



تاریخ انقضای مصرف داروها (Drug expiration date)

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

خلاصه

Shelf-life محصولات دارویی با مطالعه پایداری آنها پیش‌بینی می‌شود. مطالعه دما، رطوبت، نور، نوع ظرف و تداخل بین فرمولاسیون و درب ظروف موارد اصلی مطالعه پایداری هستند. پایداری محصولات دارویی مختلف متفاوت است. محصولی که در ظرف خود به‌صورت در بسته پایدار است ممکن است به‌هنگام باز شدن درب ظرف و neconstitution، ناپایدار شود. به بیماران باید توصیه شود که داروهای خود را در شرایط توصیه شده نگهداری کنند. سرعت تجزیه شدن دارو به ازای هر ۱۰ درجه سانتی‌گراد افزایش دما معمولاً دو برابر می‌شود. به بیماران باید توصیه شود که داروهایی را که تاریخ انقضای آنها به اتمام رسیده دور بریزند. بیماران باید از احتکار داروها منع شوند. این عقیده که داروی در بسته، تجزیه نمی‌شود، صحیح نیست. پایداری یک دارو ممکن است توسط اکسیداسیون‌های به کار رفته در فرمولاسیون آن کاهش یابد. **واژگان کلیدی:** تاریخ انقضای مصرف (Shelf-life, expiry date)، پایداری داروها، مکانیسم‌های دخیل در ناپایداری داروها، لیبل‌های فرعی

■ تاریخ انقضای مصرف داروها

(Drugs Expiration Date)

از تاریخ تصویب قانون در سال ۱۹۷۹، سازندگان دارو ملزم به چاپ تاریخ انقضای مصرف یا expiration Date روی محصولات خود شدند. تاریخ انقضای مصرف عبارت از تاریخی است که سازنده دارو تا آن تاریخ می‌تواند Full Potency و Safety داروی خود را ضمانت (گارانتی) کند. به موجب تعریف FDA، تاریخ انقضای مصرف تاریخی است که روی بسته‌بندی یا برچسب یک فرآورده دارویی چاپ می‌شود و نشان‌دهنده این است که تا آن تاریخ فرآورده خصوصیات (Specifications) Shelf-life تعریف شده در خود را دارا است. به شرطی که در شرایط مناسب تعریف شده نگهداری شود و پس از آن تاریخ بهتر است که دارو مصرف نشود. به عبارت دیگر تاریخ انقضای مصرف نقطه‌ای است که در آن یک بیج دارویی به پایان یک دوره زمانی یعنی Shelf-life time می‌رسد که سازنده طی پروسه‌ای با انجام آزمون‌هایی قدرت و سلامتی آن را در این دوره زمانی طولانی نشان داده است. این پروسه موسوم به Stability testing است.

■ تفاوت بین Shelf-life و expiry date

Shelf-life یک فرآورده دارویی زمانی است که در طول آن با نگهداری فرآورده در شرایط ویژه Potency و Safety محصول در حد قابل قبول باقی می‌ماند. تاریخ انقضای مصرف، تاریخی است که در آن روز، فرآورده مورد نظر به پایان Shelf-life خود می‌رسد.

■ آزمون‌های پایداری تسریعی

(Accelerated Stability Tests)

مقدمتاً باید بدانیم که برای این که یک دارو بتواند یک بیماری را درمان یا کنترل کند باید ملکول‌های فعال آن به اندازه کافی به جریان عمومی خون برسند (availability). عوامل مختلف مثل ساختار شیمیایی ملکول دارو، فرمولاسیون بسته‌بندی و عوامل محیطی مثل دما، نور و رطوبت می‌توانند موجب تجزیه شدن (degradation) ملکول‌های دارویی با گذشت زمان شوند. برای مشخص کردن دوره زمانی که بعد از آن، تجزیه شدن منجر به کاهش availability دارو و در نتیجه، نرسیدن غلظت کافی از آن به جریان خون می‌شود، مطالعاتی تحت عنوان accelerated stability tests انجام می‌گیرد. این آزمون‌ها اثر طولانی مدت بعضی از عوامل یاد شده روی پایداری داروی فعال و فرمولاسیون را در طول ۶ ماه در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۰ درصد یا بیشتر را بررسی می‌کند. در ادامه مطالعات accelerated (تسریعی) پایداری فرآورده به مدت یک سال در دمای ۳۰ درجه و رطوبت ۶۵ درصد (مطالعات بینابینی) و به مدت حداقل دو سال در دمای ۲۵ درجه و رطوبت ۶۰ درصد (مطالعات ادواری یا طولانی) مطالعه می‌شود و با توجه به نتایج حاصل از این مطالعات می‌توان پایداری دارو را در طولانی مدت (حتی تا ۵ سال) پیش‌بینی نمود. لازم به ذکر است که تاریخ انقضای مصرف (t_x) را می‌توان از روابطه زیر نیز محاسبه نمود:

■ اگر واکنش degradation از نوع درجه صفر باشد t_x از رابطه $t_x = y_0 - y_x / k_0$ به دست می‌آید که

و لاکساتیوها) در صورتی که در شرایط مناسب نگهداری شده باشند می‌توانند در صورت سپری شدن تاریخ انقضای مصرف خود، مصرف شوند و ایجاد عارضه در بیمار هم نمی‌کنند، ولی با توجه به این که این نوع داروها ارزان قیمت بوده و به راحتی قابل دسترسی هستند، تهیه و مصرف شوند زیرا که مصرف داروهای با تاریخ انقضای معتبر بهتر است. از دیدگاه دیگر و با توجه به نتیجه بررسی FDA و در حالی که در بعضی از کشورهای جهان مردم دچار سوء تغذیه و کمبود ویتامین هستند، شاید به دور ریختن مقادیر زیاد مثلاً ویتامین‌های تاریخ انقضای گذشته یا گاهی نزدیک به تاریخ انقضای مصرف، کار صحیحی نباشد.

در مورد داروهایی که برای درمان بیماری‌های خطرناک و شدید به کار می‌روند مثل آنتی‌بیوتیک‌ها داروهای قلبی، داروهای سرکوبگر ایمنی و داروهای ضد تشنج و ... بهتر است که از داروها پس از تاریخ انقضای مصرف استفاده نشود.

■ موارد خاص

در موارد خاص نباید حتماً از داروهای با تاریخ انقضای مصرف سپری شده استفاده شود بعضی از این موارد خاص عبارتند از:

■ تتراسایکلین با تاریخ انقضای مصرف سپری شده: زیرا موجب آسیب لوله‌های کلیوی می‌شود که علتش تولید یک ماده سمی در اثر degradation دارو می‌باشد. این عارضه با مجموعه علائم Fanconi-like به نام سندروم شبه فنکونی (Fanconi-like syndrome) نامیده می‌شود که خود ملکول تتراسایکلین قادر به ایجاد این سندروم نمی‌باشد.

در این معادله t_x تاریخ انقضای مصرف در 25°C و γ_0 پوتنسی اولیه و γ_x حداقل پوتنسی و k_0 ثابت سرعت درجه صفر می‌باشد.

■ اگر واکنش تجزیه از نوع درجه یک باشد، t_x از رابطه $t_x = \log \gamma_0 - \log \gamma_x / k_1$ به دست می‌آید که در این معادله، t_x تاریخ انقضای در 25°C سانتی‌گراد، γ_0 پوتنسی اولیه، γ_x پوتنسی مینیمم و k_1 ثابت سرعت درجه یک می‌باشد.

وضعیت فرآورده از لحاظ پوتنسی و سلامتی پس از تاریخ انقضای مصرف فرآورده‌های دارویی پس از تاریخ انقضای مصرف خود، ضرورتاً بی‌مصرف (Use less) نمی‌شوند بلکه ممکن است فقط به lower potency limit ماده فعال خود رسیده باشد.

ارتش آمریکا به خاطر انبوه داروهای ذخیره‌ای که تاریخ انقضای آن‌ها گذشته بود و ارزش دلاری آن‌ها چشمگیر بود از FDA خواست که درباره تاثیر و سالم بودن آن‌ها مطالعه کند. نتیجه مطالعه FDA این بود که تقریباً ۹۰ درصد بیش از ۱۰۰ قلم از داروهای تاریخ انقضای گذشته حتی پس از ۱۵ سال پس از تاریخ انقضای آن‌ها، موثر و سالم می‌باشند (به استثنای GTN، انسولین و محلول آنتی‌بیوتیک‌ها). بنابراین تاریخ انقضای مصرف واقعاً نشان‌دهنده این نیست که در آن تاریخ دارو دیگر بی‌تاثیر است یا تبدیل به ماده ناسالم شده است. نگهداری فرآورده‌های دارویی در شرایط نامناسب می‌تواند باعث کوتاه شدن Shelf-life و فرا رسیدن زودرس تاریخ انقضای مصرف شود.

بعضی از داروها که حتماً نیازی به ۱۰۰ درصد بودن اثر ماده موثره خود ندارند (ضددردها، تب‌برها

■ Dicard contents ... day after opning
 فرآورده‌هایی نیاز به لیبل نوع ۱ دارند که باید در دمای بین ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد (یخچال‌های خانگی) نگهداری شوند تا تجزیه شدن به حداقل برسد. فرآورده‌هایی نیاز به لیبل نوع ۲ دارند که به خاطر ناپایداری آن‌ها دارای Shelf-life محدود هستند (سوسپانسیون آموکسی‌سیلین) و یا خطر آلودگی باکتریایی برای آن‌ها وجود دارد (فرآورده‌های چشمی). به طور کلی، Shelf-life بعضی از محصولات مثل قطره‌ها و پمادهای چشمی، بعد از باز شدن در آن‌ها، به خاطر تجزیه ماده موثره آن‌ها تعیین نمی‌شود بلکه به خاطر خطر آلودگی میکروبی آن‌ها تعیین می‌شود و Shelf-life توصیه شده برای این نوع فرآورده‌ها معمولاً ۳۰ روز

■ اگر pH قطره‌های چشمی یا سایر فرآورده‌های برای مصرف روی غشاءهای مخاطی پایین آمده باشد موقع مصرف می‌تواند ایجاد درد و شاید آسیب به بافت کند.

ج - اگر dissolution قرص و کپسول‌ها و Particle size در کرم‌ها، سوسپانسیون‌ها و آئروسول‌ها تغییر کند، سرعت و مقدار جذب ماده موثره موجود در آن‌ها تحت تاثیر قرار می‌گیرد.

■ لیبل‌های فرعی (Ancillary Labels)

بعضی از داروها در موقع تحویل به بیمار نیاز به برچسب‌های فرعی دارند که دو نوع مهم این برچسب‌ها عبارتند از:

■ Refrigerate do not freeze

جدول ۱ - فهرست بعضی از داروها که نیاز به یکی یا هر دو برچسب فرعی دارند.

Dicard contents ... day after opning	Refrigerate do not freeze
سوسپانسیون آموکسی‌سیلین (۱۴ روز)	سوسپانسیون آموکسی‌سیلین
سوسپانسیون کوآموکسی‌کلاو (۷ روز)	سوسپانسیون کوآموکسی‌کلاو
محلول کاپتوپریل (۲۸ روز)	-
سوسپانسیون سفاکلور (۱۴ روز)	سوسپانسیون سفاکلور
سوسپانسیون سفالکسین (۱۴ روز)	سوسپانسیون سفالکسین
محلول خوراکی سیکلوسپورین (۲ ماه)	-
سوسپانسیون اریترومايسين اتیل سوکسینات (۱۰ روز)	سوسپانسیون اریترومايسين اتیل سوکسینات
قرص‌های GTN (۳ ماه)	-
ویال انسولین در حال مصرف می‌تواند در دمای ۲۵°C حداکثر به مدت ۳۰ روز نگهداری شود.	انسولین (به جز vial in use)
-	واکسن‌ها

■ هیدرولیز (Hydrolysis)

سرعت هیدرولیز بستگی به میزان دسترسی به آب دارد و می‌تواند با کم شدن تماس با آب کاهش داده شود. اگر قرار باشد دارویی در آب فرموله شود غالباً pH محلول توسط یک بافر طوری تنظیم می‌شود که سرعت هیدرولیز به حداقل برسد.

موادی که به‌طور ویژه‌ای حساس به هیدرولیز هستند غالباً به‌صورت dose units بسته‌بندی می‌شوند. مثل قرص‌های اسپیرین سولوبل که داخل لفاف فویل قرار داده می‌شوند. مثال برای داروهایی که مستعد هیدرولیز هستند: اسپیرین آموکسی‌سیلین، آتروپین، کلرآمفنیکل، کوکائین دیازپام، ارگوتامین، اریتروماکسین، گلیسرین تری نیترات و تیامین هستند.

■ شرایط ذخیره‌سازی فرآورده‌های

■ آموکسی‌سیلین

شرایط ذخیره‌سازی فرآورده‌های آموکسی‌سیلین بستگی به وجود آب در موقع تهیه برای مصرف دارد. قرص‌ها و کپسول‌ها و پودر برای تهیه سوسپانسیون خوراکی و تزریقی در دمای اطاق، Shelf-life حداقل دو ساله دارند. وقتی پودر برای تهیه سوسپانسیون خوراکی و تزریقی در آب حل می‌شود (reconstituted)، Shelf-life سوسپانسیون خوراکی در یخچال ۱۴ روز بوده و محلول‌های تزریقی باید فوری تزریق شود. علت طولانی‌تر بودن Shelf-life سوسپانسیون خوراکی در مقایسه با محلول‌های تزریقی این است که سوسپانسیون خوراکی، همراه با بافر و pH مشخص است که هیدرولیز را به حداقل می‌رساند ولی محلول‌های

پس از باز شدن آن‌ها است. قطره‌ها و پمادهای چشمی، بدون توجه به تاریخ انقضای مصرف آن‌ها نباید ۳۰ روز پس از باز شدن در آن‌ها مصرف شوند زیرا دچار آلودگی میکروبی شده و می‌توانند باعث ایجاد عفونت‌های چشمی شوند. جدول (۱) نشان‌دهنده فهرست بعضی از داروها است که نیاز به یکی یا هر دو برچسب فرعی دارند.

■ مکانیسم‌های تجزیه شدن

(Mechanisms of degradation)

مهم‌ترین مکانیسم‌های مربوط به degradation داروها شامل هیدرولیز، اکسیداسیون و فتولیز یا Photodegradation می‌باشند.

تجزیه شدن عمدتاً نتیجه وجود عوامل شیمیایی مستعد این نوع واکنش‌ها در ساختار شیمیایی و حضور آب و اکسیژن می‌باشد. حتی وقتی فاکتورهایی مثل آب و اکسیژن و نور کنترل شوند باز هم تجزیه شدن اتفاق می‌افتد منتهی در این شرایط سرعت تجزیه شدن بسیار کمتر است. سرعت تجزیه شدن همه داروها برابر نیست و لذا تاریخ انقضای مصرف داروها متفاوت است. به‌عنوان مثال سوسپانسیون آموکسی‌سیلین در صورت نگهداری در دمای مناسب (ترجیحاً یخچال) تاریخ انقضای مصرف ۱۴ روزه دارد در حالی که سوسپانسیون کوتیریموکسازول در صورت نگهداری در دمای زیر ۳۰ درجه سانتی‌گراد، Shelf-life چند ساله دارد. سرعت واکنش‌های شیمیایی (degradation ماده موثره) با هر ۱۰ درجه سانتی‌گراد افزایش در دما، دو برابر می‌شود و از این‌رو، پایداری فرآورده‌ها کم می‌شود.

تزریقی فاقد عامل بافرکننده است و به سرعت هیدرولیز می‌شود.

■ اکسیداسیون (Oxidation)

بسیاری از داروها با اکسیژن هوا ترکیب می‌شوند و به این جهت اکسیداسیون یکی از علل اصلی degradation است. مثال برای داروهایی که اکسیده می‌شوند کاپتوپریل، کلرپرومازین، استامینوفن، ارگوتامین، هیدروکورتیزون، مورفین، پرومتازین و تیامین می‌باشند. با جلوگیری از دسترسی اکسیژن به دارو، اکسیداسیون کم می‌شود. اگر داروی حساس به اکسیداسیون در محلول آبی با غلظت ۱mg/ml در یک پوکه ۱ml قرار گیرد در فضای بالای محلول موجود در پوکه آمپول اکسیژن کافی وجود دارد که در آب حل شده و باعث اکسیداسیون و تجزیه شدن دارو می‌شود. بنابراین معمولاً قبل از بسته شدن در پوکه، اکسیژن از محلول و فضای بالای آن توسط یک گاز اینرت خارج می‌شود. با استفاده از (Nitrogen Flushing and Sealing Machine) کنترل pH و حفاظت از نور نیز سرعت اکسیداسیون را کم می‌کند. آنتی‌اکسیدان‌ها و عوامل شلاته‌کننده هم اگر برای فرمولاسیون مناسب باشند می‌توانند اضافه شوند. اکسیداسیون بعضی از قرص‌ها مثل کلرپرومازین با استفاده از individual blister packaging کاهش می‌یابد. هم‌چنین با رنگی کردن بسته‌بندی کلرپرومازین دارو از نور محافظت می‌شود. برای بعضی از داروهای مثل GTN، کم شدن پوتنسی در اثر نگهداری آن نه فقط مربوط به intrinsic instability (هیدرولیز)

است بلکه مربوط به جذب سطحی به ظروف و سایر مواد بسته‌بندی می‌باشد. اکسیداسیون استامینوفن باعث رنگی شدن محلول می‌شود که نتیجه مواد حاصل از اکسیداسیون (بنزوکینوایمین‌ها) است که برای سلول‌های کبدی اثر سمی دارد و باعث reject محصول تزریقی می‌شود.

■ فتولیز یا فتودگردیدن

فتولیز به واکنش‌هایی گفته می‌شود که انرژی اکتیواسیون آن‌ها از نورتامین می‌شود. وقتی نور توسط یک ملکول جذب می‌شود یا تبدیل به انرژی فیزیکی شده و به صورت حرارت دفع می‌شود و یا به صورت انرژی شیمیایی درمی‌آید که می‌تواند باعث شکسته شدن یا rearrangement پیوندهای ملکولی شود. محافظت از نور با استفاده از نگهداری دارو در شیشه‌های کهربایی رنگ یا استفاده از فیلم‌های رنگی برای محصولات blister packed انجام می‌شود. نمونه داروهای حساس به فتودگردیدن شامل کلرپرومازین، ارگوتامین، فوروزوماید، نیفدیپین، پروکلرپرازین، پرومتازین، نیتروپروساید و مول‌سیدومین هستند. سدیم نیتروپروساید در محلول آبی از طریق انفوزیون وریدی برای کنترل فشارخون بدخیم مصرف می‌شود. اگر محلول آن از نور محافظت شود حداقل به مدت یک سال پایدار است ولی در معرض نور اتاق، Shelf-life آن فقط ۴ ساعت است. مول‌سیدومین یک داروی آزادکننده اکسیدنیترو است که باعث گشاد شدن عروق خونی می‌شود و با اضافه شدن پیگمان‌های جاذب نور به قرص آن حساسیت آن به نور شدیداً کاهش می‌یابد.

اکسیبیانته‌ها هم‌چنین ممکن است خواص فیزیکی، شیمیایی یا بهره‌دهی بدنی دارو را تحت تاثیر قرار دهند.

گاهی دو داروی موجود در یک فرمولاسیون ممکن است با هم ناسازگاری داشته باشند. در این صورت مشکل با ساختن یک قرص چند لایه (Layered tablet) که از تماس دو دارو با همدیگر جلوگیری می‌کند، حل می‌شود. بعضی از محصولات ضدسرماخوردگی مثل دکسترومتورفان و گایافنزین و پسودوافدرین و گایافنزین به صورت قرص‌های دو یا چند لایه ساخته شده‌اند.

■ دما به هنگام حمل فرآورده‌های دارویی

موقع حمل فرآورده‌های دارویی دما یک عامل مهم است. محصولاتی که باید در یخچال نگهداری شوند (واکسن‌ها و انسولین) باید در وسایل نقلیه یخچال‌دار حمل شوند. کارآیی بعضی از فرآورده‌های ترنس درمال مثل پیچ‌های ترنس درمال استرادیول می‌تواند در آب و هوای مرطوب به علت اثر گرما و رطوبت روی ماده چسبنده آن‌ها (Adhesive) کاهش یابد.

■ اثر فرمولاسیون روی Shelf-life

اکسیبیانته‌های موجود در فرمولاسیون یک دارو ممکن است اثر قابل ذکر روی Shelf-life آن‌را داشته باشند. بعضی از داروها به صورت خالص نسبتاً پایدار هستند ولی وقتی با بعضی از اکسیبیانته‌ها مخلوط می‌شوند به سرعت متحمل degradation می‌گردند. اکسیبیانته‌ها مثل لوپریکانته‌ها، سورفکتانته‌ها، مواد متلاشی‌کننده و فیلرها هم‌چنین ممکن است خواص فیزیکی، شیمیایی و بهره‌دهی بیولوژیک دارو را تحت تاثیر قرار دهند. اکسیبیانته‌ها به روش‌های مختلف می‌توانند پایداری داروها را تحت تاثیر قرار دهند:

■ عمل کردن به عنوان کاتالیست‌های سطحی

■ تغییر دادن pH لایه رطوبت

■ واکنش شیمیایی مستقیم با دارو

بنابراین، اکسیبیانته‌ها که از لحاظ فارماکولوژیک خنثی هستند از دیدگاه شیمیایی نمی‌توانند اینتر در نظر گرفته شوند.

لازم به تاکید است که اکسیبیانته‌ها معمولاً عامل پایداری فرآورده‌های دارویی هستند ولی در مواردی نیز موجب ناپایدار شدن فرآورده‌های دارویی می‌شوند. به عنوان مثال، اضافه شدن آنتی‌اکسیدان‌ها، سیترات و متیل پارابن به ماده فعال ناپایدار از دنا توره شدن آن جلوگیری می‌کند. مثال برای اکسیبیانته‌هایی که موجب ناپایداری فرآورده می‌شوند ناسازگاری لاکتوز و آمین‌های نوع ۱ و ۲ می‌باشد. آب موجود در اکسیبیانته‌ها می‌تواند برای ایجاد پایدارترین حالت ترمودینامیک با سایر اجزای فرمولاسیون به تعادل رسیده و موجب degradation شود.

منابع

1. Dawson M. Expiry dates. Australian prescriber. com. 2010; 1-10.

2. www.pharmopedia.com-stability of drugs, 2010; 1-10.