

SOP-036 | 10.0

Πολιτική ενεργότητας νερού, τεκμηρίωσης σταθερότητας και καθορισμού BUD

Water activity, stability evidence and BUD assignment policy

Τοπική πολιτική και προτεινόμενος σχεδιασμός εργαστηριακής τεκμηρίωσης, προς τοπική υιοθέτηση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές στο παρόν έργο.

Local policy and proposed laboratory design for local adoption. No tests have been performed in this project.

Διαδικασία / Procedure

1. Η διάρκεια που αναφέρεται σε πηγή, η εργαστηριακή μελέτη μιας συγκεκριμένης σύνθεσης και το BUD μιας παρασκευασμένης παρτίδας καταγράφονται χωριστά. Η ανάρτηση μιας μονογραφίας δεν αποτελεί πιστοποίηση της σταθερότητας κάθε τοπικής εκτέλεσης. Το BUD καταχωρίζεται στο αρχείο παρτίδας και στην ετικέτα από τον υπεύθυνο φαρμακοποιό, μετά τον έλεγχο της εφαρμοσιμότητας των τεκμηρίων, των πρώτων υλών, της συσκευασίας και των συνθηκών χρήσης.

1. A period reported by a source, a study on a defined formulation and the BUD assigned to a compounded batch are recorded separately. Publishing a monograph does not certify stability of every local preparation. The responsible pharmacist records the batch BUD and label after reviewing evidence applicability, materials, packaging and use conditions.

2. Δεν απαιτείται μέτρηση a_w σε κάθε σύνθεση ή παρτίδα. Όταν η ταξινόμηση είναι αβέβαιη και δεν τεκμηριώνεται $a_w < 0,60$, η παρούσα τοπική πολιτική εφαρμόζει τη συντηρητικότερη υδατική κατηγορία. Αυτό δεν αποδεικνύει τη χημική σταθερότητα ούτε επιτρέπει ψύξη ασύμβατης σύνθεσης. Η ταξινόμηση ως συντηρημένου απαιτεί τεκμηριωμένη καταλληλότητα του συστήματος συντήρησης για την τελική σύνθεση.

2. Water activity testing is not required for every formulation or batch. Where classification is uncertain and $a_w < 0.60$ is not established, this local policy applies the more conservative aqueous category. This does not demonstrate chemical stability or justify refrigeration of an incompatible formulation. Classification as preserved requires documented suitability of the preservative system for the finished formulation.

3. Περίοδος βιβλιογραφικής σταθερότητας μεταφέρεται μόνο μετά από υπογεγραμμένο έλεγχο αντιστοίχισης: δραστική και άλας, συγκέντρωση, πλήρης σύνθεση, ποιότητες υλικών, πηγή δραστικής (ουσία ή συγκεκριμένο σκεύασμα), διεργασία, pH, περιέκτης και πώμα, θερμοκρασία, φως και χρήση μετά το άνοιγμα. Απόκλιση εξετάζεται χωριστά· δεν καλύπτεται αυτόματα από το ίδιο δραστικό ή την ίδια εμπορική βάση.

3. A published stability period is adopted only after a signed applicability assessment covering API and salt, strength, complete composition, material grades, API source (substance or specific medicinal product), process, pH, container and closure, temperature, light and use after opening. A deviation receives a separate assessment; matching the API or branded vehicle alone is insufficient.

4. Παράταση χωρίς αντίστοιχη τεκμηρίωση δεν χορηγείται. Αποτελέσματα a_w , μικροβιολογικού ελέγχου ή προσδιορισμού περιεκτικότητας δεν υποκαθιστούν ολοκληρωμένη αξιολόγηση σταθερότητας. Αριθμητικά αποτελέσματα δημοσιεύονται μόνο με ταυτοποιημένη έκθεση. Οι κανόνες USP παρουσιάζονται ως τεχνικό πλαίσιο αναφοράς· δεν περιγράφονται ως ελληνική νομοθεσία. Η εφαρμοζόμενη έκδοση και οι τυχόν εθνικές απαιτήσεις ελέγχονται κατά την έγκριση. [S1-S5]

4. An extension is not assigned without applicable evidence. Water activity, microbial results or potency alone do not replace an overall stability assessment. Numerical results are published only with an identifiable report. USP rules are identified as a technical reference framework rather than Greek law. The applicable edition and national requirements are checked at approval. [S1-S5]

5. Πριν από κάθε εφαρμογή, ταυτοποίησε τη σύνθεση και την έκδοσή της. Σύνδεσε την πηγή ή την πραγματική έκθεση με τη συγκεκριμένη σύνθεση, συσκευασία και χρήση.
5. Before each application, identify the formulation and revision. Link the source or actual report to that formulation, package and use.
6. Επίλεξε τη διαδρομή απόφασης: υπάρχον εφαρμόσιμο τεκμήριο, συντηρητικός περιορισμός ή στοχευμένη μελέτη. Κατάγραψε αιτιολόγηση και υπεύθυνο αξιολόγησης.
6. Select the decision pathway: existing applicable evidence, a conservative restriction or a targeted study. Record the rationale and responsible assessor.
7. Για μελέτη, έγκρινε εκ των προτέρων την εντολή εργασίας, τις μεθόδους, τα όρια και τα δείγματα. Οι αριθμοί παρτίδων και χρόνοι του παρόντος είναι προτεινόμενοι τοπικός σχεδιασμός.
7. For a study, approve the work order, methods, limits and samples in advance. The batch numbers and time points in this document are proposed local design choices.
8. Κατά την εκτέλεση, διατήρησε ιχνηλασιμότητα παρτίδων, συνθηκών και πρωτογενών δεδομένων. Κατάγραψε όλες τις αποκλίσεις και αποτυχίες.
8. During execution, preserve traceability of batches, conditions and raw data. Record every deviation and failure.
9. Ολοκλήρωσε τον έλεγχο έναντι όλων των προεγκεκριμένων κριτηρίων. Έκδωσε τελική απόφαση με σαφές πεδίο εφαρμογής, χωρίς υποκατάσταση αποτελεσμάτων από προσδοκίες.
9. Complete review against all pre-approved criteria. Issue a final decision with explicit applicability, without substituting expectations for results.
10. Ενημέρωσε ταυτόχρονα τη μονογραφία, τις εξαρτώμενες συνθέσεις και το αρχείο τεκμηρίων. Το BUD πραγματικής παρτίδας καταχωρίζεται μετά την προβλεπόμενη έγκριση.
10. Update the monograph, dependent formulations and evidence register together. Record the actual batch BUD after the required approval.
11. Προτεινόμενο τοπικό πρωτόκολλο για έγκριση πριν από ανάθεση. Οι παρακάτω αριθμοί δειγμάτων, χρόνοι και κανόνες απόφασης είναι σχεδιαστικές επιλογές του παρόντος έργου, όχι ισχυρισμός φαρμακοποιϊακής απαίτησης.
11. Proposed local protocol for approval before commissioning. The sample numbers, time points and decision rules below are design choices for this project, not claims of pharmacopoeial requirements.
12. Μελετώνται πρώτα οι συνθέσεις όπου πραγματική μέτρηση αλλάζει ουσιωδώς την κατηγορία ή τη διάρκεια. Καταγράφονται κωδικός, έκδοση, άλας, πλήρης ποσοτική σύνθεση, προέλευση υλικών/CoA, μέθοδος παρασκευής, απόδοση, συσκευασία, στόχος BUD και κρίσιμες προδιαγραφές. Προτείνονται τρεις ανεξάρτητες παρτίδες, ώστε να εκτιμάται η μεταβλητότητα παρασκευής. Τρεις αναλυτικές επαναλήψεις από το ίδιο δοχείο δεν αποτελούν τρεις παρτίδες.
12. Prioritise formulations for which an actual measurement would materially change classification or duration. Record formulation code and revision, salt, complete quantitative composition, material sources/CoAs, preparation method, yield, package, target BUD and critical specifications. Three independent batches are proposed to examine preparation variability. Three analytical replicates from one container do not constitute three batches.
13. Για στοχευμένη αρχική χαρτογράφηση aw προτείνονται τρία χωριστά δοκίμια ανά παρτίδα, από αντιπροσωπευτικές θέσεις ή περιέκτες, σε τρεις παρτίδες. Ως αρχική συνθήκη μέτρησης ορίζονται 25 °C, με την πραγματική ανοχή, εξισορρόπηση και επίδραση θερμοκρασίας να τεκμηριώνονται στη μέθοδο. Εξετάζεται και το τέλος της σχεδιαζόμενης περιόδου όταν η κατάταξη βασίζεται στη διατήρηση χαμηλού aw. Η σύνθεση δεν αραιώνεται για τη μέτρηση.
13. For targeted initial aw characterisation, propose three separate test portions per batch from representative positions or containers, across three batches. Set 25 °C as the initial measurement condition; document actual

tolerance, equilibration and temperature effects in the method. Include the end of the planned period when classification relies on maintenance of low aw. Do not dilute the formulation for measurement.

14. Απαιτούνται κατάλληλο εύρος μέτρησης, ταυτοποίηση οργάνου/αισθητήρα, ανεξάρτητα πιστοποιημένα πρότυπα που περικλείουν το όριο απόφασης, επαλήθευση πριν και μετά τη σειρά, δεδομένα επαναληψιμότητας, αντιπροσωπευτική δειγματοληψία και αναφορά αβεβαιότητας. Για αιθανόλη, ισοπροπανόλη, προπυλενογλυκόλη ή άλλους πιθανούς παρεμβολείς ζητείται δοκιμή καταλληλότητας της πραγματικής μήτρας. Επιλεκτική μέτρηση υδρατμών, όπως κατάλληλα επαληθευμένη TDL, αποτελεί διαθέσιμη τεχνική επιλογή· δεν θεωρείται αυτομάτως αλάνθαστη. [S4, S5]

14. Require an appropriate measurement range, instrument/sensor identification, independent certified standards bracketing the decision threshold, verification before and after the series, repeatability data, representative sampling and reported uncertainty. For ethanol, isopropanol, propylene glycol or other potential interferents, request suitability testing on the actual matrix. Selective water-vapour measurement, such as appropriately verified TDL, is an available technical option; it is not automatically infallible. [S4, S5]

15. Προτεινόμενος συντηρητικός κανόνας: χαμηλό aw γίνεται αποδεκτό για την εξεταζόμενη έκδοση μόνο εφόσον η ανώτερη τιμή αποτελέσματος συν την κατάλληλη διευρυμένη αβεβαιότητα παραμένει αυστηρά $<0,600$ για όλα τα αντιπροσωπευτικά δοκίμια. Το εργαστήριο δηλώνει κάλυψη, συντελεστή και τρόπο εφαρμογής της αβεβαιότητας. Οριακό ή μη έγκυρο αποτέλεσμα δεν στρογγυλοποιείται προς συμμόρφωση. Εφαρμόζεται η συντηρητική κατηγορία ή επανασχεδιάζεται η μέθοδος.

15. Proposed conservative rule: accept low aw for the assessed revision only if the highest result plus the appropriate expanded uncertainty remains strictly <0.600 for all representative test portions. The laboratory states coverage, coverage factor and how uncertainty is applied. A borderline or invalid result is not rounded towards compliance. Apply the conservative category or redesign the method.

16. Για κάθε παρτίδα και χρονικό σημείο προτείνεται χωριστός τελικός περιέκτης για φυσικοχημικό έλεγχο, χωριστός όπου απαιτείται για μικροβιολογία και εφεδρικός. Το εργαστήριο οριστικοποιεί πλήθος/ποσότητα πριν από την παρασκευή, από την κατανάλωση δείγματος και τη δυνατότητα επανελέγχου. Οι περιέκτες σταθερότητας δεν ανοίγονται επανειλημμένα αντί ανεξάρτητων δειγμάτων, εκτός από χωριστό, σχεδιασμένο σκέλος χρήσης.

16. For each batch and time point, propose a separate final container for physicochemical testing, another where required for microbiology, and a reserve. Before preparation, the laboratory finalises number and quantity from sample consumption and retesting needs. Do not repeatedly open stability containers instead of independent samples, except in a separate, deliberately designed in-use arm.

17. Στόχος 14 ημερών: ημέρες 0, 3, 7, 10, 14.

Στόχος 35 ημερών: ημέρες 0, 7, 14, 21, 28, 35.

Στόχος 90 ημερών: ημέρες 0, 7, 14, 30, 60, 90.

Στόχος 180 ημερών: ημέρες 0, 14, 30, 60, 90, 120, 180.

Οι χρόνοι πυκνώνουν για γνωστή ταχεία αποδόμηση. Εξετάζονται οι πραγματικές συνθήκες φύλαξης και, χωριστά, οι προβλεπόμενες αποκλίσεις/χρήση. Επιταχυνόμενα δεδομένα είναι υποστηρικτικά και δεν αντικαθιστούν αυτόματα την πραγματική διάρκεια.

17. Target 14 days: days 0, 3, 7, 10, 14.

Target 35 days: days 0, 7, 14, 21, 28, 35.

Target 90 days: days 0, 7, 14, 30, 60, 90.

Target 180 days: days 0, 14, 30, 60, 90, 120, 180.

Use closer sampling for known rapid degradation. Examine actual storage conditions and, separately, expected excursions/in-use conditions. Accelerated data are supportive and do not automatically replace real-time duration.

18. Πριν από την έναρξη εγκρίνονται μέθοδοι και αριθμητικές προδιαγραφές ανά σύνθεση: ταυτότητα, σταθεροδεικτικός προσδιορισμός όλων των δραστικών, σχετικά προϊόντα αποδόμησης/προσμίξεις, pH όπου εφαρμόζεται, εμφάνιση, οσμή όπου ενδείκνυται, ομοιογένεια, καθίζηση και επαναδιασπορά, ιξώδες, κρυστάλλωση, μεταβολή μάζας/όγκου και λειτουργία δοσομετρικού μέσου. Μικροβιακή ποιότητα και αποτελεσματικότητα συντήρησης περιλαμβάνονται σύμφωνα με τη μορφή, χρήση και επιλεγμένο πλαίσιο. Δεν υιοθετείται καθολικό κριτήριο « $\geq 90\%$ » ως μοναδική απόδειξη καταλληλότητας. [S2]

18. Before starting, approve formulation-specific methods and numerical specifications: identity, stability-indicating determination of every API, relevant degradation products/impurities, pH where applicable, appearance, odour where appropriate, homogeneity, sedimentation and redispersibility, viscosity, crystallisation, mass/volume change and dosing-device function. Include microbial quality and preservative effectiveness according to dosage form, use and the selected framework. Do not adopt a universal “≥90%” criterion as the sole demonstration of suitability. [S2]

19. Η μικροβιολογική μέθοδος χρειάζεται τεκμηρίωση καταλληλότητας, συμπεριλαμβανομένης εξουδετέρωσης της αντιμικροβιακής δράσης όταν απαιτείται. Προτείνεται έλεγχος μικροβιακής ποιότητας στην αρχή και στο τέλος, και ενδιάμεσα ανά κίνδυνο. Για το μελετώμενο συντηρημένο σύστημα προτείνεται AET στην αρχική και στην παλαιωμένη σύνθεση, με εκ των προτέρων επιλεγμένα εφαρμοστέα κριτήρια. Το σκέλος χρήσης προσομοιώνει τον πραγματικό αριθμό ανοίγματος/δόσεων, συσκευή, θερμοκρασία και χειρισμό, σε χωριστά δείγματα. Αυτή είναι πρόταση αξιολόγησης αντοχής του συστήματος, όχι απαίτηση AET ανά παρτίδα.

19. The microbiological method needs documented suitability, including neutralisation of antimicrobial activity where required. Propose microbial-quality testing initially and at the end, with intermediate testing according to risk. For the preservative system studied, propose AET on initial and aged formulation, using applicable criteria selected in advance. The in-use arm simulates the actual frequency of opening/dosing, device, temperature and handling, using separate samples. This proposes an assessment of system robustness, not AET for every batch.

20. Κλείσιμο εργαστηριακής τεκμηρίωσης μόνο μετά από εγκεκριμένη τελική έκθεση: όλα τα εφαρμοστέα κριτήρια ικανοποιούνται σε όλα τα προγραμματισμένα σημεία και παρτίδες έως τον δηλούμενο χρόνο· οι αποκλίσεις/OOS/OOT έχουν αξιολογηθεί· τα πρωτογενή δεδομένα και η καταλληλότητα μεθόδου είναι διαθέσιμα. Δεν υπολογίζεται μεγαλύτερο BUD από ένα μεμονωμένο καλό αποτέλεσμα. Αποτυχία συνεπάγεται διερεύνηση, τεκμηριωμένη συντόμευση ή ανασχεδιασμό, χωρίς απόκρυψη αποτυχημένων παρτίδων.

20. Close laboratory substantiation only after an approved final report: all applicable criteria are met at every scheduled time point and batch through the claimed duration; deviations/OOS/OOT are evaluated; raw data and method suitability are available. Do not calculate a longer BUD from one good result. Failure requires investigation, a documented shorter period or redesign, without concealing failed batches.

21. Οικογένεια μελετάται με bracketing μόνο μετά από γραπτή αιτιολόγηση ορίων και τεκμηρίων. Εξετάζονται πραγματικά δυσμενή άκρα συγκέντρωσης, pH, συντήρησης, συσκευασίας/πληρώσεως. Δεν γίνεται εξαγωγή συμπεράσματος μεταξύ διαφορετικών δραστικών ή αλάτων, αλλαγής φορέα, διαφορετικής πηγής δισκίων ή ουσιώδους αλλαγής συσκευασίας μόνο λόγω ομοιότητας ονομασίας. Ενδιάμεση σύνθεση δεν λαμβάνει διάρκεια μεγαλύτερη από το δυσμενέστερο έγκυρα μελετημένο άκρο. [S3]

21. Study a family by bracketing only after written justification of its boundaries and evidence. Examine genuinely adverse extremes of concentration, pH, preservation, package/fill. Do not extrapolate across different APIs or salts, a changed vehicle, a different tablet source or a material package change merely because names are similar. An intermediate formulation receives no longer period than the least favourable validly studied extreme. [S3]

Κριτήριο διακοπής / Stop criterion

Απουσία εφαρμοστέου τεκμηρίου ή αποτυχία κριτηρίου: δεν δηλώνεται εργαστηριακό κλείσιμο ή μεγαλύτερη διάρκεια.

Absent applicable evidence or failed criterion: do not claim laboratory closure or longer dating.

Σχετικά έντυπα / Related forms: F-022, F-006, F-012, F-018

Πηγές και παραπομπές / Sources and references

[1] USP <795> FAQs, updated 1 November 2023

No universal aw testing; formula/container matching; distinction of BUD from source stability; official FAQ explanatory context. Keep combined new USP-derived prose across all project outputs within the source word budget; do not append a long FAQ paraphrase. | Targeted policy source; scope and access limitations as described | 2026-10-14

<https://pages.usp.org/rs/711-SXF-172/images/HQS%20-%20USP%20GC%20795%20FAQs.pdf?version=0>

[2] EDQM - Framework: Monographs of the European Drug Shortages Formulary

Physicochemical and microbial assessment linked to container, storage and in-use; risk-based evaluation. Framework, not an experimental report on Sikalias formulations. | Targeted policy source; scope and access limitations as described | 2026-10-14

<https://www.edqm.eu/documents/52006/1912832/Framework%20Monographs%20EN.pdf/60a6b014-689c-aead-8aef-fc85b1914ea0?t=1744198950256>

[3] ICH Q1D - Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing

Scientifically justified reduced designs and limits of extrapolation. Industrial stability guidance used by analogy for design, not presented as a mandatory pharmacy batch count. | Targeted policy source; scope and access limitations as described | 2026-10-14

<https://www.fda.gov/media/71720/download>

[4] USP <922> Water Activity - official public preview

aw differs from total water and needs qualified/calibrated measurement; full licensed text was not accessed through the public preview. | Targeted policy source; scope and access limitations as described | 2026-10-14

https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M12475_02_01.html

[5] Campbell GS, Galloway M, Campbell Z. Measurement of Water Activity in the Presence of High Volatile Concentrations Using a Tunable Diode Laser-Single Laboratory Validation, First Action 2021.04. J AOAC Int. 2022;105:649-656

Primary single-laboratory validation supports selective water-vapour sensing for volatile matrices; uncertainty remains matrix dependent. Authors affiliated with instrument manufacturer; not universal validation of every finished product. | Targeted policy source; scope and access limitations as described | 2026-10-14

<https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsac003>