



PUBLIC SCIENTIFIC DOCUMENT

Compounding compatibility: pH, rheology and preservation

Principle-based assessment of three recurrent failure mechanisms.

Prepared by	Stasinos Sikalias, Pharmacist CEO & R&D Manager
Audience	Community pharmacists, compounding teams, prescribers and pharmacy educators
Document date	07 September 2026
Version	1.0

Educational and business-development publication. It does not replace product-specific development, risk assessment, current official guidance, regulatory review, validated methods, stability data or professional clinical judgement.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γιατί η ανάμιξη μπορεί να αποτύχει

Δύο προϊόντα που είναι σταθερά χωριστά δεν είναι κατ' ανάγκη σταθερά μαζί. Η τελική σύνθεση έχει νέο pH, νέα συγκέντρωση εκδόχων, νέο water activity profile, διαφορετική ιονική ισχύ, νέα διεπιφάνεια και συχνά διαφορετική συσκευασία. Η οπτική ομοιογένεια αμέσως μετά την ανάμιξη δεν αποδεικνύει σταθερότητα.

pH και ρεολογία

Πολλά gelling systems εξαρτώνται από pH, neutralisation, ηλεκτρολύτες ή συμβατότητα με surfactants. Η μεταβολή pH μπορεί να μειώσει το ιξώδες, να προκαλέσει syneresis ή phase separation και να αλλάξει την απελευθέρωση της δραστικής. Η αξιολόγηση πρέπει να εξετάζει τόσο τη χημεία όσο και το μηχανισμό δημιουργίας της δομής.

Συντήρηση μετά την αραίωση

Η ανάμιξη δύο διατηρημένων σκευασμάτων δεν αθροίζει αυτόματα την προστασία τους. Κάθε συντηρητικό μπορεί να αραιωθεί, να αλλάξει ionisation, να κατανεμηθεί σε διαφορετική φάση ή να δεσμευτεί από micelles/polymers. Χωρίς κατάλληλα δεδομένα, δεν μπορεί να συναχθεί νέα antimicrobial effectiveness μόνο από τις αρχικές ετικέτες.

Διαλυτότητα και ομοιομορφία δόσης

Η δραστική μπορεί να παραμένει διαλυμένη στο αρχικό προϊόν αλλά να κατακρημνιστεί μετά τη μεταβολή solvent system ή pH. Σε εναιωρήματα απαιτείται διαβροχή, ελεγχόμενη κατανομή μεγέθους σωματιδίων, redispersibility και επαρκής οδηγία ανακίνησης. Η ομοιομορφία πρέπει να αξιολογείται ως property της τελικής μορφής.

Decision framework

Πριν από την παρασκευή καταγράφονται therapeutic intent, τελική περιεκτικότητα, route, target patient, διαθέσιμα δεδομένα, πιθανές ασυμβατότητες, vehicle/pack, proposed BUD και quality checks. Όταν τα δεδομένα δεν επαρκούν, η υπεύθυνη απόφαση μπορεί να είναι επικοινωνία με τον ιατρό, αλλαγή μορφής ή μη εκτέλεση.

Τεκμηρίωση

Το master formula και το compounding record πρέπει να διαχωρίζουν τι είναι sourced evidence, τι είναι calculation, τι είναι professional judgement και τι παραμένει uncertainty. Η τεκμηρίωση προστατεύει τον ασθενή και επιτρέπει πραγματική επαναληψιμότητα και CAPA όταν προκύψει πρόβλημα.

ENGLISH VERSION

Why mixing can fail

Two products that are stable separately are not necessarily stable together. The final preparation has a new pH, new excipient concentrations, a different water-activity profile, altered ionic strength, a new interface and often different packaging. Immediate visual homogeneity is not evidence of stability.

pH and rheology

Many gelling systems depend on pH, neutralisation, electrolytes or surfactant compatibility. A pH shift may reduce viscosity, cause syneresis or phase separation and change drug release. Assessment must consider both chemistry and the mechanism forming the structure.

Preservation after dilution

Mixing two preserved products does not automatically combine their protection. Each preservative may be diluted, change ionisation, partition into another phase or bind to micelles/polymers. Without appropriate evidence, antimicrobial effectiveness cannot be inferred from the original labels.

Solubility and dose uniformity

An active may remain dissolved in the original product but precipitate after a solvent-system or pH change. Suspensions require wetting, controlled particle distribution, redispersibility and adequate shaking instructions. Uniformity belongs to the final dosage form.

Decision framework

Before preparation, document therapeutic intent, final strength, route, target patient, available evidence, incompatibility risks, vehicle/pack, proposed BUD and quality checks. When evidence is insufficient, the responsible decision may be prescriber communication, dosage-form redesign or declining the preparation.

Documentation

The master formula and compounding record should distinguish sourced evidence, calculation, professional judgement and remaining uncertainty. Documentation protects the patient and enables reproducibility and CAPA.

Selected references and standards

ICH Q8(R2), Pharmaceutical Development, International Council for Harmonisation.

ICH Q9(R1), Quality Risk Management, International Council for Harmonisation.

ICH Q10, Pharmaceutical Quality System, International Council for Harmonisation.

European Commission, EudraLex Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice.

EU GMP Annex 15, Qualification and Validation.

FIP/WHO, Joint Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services.