 Triamcinolone의 안정성 연구

윤희영¹ · 이병구^{1,2} · 곽혜선^{1,2†}

¹이화여자대학교 임상보건과학대학원, ²이화여자대학교 약학대학/생명약학부
(2012년 3월 2일 접수 · 2012년 5월 21일 수정 · 2012년 5월 22일 승인)

Stability of Triamcinolone Added in Three Oral Liquid Syrups

Hee Young Yoon¹, Byung Koo Lee^{1,2}, and Hye Sun Gwak^{1,2†}

¹Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

²College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences,
Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

(Received March 2, 2012 · Revised May 21, 2012 · Accepted May 22, 2012)

The stability of triamcinolone in three kinds of oral liquid syrups at 4 and 25°C was studied for 21 days. Twenty tablets of 4 mg triamcinolone were mixed with 100 mL of each oral liquid syrup, which is Levotuss[®]Syrup (levodropropizine 6 mg/mL), Ucerax[®]Syrup (hydroxyzine 2 mg/mL), and Xyzal[®]Liquid (levocetirizine 0.5 mg/mL). The chromatographic analysis after deliberate degradation showed no evidence of any breakdown product likely to interfere with the chromatographic peak of the parent substance. The relationship between triamcinolone concentrations and peak areas was linear from 50 to 1000 µg/mL ($r^2 = 0.9998$). The analysis method was precise, with coefficients of variation no greater than 5.4%. Triamcinolone was stable for up to 14 and 21 days in Levotuss[®]Syrup at 25 and 4°C, respectively; in Ucerax[®]Syrup and Xyzal[®]Syrup, it was stable for at least 21 days at both temperatures. The percentages of initial triamcinolone concentration remaining after 21 days were 72.3±3.2 and 94.9±6.0% and 93.2±4.9 and 92.4±5.7%, and 92.6±1.2 and 92.7±2.2% in Levotuss[®]Syrup, Ucerax[®]Syrup, and Xyzal[®]Syrup at 25 and 4°C, respectively. The pH variations of all test solutions were within 0.8. Based on the results, it was concluded that triamcinolone in three oral liquid syrups which are Levotuss[®]syrup, Ucerax[®]syrup and Xyzal[®]syrup was chemically and physically stable in both states of refrigeration and room temperature for at least 14 days.

□ Key words - Triamcinolone, Stability, Levotuss[®]Syrup, Ucerax[®]Syrup, Xyzal[®]Liquid

Triamcinolone은 합성 corticosteroid의 일종으로 부신피질호르몬 유사작용을 통하여 항염증작용을 나타내며 고용량에서는 부신피기능을 억제하여 약리작용을 나타낸다. 경구용 약제로 쓰이는 triamcinolone은 다른 corticosteroid와 마찬가지로 내분비 질환에서 일차성 혹은 이차성 부신피질기능 저하증, 선천성 부신피질 증식증, 쿠싱 증후군의 진단과 원인질환의 감별에 쓰이며 비내분비질환에서는 천식과 같은 알레르기성 질환, 낭창성 신염, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염등과 같은 자가면역질환 및 악성 종양등에 사용되어 진다.¹⁻³⁾

국내에서 triamcinolone을 유효성분으로 하는 제제로는 경구제, 비강 흡입제, 주사제, 연고제가 생산되고 있다. 연하작용이 곤란한 소아, 정제나 캡셀제 같은 고형제제를 삼키기

어려운 환자, 관류를 통해 약물을 제공받는 환자, 특이적인 투약용량이 필요하여 정확한 용량계산이 필요한 환자, 그리고 신체 기능이 저하된 노인 환자에 있어서는 비강흡입제와 경구정제는 투약과 복용이 어려워 투약을 위해 임시적으로 정제 약물을 산제로 조제하여 액상의 형태로 전환시켜 주어야 한다.⁴⁻⁸⁾ 게다가 이들 환자군의 경우 약물의 투약을 보호자에게 의존해야 하는 투여과정에서의 미숙한 점이 많아 약물의 불순응도(noncompliance)가 높아지는 단점을 가지고 있다. 경구나 흡입제의 투약의 한계점으로 인해 소아 환자의 불순응도는 3~84%로 알려져 있으며 약물복용의 순응도를 높이기 위해서는 쉽게 경구복용이 가능하도록 향기롭고 맛이 좋은 시럽형태의 액제로 투여하는 것이 가장 바람직한 방법으로 권장되어지고 있다.⁹⁾

현재 국내에 시판되어 있는 corticosteroid 계열 성분의 시럽 제제로는 prednisolone만이 있으며 약물의 특징상 수용성이 낮아 현탁 제제로 개발되어 있다. 미국의 경우 corticosteroid 제제의 경우 dexamethasone, prednisolone, prednisone이 모두

Correspondence to : 곽혜선

이화여자대학교 약학대학/생명약학부

서울시 서대문구 이화여대길 52

Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851

E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

액상 시럽제제로 개발되어 있으며¹⁰⁾ triamcinolone의 경우 diacetate 형태의 시럽제제가 개발되어 있었으나 시장성의 부재를 이유로 인해 허가가 취소되었다.¹¹⁾ 이러한 상황은 triamcinolone이 prednisolone이나 hydrocortisone과 비교하였을 때 mineralocorticoid 효과가 없다는 장점¹²⁾을 가진 약물임에도 불구하고 정제 투약이 불가능한 환자 군에게서의 사용을 어렵게 하는 문제점을 초래하게 되었다.

정제 투약이 불가능한 환자군은 주로 투약이 환자 본인보다는 보호자에 의해 이루어진다. 이러한 특징상 약사는 투약에 가장 효율적인 제형을 선택하여야 하는데 투약자가 가장 선호하는 제형이 액상 시럽제형인 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 이 과정에서 투약의 순응도를 높이기 위해 단맛이 가미된 단미시럽이나 다른 시럽제제에 약물을 혼합하게 된다

Corticosteroid 제제의 경우 알레르기성 질환에 면역 억제요법을 위해 처방될 때 항히스타민제와 병용하는 경우가 많으며 천식질환과 관련하여서는 진해제와 함께 빈번히 처방된다. 투약자의 투약순응 및 환자의 복약순응을 높이기 위해서 약사는 투약 시의 안전성에 대해서 우선적으로 고려한 뒤¹⁴⁾ 조제방법을 선택해야만 하는데 이때에 가장 편리한 방법으로 정제를 분쇄하여 액상제제에 약물을 혼합하는 방법을 사용하고 있다. 그러나 이처럼 빈용 처방되어 병용되는 시럽제 중에서의 triamcinolone의 안정성에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 소아에게서 나타나는 과민면역 반응의 일종인 기관지 천식과 알레르기 증상에서 복합적으로 사용되는 진해제와 항히스타민제를 triamcinolone과 각각 혼합하였을 때 시간과 온도에 따른 안정성 여부를 살펴보다 보다 편리하고 안전한 투약이 이루어지는데 기여하고자 하였다.

연구방법

시약 및 재료

Triamcinolone 표준품은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였고 트리코탈[®]정(triamcinolone 4 mg)은 삼남제약(Seoul, Korea)제품을 사용하였으며 레보투스[®]시럽(levodropropizine, 현대약품, Seoul, Korea), 유시락스[®]시럽(hydroxyzine HCl, 한국유씨비, Seoul, Korea), 씨잘[®]액(levocetirizine HCl, 한국유씨비, Seoul, Korea)은 시판품을 사용하였다. 각 시럽제의 조성 및 외관은 Table 1과 같다. 아세트니트릴, 메탄올은 HPLC급(Mallinckrodt Baker Inc.,

Phillipsburg, NJ, USA)이 사용되었고 기타 시약은 시판 특급을 사용하였다.

High Performance Liquid Chromatography 분석법

HPLC system은 Shimadzu 기기(Kyoto, Japan)로서 isocratic binary pump (LC20AD), autosampler (SIL20A), UV detector (SPG20AD), Communications Bus Module (CBM 20A)로 구성되었고, column은 Luna C18 150 (5 μm, 4.6×150 mm, Phenomex[®], Torrance, CA, USA)를 사용하였다. 이동상으로는 아세트니트릴과 물을 30 : 70의 비율로 섞어 유속 1 mL/min의 속도로 흘러 240 nm UV 파장에서 검출하였다.

검량선 작성 및 분석법 밸리데이션

Triamcinolone 표준품을 메탄올에 녹여 1000 μg/mL로 하여 이 액을 stock solution으로 냉장 차광보관하였다. 이 표준액을 메탄올로 적절히 희석하여 triamcinolone의 농도가 50, 100, 200, 500, 700, 1000 μg/mL이 되도록 하였다. 여러 농도로 제조한 각각의 용액 1 mL를 취하여 내부 표준물질인 50 μg/mL 프레드니솔론 용액 1 mL와 이동상 8 mL를 넣은 뒤 이 혼합물을 3분간 vortex한 후 1 mL를 취하여 HPLC 기기에 20 μL를 주입하여 HPLC법에 따라 시험하였다. 시험에서 얻은 chromatogram으로부터 내부표준물질의 피크 넓이에 대한 triamcinolone의 피크 넓이의 비를 이용하여 검량선을 작성하였으며, 하루에 5회 시행하여 일내 정밀성을 구하였고, 5일간 시행하여 일간 정밀성을 산출하였다.

가속시험

안정성연구를 위한 분석방법에 있어 triamcinolone의 화학적 분해산물이 triamcinolone과 같은 유지시간을 갖지 않음을 확인하기 위하여 가속시험을 시행하였다. 가속시험방법은 stock solution인 triamcinolone 표준품 1000 μg/mL 용액 1 mL에 6 N 염산 2 mL를 섞은 후 60°C에서 5시간 방치 후 6 N 수산화나트륨용액을 이용하여 pH 4에서 6으로 조절하였다. 이 액 20 μL에 IS 20 μL를 혼합하여 HPLC에 주입하고, 같은 방법으로 triamcinolone 표준품 1000 μg/mL 용액 1 mL에 6 N 수산화나트륨 2 mL를 섞은 후 60°C에서 5시간 방치 후 6 N 염산을 이용하여 pH 4에서 6으로 중화한 후 IS 20 μL를 혼합하여 혼합액 20 μL를 취하여 HPLC에 주입하였다. 그리고 각각의 chromatogram으로부터 분해산물에 의한

Table 1. Composition and appearance of Levotuss[®] Syrup, Ucerax[®] Syrup, and Xyzal[®] Liquid

	Levotuss [®] Syrup	Ucerax [®] Syrup	Xyzal [®] Liquid
Composition (concentration, mg/mL)	levodropropizine (6) Methyl p-hydroxybenzoate (0.8) Propyl p-hydroxybenzoate (0.2)	hydroxyzine HCl (2) Sodium benzoate (0.3)	levocetirizine HCl (0.5) Methyl p-hydroxybenzoate (0.675) Propyl p-Hydroxybenzoate (0.075)
Appearance	Colorless, transparent solution	Colorless, transparent solution	Colorless, transparent solution

영향 여부를 조사하였다.

안정성 시험

트리코탈®정(triamcinolone으로서 4 mg) 20정을 곱게 분쇄하여 100 mL 투명한 시럽병(polyethylene terephthalate, PET)에 넣고 레보투스®시럽, 씨잘®액 및 유시락스®시럽을 각각 시럽병에 넣어 100 mL 눈금을 맞춘 후 triamcinolone과 잘 혼합하였다. 각 시럽에 대해 6개씩 시료를 만든 후 3개씩은 냉장고(SR-5107, Samsung, Seoul, Korea, 4°C)를 사용하고 3개씩은 수욕장치(BS-06, Jeio Tech., Seoul, Korea, 25°C)를 사용하여 21일까지 보관하였다.

시료의 분석은 0, 1, 4, 7, 14 그리고 21일째에 각 시료 1 mL를 취하여 여기에 내부표준물질(50 µg/mL) 1 mL와 이동상 8 mL씩을 가해 3분간 볼텍스하여 약물이 완전히 녹도록 한 후 0.45 µm filter (Whatman, Maidstone, UK)를 이용해 여과하여 HPLC로 분석하였다.

시간에 따른 triamcinolone-시럽 혼합액의 액성의 변화를 살피기 위해 0, 1, 4, 7, 14, 21일째에 각 시료 5 mL를 취하여 pH Meter (Thermo 420+, Thermo Cop., Beverly, U.S.A.)를 이용하여 pH를 측정하였다. 또한 성상의 변화를 흰색의 배경을 써서 액층을 30 mm로 하여 관찰하였다.

결과처리

화학적 안정성 시험에서 데이터 값은 평균±표준편차로 나타내었고 안정성 여부는 초기 농도의 90 % 이상 잔존한 경우 안정한 것으로 판단하였다.¹⁵⁾

연구 결과

Triamcinolone의 농도에 따른 피크 면적비를 나타내는 검량선의 계산식은 $y = 0.001992x + 0.010171$ ($r^2 = 0.9998$)로 50~1000 µg/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

분석법 밸리데이션 시험에서 모든 농도에서 일내 정밀성이

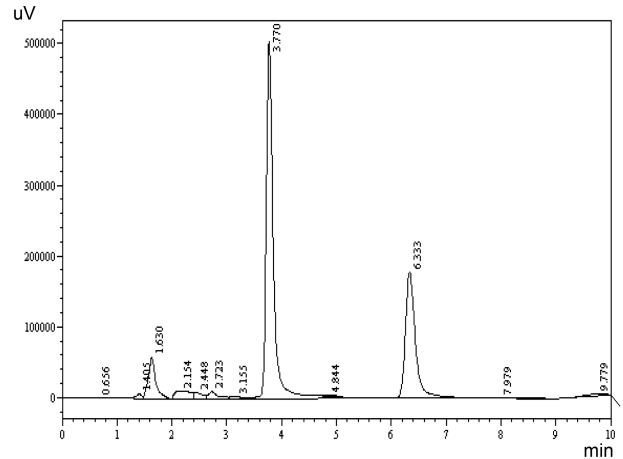


Fig. 1. Chromatograms of triamcinolone (500 µg/mL) and IS (prednisolone, 500 µg/mL) in methanol. Retention times of triamcinolone and IS were 3.770 and 6.333, respectively.

4.6% 이하, 일간 정밀성은 5.4% 이하였다. 이로부터 본 분석법은 triamcinolone의 안정성 시험을 위한 충분한 정밀성을 가지고 있음을 확인하였다.¹⁶⁾

Fig. 1에 나타난 바와 같이 triamcinolone 피크의 유지시간은 3.77분이었고, 내부표준 물질인 프레드니솔론의 피크의 유지시간은 6.33분이었다. 가혹시험 결과 triamcinolone은 모두 분해되었으며 triamcinolone의 분해산물은 본 분석조건에서 triamcinolone의 유지시간대에는 나타나지 않는 것으로 확인 되었다(Figure 2).

레보투스®시럽 중 triamcinolone의 시간에 따른 온도별 농도변화는 Table 2와 같다. 레보투스®시럽 중 triamcinolone은 상온보관 시 14일째 까지는 잔존율이 90%가 넘는 안정함을 보이지만 이후 급감소하여 21일째부터는 70% 정도의 잔존율만이 남게 되었다. 그러나 냉장보관 환경에서는 21일째까지는 90% 이상의 잔존율을 보였다. 14일 이후부터 급감소를

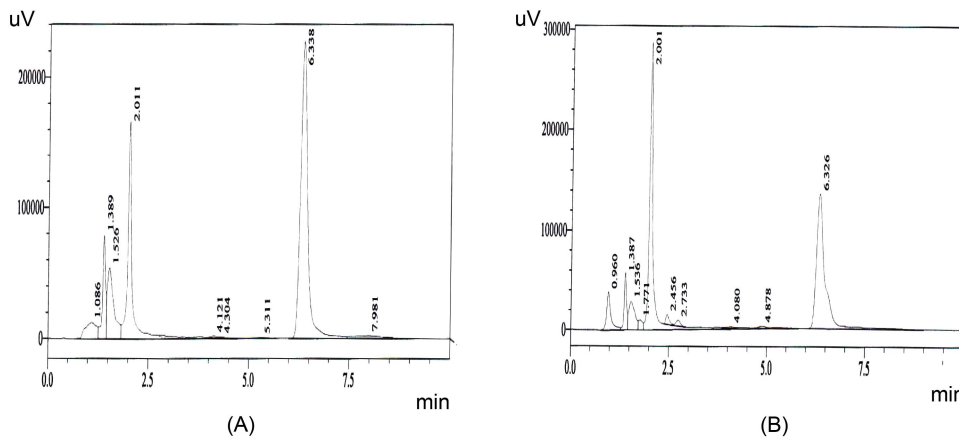


Fig. 2. Chromatograms of triamcinolone and IS (prednisolone, µg/mL) after degradation of triamcinolone with HCl (A) and NaOH (B).

Table 2. Stability of triamcinolone with time in Levotuss[®] Syrup at 4 and 25°C

Day	% Remaining at 4°C	% Remaining at 25°C
1	99.0±4.6	94.2±6.3
4	94.8±2.9	91.1±3.5
7	92.8±3.4	95.1±4.6
14	98.9±4.7	91.3±5.8
21	94.9±6.0	72.3±3.2

Data are expressed as the mean±S.D. (n = 3).

Table 3. Stability of triamcinolone with time in Ucerax[®] Syrup at 4 and 25°C

Day	% Remaining at 4°C	% Remaining at 25°C
1	100.0±4.2	100.1±3.3
4	101.8±1.6	93.2±4.4
7	101.3±4.8	99.1±3.5
14	102.9±5.7	104.9±2.8
21	92.4±5.7	93.2±4.9

Data are expressed as the mean±S.D. (n = 3).

나타낸 레보투스[®]시럽 중 triamcinolone의 상온 중 분해반응은 1차식($r^2=0.9809$)을 따랐으며 분해속도상수는 0.014 day^{-1} 로 산출되었다.

Table 3에 나타난 것과 같이 유시락스[®]시럽 내에서 triamcinolone은 시험 기간 내내 상온 및 냉장조건에서 21일간 90% 이상의 잔존율을 보임으로서 안정함을 나타내었다. 상온과 냉장중의 유시락스[®]시럽중의 triamcinolone의 잔존율의 차이는 0.8%로 차이가 거의 없는 것으로 나타나 시간과 온도 의존적인 양상을 보이지 않았다.

Table 4에 나타나는 것과 같이 상온에서 씨잘[®]액에서의 triamcinolone은 21일째까지는 $92.6 \pm 1.2\%$ 로 90%가 넘는 잔존율을 나타내었다. 그리고 냉장 보관 상태에서도 21일째까지는 $92.7 \pm 2.2\%$ 의 잔존율로 시럽내에서 약물이 안정함을 나타내었다. 시간과 온도에 따른 triamcinolone/ml 안전성을 비교하였을 때, 냉장과 상온 조건에서의 약물의 잔존 농도 비율은 거의 유사하여 온도와 시간 의존적 양상을 보이지 않

Table 4. Stability of triamcinolone with time in Xyzal[®] Liquid at 4 and 25°C

Day	% Remaining at 4°C	% Remaining at 25°C
1	96.5±6.8	101.8±1.7
4	93.5±3.4	99.7±1.1
7	92.6±4.0	102.3±3.1
14	91.9±0.8	100.5±6.8
21	92.7±2.2	92.6±1.2

Data are expressed as the mean±S.D. (n = 3).

Table 5. pH changes of various syrups with time added with triamcinolone

Day	0	1	4	7	14	21
L4	5.78	5.76	5.80	5.76	5.77	5.70
L25	5.78	5.77	5.76	5.76	5.77	5.63
U4	3.58	3.75	3.74	3.71	3.71	3.01
U25	3.58	3.70	3.72	3.74	3.72	2.87
X4	5.16	5.16	5.20	5.16	5.17	4.83
X25	5.16	5.16	5.17	5.16	5.16	4.74

L: Levotuss[®] Syrup, U: Ucerax[®] Syrup, X: Xyzal[®] Liquid. 4: 4°C, 25: 25°C

았다.

Triamcinolone과 시럽을 혼합한 후 21일간 매 시험을 진행 하면서 성상을 관찰 한 결과 유시락스[®]시럽을 제외한 레보투스[®]시럽과 씨잘[®]액에서는 시럽 고유의 색이었던 무색 투명한 성상을 계속 유지하였다. 하지만 유시락스[®]시럽에서는 시험 4일째부터 투명한 노란색으로 색이 변화되었으나 더 이상 진해지지는 않았다. 시럽내의 triamcinolone 산체는 가라앉은 상태로 흰색의 침전을 형성하였으며 색의 변화나 기타 침전의 변화는 없었다.

Triamcinolone 정제를 시럽에 각각 혼합한 후 시간에 따른 pH 변화를 측정 한 결과를 Table 5에 나타내었다. 각각의 조건에서 시럽내의 pH 변화는 레보투스[®]시럽에서는 초기 시럽의 0.1 이내로 변화하여 거의 일정하였다. 하지만 유시락스[®]시럽에서는 상온보관 조건에서는 초기 시럽의 pH 와 0.7 이상의 차이를 나타내었고 냉장보관 조건에서는 0.6 정도의 차이를 보임으로서 pH가 세 가지 시럽 중에서 가장 많이 변화한 것으로 나타났다. 씨잘[®]액의 경우에는 보관중의 pH의 변화가 0.5 이내를 나타내었다. 한편, triamcinolone을 넣기 전 레보투스[®]시럽의 pH는 5.63, 유시락스[®]시럽은 pH 2.18, 씨잘[®]액의 경우에는 pH 4.98 이었고, triamcinolone을 섞자마자 측정 한 세 시럽의 pH는 각각 5.78, 3.58, 5.16 이었다.

고찰 및 결론

Triamcinolone은 국내에서 아직 정제만이 시판되어 있기 때문에 연하작용이 어려운 환자에 있어서 정제를 분할 또는 분쇄하여 산제형태로 다른 시럽제제와 혼합하여 조제, 투약해야 하는 경우가 흔히 발생하고 있다. 이때에 약사는 투약의 편리성과 약물의 안정성 사이에서 약물의 조제 형태를 결정해야 하는 어려움을 겪게 되는 경우가 흔하다. 이 중에서도 특히 정제를 이용하여 조제하는 액상 혼합제제는 매우 복잡한 문제를 가지고 있다. 비록 물 또는 단미시럽에 약물을 혼합한다 하더라도 최종적으로 만들어진 액체의 경우 약물 자체와 약물의 첨가물들이 자체 용액내에서 반응하거나

혹은 이것들이 단미시럽 자체와 보존제, 연화제, 완충제, 향신료, 현탁화제, 점도 증강제, 보관용기간과 상호작용을 일으킬 수 있는 가능성을 가지고 있다. 그러나 이와 관련된 안정성과 생체 이용률에 대한 연구 데이터는 현재까지 많이 부족한 실정이다.¹⁷⁾

Fludrocortisone acetate 의 경우 17% v/v ethanol 용액 내에서 정제를 분쇄하여 만든 산제로 조제한 액제와 표준품 약품으로 조제한 액제과의 안정성 비교에서 4°C 조건에서는 정제로 만든 현탁액의 경우 14일째까지는 약물이 초기농도의 91%가 남아 안정하였으나 23°C 조건에서는 7일째까지만이 93.1%가 남아 안정하였다. 이에 비해 표준품으로 만든 액제의 경우에는 4°C 조건에서는 60일 까지 잔류 약물이 97%로 안정하였고 23°C 조건에서는 7일 짜 까지 90% 이상 약물이 잔존하면서 안정성을 보여주었다.¹⁸⁾ 이처럼 표준품에 비해 제제화된 약물을 이용한 액제의 안정성이 낮은 이유는 앞서서 밝힌 부형제나 첨가제와의 반응에 의한 약물의 소실외에도 약물과 첨가된 여러 성분간의 반응에 의해 용액의 pH가 변화하면서 안정성에 영향을 주는 것으로 설명될 수 있다. 이는 cortisol 제제의 시험에서 pH 9.1에서보다 pH 6.9~7.9 이내에서 4~5배 정도 불안정성 비율이 낮았다는 연구결과 등이 뒷받침한다.¹⁹⁾

본 연구에서는 pH에 큰 변화가 없었던 레보투스®시럽에서 상온 중 21일째 안정성이 낮았으나, pH에 있어 어느정도 변화를 나타낸 유시락스®시럽의 경우에는 냉장과 실온 모두에서 21일까지 안정성을 나타내어 pH의 변화에 따른 안정성의 변화는 관찰되지 않는 것으로 사료되었다.

결론적으로 세 가지 시럽에서의 triamcinolone은 유시락스®시럽과 씨잘®액에서는 적어도 21일 짜까지는 안정하게 나타났으나 레보투스®시럽의 경우, 냉장 조건에서는 21일 짜까지 안정하나 상온 조건에서는 14일 짜까지 만이 안정한 것으로 나타났다.

일반적으로 혼합 약물의 맛을 고려하지 않는 조건에서 복용 시 편리를 위해서는 최소의 시럽단위에 최대의 약물을 혼화하는 것이 우선 선호되기에¹³⁾ 본 시험에서는 각 시럽의 처방 최소단위에 병용요법 시 triamcinolone의 최대 용량인 0.8 mg/mL를 기준으로 실험을 진행하였다. 따라서 다른 농도를 사용한 경우에는 다른 결과가 도출될 가능성이 있으므로 주의하여 적용할 필요가 있다고 생각된다. 아울러 본 실험은 혼합 후 triamcinolone의 농도만을 대상으로 안정성을 검토한 연구이고 levodropropizine이나 hydroxyzine, levocetirizine의 안정성은 검토되지 않았으므로 실제 임상현장에서 응용 시에는 이러한 점이 고려되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Doggrell SA. Triamcinolone: new and old indications. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1177-1186.
- Charles FL, Lora LA, Morton PG, *et al.*, *Drug Information Handbook*. 17th ed. Hudson: Lexi-Comp; 2008.
- <http://www.drugs.com/triamcinolone.html>
- McCrea J, Rappaport P, Stansfield S, *et al.*, Extemporaneous oral liquids formulation guidelines. *On Continuing Practice* 1991; 18: 22-24.
- Mistry B, Samuel L, Bowden S, *et al.*, Simplifying oral drug therapy for patients with swallowing difficulties. *Pharm J* 1995; 254: 808-809.
- Paradiso LM, Routhead EE, Gilbert AL, *et al.*, Crushing or altering medications: what's happening in residential aged-care facilities? *Australas J Ageing* 2002; 21: 123-127.
- Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999; 104: 607-609.
- Nahata MC, Morosco RS, Leguire LE. Development of two stable oral suspensions of levodopa-carbidopa for children with amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37: 333-337.
- Steele RW, Estrada B, Begue RE. A double-blind taste comparison of pediatric antibiotic suspensions. *Clin Pediatr* 1997; 36: 193-199.
- Hendeles L. Selecting a systemic corticosteroid for acute asthma in young children. *J Pediatr* 2003; 142: S40-S44.
- www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/cd0560.pdf, 2006
- Zuckner J, Ramsey RH, Caciolo C, *et al.*, Triamcinolone therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1958; 17: 398-405.
- Isa JM, Wong GK, Teraoka SS, *et al.*, Parental Pediatric Corticosteroid Preferences. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 29-31.
- Kommanaboyina B, Rhodes CT. Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25: 857-868.
- Trissel LS. *Handbook of injectable drugs*. 13th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2005.
- Kamas HT, Shiu G, Shah VP. Validation of bioanalytical methods. *Pharm Res* 1991; 8: 421-426.
- Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Sci* 2006; 9: 398-426.
- Cisternino S, Schlatter J, Saulnier JL. Stability of fludrocortisone acetate solutions prepared from tablets and powder. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; 55: 209-213.
- Monder C. Stability of corticosteroids in aqueous solutions. *Endocrinology* 1968; 82: 318-326.