



عمر قفسه‌ای مصرفی

دکتر زهره فصیحی^۱، دکتر فرناز منجم‌زاده^۲

۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی علوم پزشکی تبریز

۲. گروه کنترل دارو و غذا، دانشکده داروسازی علوم پزشکی تبریز

■ خلاصه

□ زمینه و هدف

یکی از سوالات اساسی که در ذهن افراد حرف تخصصی متعدد پزشکی از جمله پزشکان، داروسازان و پرستاران در بخش‌های مختلف بیمارستان‌ها، داروخانه‌ها و کلینیک‌ها و همچنین فرد مصرف‌کننده دارو پیش می‌آید این است که: یک دارو پس از باز شدن بسته‌بندی تا چه مدتی قابل استفاده می‌باشد؟ به این بازه زمانی مجاز مصرف دارو پس از باز شدن بسته‌بندی اصلی «in use shelf life» یا عمر قفسه‌ای مصرفی اطلاق می‌شود.

□ روش کار

قوانین جهانی حاکم بر عمر قفسه‌ای مصرفی

بررسی و در مواردی که تحقیقات موردی ارایه شده، جمع‌بندی صورت گرفت.

□ نتیجه‌گیری

از اهداف اولیه بسته‌بندی و فرمولاسیون محصولات دارویی، کمک به فرآورده در جلوگیری یا کاهش دگراداسیون و یا آلودگی است. این محافظت از فرآورده با باز شدن بسته‌بندی اولیه توسط بیمار یا موزعان دارو کاهش می‌یابد و بنابراین، محدوده زمانی مصرف دارو بسیار کوتاه‌تر از زمانی است که تحت عنوان تاریخ خاتمه مصرف (Expiry date) توسط تولیدکننده فرآورده دارویی روی بسته‌بندی درج گردیده است. فرآورده دارویی پس از باز شدن بسته‌بندی اولیه، تحت تاثیر متغیرهای متعدد بر پایداری فرآورده

که سرعت این واکنش یا کاهش غلظت ماده دارویی A در واحد زمان به شکل زیر نمایش داده می‌شود:

$$-d[A]/dt=k[A][H_2O]$$

براساس قانون معادله سرعت واکنش، سرعت برابر است با حاصل ضرب ثابت سرعت واکنش (K) در غلظت اولیه واکنش دهنده‌ها.

داروسازان صنعتی عمر مفید فرآورده را با انجام مطالعات دقیق پایداری دارو براساس دستورالعمل‌های جهانی نهاد ICH و وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی ایران و محاسبه تاریخ انقضا و درج آن بر روی بسته‌بندی داروها مشخص می‌نمایند. براساس قوانین FDA مدت زمان مجاز مصرف محصولات مختلف دارویی به‌طور میانگین بین ۱ تا ۵ سال از زمان تولید، تخمین زده می‌شود. اما نکته قابل توجه این است که تاریخ انقضا تنها برای داروی موجود در بسته‌بندی دست نخورده صادق است و هرگاه دارو از بسته‌بندی اصلی خارج شود و یا درپوش محافظ برداشته شود این تاریخ نمی‌تواند به‌عنوان مدت زمان قابل اطمینان برای مصرف دارو تلقی گردد. از آنجایی که حرارت از جمله عوامل بسیار مهم در پایداری فرآورده می‌باشد، بنابراین، در شرایط نگهداری دارو به حفظ دمای محیط، تاکید بسیار شده است. این دما باید به‌طور مکرر پایش شود تا از محدوده مورد نظر تجاوز نکند. در غیر این صورت، اگر به هر دلیلی خواسته یا ناخواسته دارو در دمایی بالاتر از دمای مورد نظر نگهداری

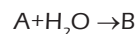
قرار گرفته و مستعد دگرادسیون یا تخریب می‌گردد. بنابراین، عمر قفسه‌ای (Shelf life) اصلی، که از مطالعات پایداری منتج می‌گردد، ممکن است خیلی طولانی‌تر از عمر قفسه‌ای مصرفی باشد. در این مقاله، قوانین کلی حاکم بر طول عمر قفسه‌ای داروها در اشکال دارویی مختلف پس از باز شدن درب یا بسته‌بندی اصلی مورد بحث واقع شده است.

□ واژگان کلیدی

دارو، عمر قفسه‌ای مصرفی، حین مصرف، اشکال دارویی

■ مقدمه

پایداری (Stability) محصول دارویی وابسته به واکنش‌های شیمیایی و فیزیکی مختلف و همچنین آلودگی‌های میکروبی محتمل فرآورده است. مدت زمان مطلوبی که در آن پایداری محصول حفظ می‌گردد، توسط تولیدکننده به‌صورت «عمر قفسه‌ای» بیان می‌شود (۱،۲). کینتیک هر واکنش شیمیایی به سرعت و مکانیسم آن واکنش وابسته است (۳). فرد آنالیز با بررسی کینتیک شیمیایی قادر است سرعت تخریب دارو را از روی پایداری آن تخمین بزند (۱۰-۴). سرعت چنین واکنشی با غلظت واکنش دهنده و ثابت سرعت بیان می‌شود. برای مثال داروی A طی واکنش هیدرولیز به عامل دگراده شونده B تبدیل می‌شود. بنابراین:



دارویی درج می‌شود. وجود جملاتی مانند: «پس از استفاده نکنید.» یا «پس از دور انداخته شود.» یا «پس از تهیه سوسپانسیون به مدت روز و در یخچال قابل استفاده است.» از این دست می‌باشند این زمان هرگز بیشتر از تاریخ خاتمه مصرف مندرج بر روی ظروف بسته‌بندی دارو نیست (۲).

اصطلاح انگلیسی (IUS) (In Use Shelf Life) یا عمر قفسه‌ای مصرفی یا در حال مصرف، عبارت فراگیرتری برای بیان طول عمر قفسه‌ای داروها در اشکال دارویی مختلف پس از باز شدن درب یا بسته‌بندی اصلی است. مطالعات گسترده‌ای در اقصی نقاط جهان در این مورد صورت گرفته است و قوانین کلی برای به‌کارگیری در بخش‌های بیمارستانی و سایر محل‌های مصرف و به‌کارگیری داروها تدوین گردیده است. در فارماکوپه USP بخش مستقری بدین منظور موجود است و NHS انگلستان نیز قوانین مشابهی را عرضه کرده است. با این وجود در ایران تا کنون قوانین مدونی به زبان فارسی در این خصوص موجود نمی‌باشد و انتظار می‌رود تا نهادهای قانون‌گذار سیستم سلامت این مهم را مد نظر قرار دهند. در این مطالعه به بحث و بررسی در این خصوص پرداخته خواهد شد.

■ قوانین کلی حاکم بر عمر قفسه‌ای مصرفی بر اساس شکل دارویی فرآورده

در این بخش به‌طور مجزا به بیان قوانین حاکم بر طول زمان مصرف فرآورده‌های مختلف دارویی بر اساس شکل دارویی فرآورده پرداخته می‌شود:

شود، عمر قفسه‌ای محصول دارویی تحت تاثیر این دما کوتاه‌تر خواهد شد. برای تخمین عمر قفسه‌ای دارو در شرایط ناخواسته، از فرمول زیر استفاده می‌شود (۱۱):

$$s(T2) = (S(T1)) / (O_{10}^{((T2-T1))/10})$$

که در آن $s(T2)$ عمر قفسه‌ای در دمای ناخواسته و $S(T1)$ عمر قفسه‌ای در دمای مورد نظر است. ارزش O_{10} بیانگر افزایش سرعت واکنش دگرآداسیون به ازای افزایش ۱۰ درجه سانتی‌گراد در دمای محیط است. O_{10} در بدترین شرایط نگهداری معادل ۴ در نظر گرفته می‌شود. برای روشن شدن مطلب در اینجا مثالی ذکر شده است. فرض کنید عمر قفسه‌ای یک محصول دارویی یخچالی معادل یک سال در نظر گرفته شده است. اگر دارو سه‌هواً برای مدتی در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود، مطابق فرمول فوق عمر قفسه‌ای دارو به ۲۳ روز تقلیل می‌یابد (۱۱):

$$S(T2) = 365 / 4^{((25-5))/10} = 23 \text{ days}$$

در صنعت داروسازی اصطلاح Beyond Use Date (BUD) برای بیان بازه مجاز مصرف دارو پس از باز شدن بسته‌بندی اصلی و بالاخص در سوسپانسیون‌های دارویی که از پودر در خانه یا بخش‌های بیمارستان تهیه می‌شوند، کاربرد دارد. در صورتی که اطلاعاتی از این دست برای پایداری دارو مدنظر باشد اغلب در بروشورهای

بسته‌بندی آن به سرعت استفاده شود مگر این که روش باز کردن، رقیق‌سازی و آماده‌سازی مجدد طوری باشد که از آلودگی میکروبی ممانعت کند. در غیر این صورت مسؤولیت مدت زمان ذخیره‌سازی حین مصرف برعهده مصرف‌کننده است و نباید بیش از ۲۴ ساعت در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد بماند مگر این که شرایط رقیق‌سازی و یا آماده‌سازی به‌طور کامل در کنترل بوده و شرایط آسپتیک معتبر وجود داشته باشد.

۱ - ۲ - محصولات استریل مایه‌ای (دارای محافظت‌کننده‌های آنتی‌میکروبی و یا با محافظت‌کنندگی ذاتی) و غیرمایه (مانند ترکیبات روغنی)

پایداری فیزیکیوشیمیایی برای این فرآورده‌ها به‌صورت «X ساعت/ روز در 4°C » نشان داده می‌شود. از نقطه نظر میکروبیولوژیکی، محصول پس از اولین باز کردن، ممکن است برای یک زمان حداکثر Z در 4°C ذخیره شود. مسؤولیت به‌کارگیری سایر روش‌های ذخیره‌سازی حین استفاده به عهده مصرف‌کننده است (Z نباید بیش از ۲۸ روز باشد) (۱۳).

۱ - ۲ - راهنمای مصرف فرآورده‌های غیراستریل، پس از باز کردن بسته‌بندی

توصیه‌های زیر برای عمر قفسه‌ای مصرفی جنبه عمومی داشته و بر اساس شکل دارویی تقسیم‌بندی می‌شود. البته، همیشه برای این اصول کلی استثناهایی وجود دارند و هنوز در این زمینه نیاز به داورهای حرفه‌ای احساس می‌شود (۱۱).

۱ - راهنمای مصرف فرآورده‌های استریل، پس از باز کردن بسته‌بندی

قوانین کلی حاکم بر عمر قفسه‌ای مصرفی فرآورده‌های استریل توسط اتحادیه اروپایی تحقیق و بررسی فرآورده‌هایی دارویی انسانی در سال ۱۹۹۸ ارایه شده است (۴). در این دستورالعمل، راهنمای عمومی مصرف فرآورده‌های استریل انسانی (به استثنای رادیو داروها و فرآورده‌های ترکیبی و یا فرآورده‌های تغییر یافته مانند رقیق شده) بیان شده است. فرد مصرف‌کننده دارو مسؤول محافظت از کیفیت محصولی است که برایش تجویز شده، زیرا پیش‌بینی همه شرایطی که تحت آن فرآورده دارویی باز می‌شود یا رقیق می‌گردد و یا نگهداری می‌شود، غیرممکن است (۱۲). در همین راستا مطالعه راهنمای مصرف فرآورده، اطلاعات مندرج در برچسب و بروشورهای موجود در بسته‌بندی فرآورده دارویی، قبل از مصرف دارو به‌طور اکید توصیه می‌شود (۱۳).

فرآورده‌های استریل خود به دو دسته محافظت نشده و بدون محافظ و دارای محافظ تقسیم می‌شوند.

۱ - ۱ - محصولات استریل محافظت نشده

به‌طور عمومی پایداری فیزیکیوشیمیایی حین مصرف به‌صورت تعداد ساعات یا روزها در دمای مشخص یا «X ساعت/ روز در 4°C » نشان داده می‌شود. از نقطه نظر میکروبیولوژیکی، فرآورده باید بعد از بازشدن بسته‌بندی اصلی یا هرگونه تغییر در

۲-۱ - اشکال دارویی جامد (شامل قرص‌ها و کپسول‌ها)

در مورد اشکال دارویی جامد حداقل تاریخ انقضا از زمان باز شدن بسته‌بندی یک سال و یا خاتمه زمانی است که تولیدکننده ذکر کرده است. این بازه زمانی با مطالعه بسته‌بندی مجدد دارو در ظروف متفاوت از بسته‌بندی اصلی، توسط آزمایشگاه‌های کنترل کیفیت (QC) تعیین شده است. به هر جهت محافظت از قرص‌هایی که به میزان رطوبت محیط حساس هستند (مثل کوآموکسی‌کلاو و دی‌پیریدامول) و یا ناپایداری فیزیکی دارند (مثل فراریت در نیتروگلیسرین) باید به نحو مناسبی صورت پذیرد. در نتیجه، این قرص‌ها عمر قفسه‌ای مصرفی کوتاه‌تری دارند. به‌طور معمول کارخانه‌های تولیدکننده در بسته‌بندی داروهای حساس به رطوبت، یک عامل جاذب الرطوبه قرار می‌دهند و یا بسته‌بندی آن‌ها را به‌گونه‌ای انتخاب می‌کنند که به‌راحتی می‌توان به حساس بودن دارو به میزان رطوبت پی برد. گاهی ممکن است رشد میکروبی نیز در اشکال دارویی جامد بالاخص قرص‌ها در حضور رطوبت کافی رخ دهد. به هر حال، با شکل‌گیری بسته‌بندی به‌صورت بلیستر، عرضه قرص و کپسول در ظروف بسته‌بندی بالک، کاهش یافته است. در اشکال دارویی بلیستر تاریخ انقضا تولیدکننده، ملاک عمل می‌باشد در حالی که در بسته‌بندی‌های بالک و فله‌ای مانند متفورمین زمان مصرف پس از باز شدن بسته‌بندی اصلی به‌طور کلی یک سال می‌باشد. توجه به این مهم علاوه بر مصرف خانگی داروها،

در بخش‌های بیمارستانی به‌عنوان محل مصرف مداوم و طولانی مدت این گونه فرآورده‌ها و داروخانه‌ها به‌عنوان توزیع‌کننده‌های دارویی اهمیت ویژه‌ای دارد. به‌عنوان مثال، هرگاه در داروخانه یک بسته‌بندی فله‌ای دارویی بسته به تعداد تجویز شده دارو باز و شمارش شود و به بیمار تحویل گردد توجه به عمر قفسه‌ای مصرفی برای باقی‌مانده دارو در بسته‌بندی باز شده در داروخانه و ارایه توصیه مناسب به بیمار مصرف‌کننده دارو الزامی است.

۲-۲ - اشکال دارویی مایع (شامل شربت‌ها و سوسپانسیون‌ها و مایعات موضعی)

برای محصولات دارویی مایع، باید بین داروهای مایع برای استعمال موضعی (خارجی) و یا سیستمیک (داخلی) و همچنین داروهای محافظت شده یا نشده تفاوت قایل شد. در کشورهای پیشرفته برای تایید مجوز تولید و بهره‌برداری از محصولات دارویی مایع، تعیین شرایط نگهداری و الزامات دیگر برای عمر قفسه‌ای مصرفی باید به‌طور کامل مشخص شود. برای مثال، شرایطی که در برچسب قید شده، برای تهیه سوسپانسیون‌های آنتی‌بیوتیکی از پودر موجود در بسته‌بندی، تعریف خاصی خواهد داشت. در تعیین عمر قفسه‌ای مصرفی برای فرآورده‌های دارویی مایع عواملی مانند حضور یا عدم حضور محافظت‌کننده یا از دست رفتن اجزا فرار هم باید مورد توجه قرار گیرد. در برداشتن مقادیر مصرف متناوب، فاصله سطح مایع تا سر بطری و در نتیجه، میزان اکسیژن موجود در این فضا نیز افزایش می‌یابد. اکسیداسیون می‌تواند در مایعات، با اولین بار باز کردن درب بسته‌بندی رخ

استفاده ایجاد گردد. به کارگیری شرایط نگهداری مناسب از جمله شرایط دیگر پایداری است. اگرچه فریز کردن می‌تواند از رشد میکروبی جلوگیری کند ولی این روش برای داروهای محافظت نشده مناسب است. تاثیر محافظت‌کننده با دما افزایش می‌یابد. بنابراین، داروی محافظت شده نباید فریز شود مگر این که تولیدکننده دستور دیگری داده باشد.

به‌عنوان یک قانون کلی عمر قفسه‌ای مصرفی برای یک داروی مایع محافظت شده سیستمیک و غیرسیستمیک ۶ ماه است. در برخی منابع این زمان برای یک محصول دارویی مایع برای مصرف سیستمیک به ۳ ماه کاهش می‌یابد. مثلاً "محلول خوراکی مورفین سولفات پس از باز شدن درب اصلی بسته‌بندی تنها دارای ۹۰ روز عمر قفسه‌ای مصرفی است. هر عاملی که باعث کاهش اثر حفاظتی فرآورده‌های مایع شود - مثل رقیق‌سازی شربت‌ها - بازه زمانی حین مصرف یا عمر قفسه‌ای مصرفی را کوتاه‌تر می‌نماید. معمولاً تولیدکننده راجع به شرایط مصرف، آگاهی لازم را در اختیار مصرف‌کننده قرار می‌دهد ولیکن در غیاب این اطلاعات، به‌طور محافظه‌کارانه، این بازه، ۲ هفته در نظر گرفته می‌شود.

فرآورده‌های دارویی مایع محیط مستعدی برای رشد میکروارگانیسم‌ها هستند. علی‌الخصوص محلول‌های مایعی، سوسپانسیون‌ها و امولسیون‌های روغن در آب برای رشد میکروبی مناسب‌تر هستند. در حالی که امولسیون‌های آب در روغن، کمتر مستعد می‌باشند. زیرا فاز روغنی پیوسته در اینجا می‌تواند از رشد میکروبی ممانعت کند. توجه به

دهد. پیامد بعدی تکرار باز شدن درب بسته‌بندی و افزایش فاصله سطح مایع و درب بسته‌بندی این است که هر نوع جز فراری یا اکسپانی به‌طور پیش‌رونده کم می‌شود. برای مثال، در تعیین عمر قفسه‌ای مصرفی یک بطری ۱۵۰ میلی‌لیتری دارویی جهت برداشتن مقادیر منقسم ۵ میلی‌لیتری، ۳۰ بار باز و بسته کردن، مد نظر قرار می‌گیرد. برای مایعاتی که به خوبی محافظت شده‌اند تاریخ انقضا درج گردیده توسط تولیدکننده، با توجه به شرایط مصرف، معتبر خواهد بود. خیلی از داروها و اکسپیان‌ها نیز زمانی که در معرض نور قرار می‌گیرند، به‌خاطر انواع واکنش‌های فوتوشیمیایی تخریب می‌شوند. نور ماورا بنفش می‌تواند اغلب زنجیره واکنش‌های اتواکسیداسیون را راه‌اندازی کند (مثلاً در کلرپرومازین). به هر جهت در این موارد، استفاده از بطری‌های کهربایی نگرانی‌های موجود در خصوص ناپایداری را از بین می‌برد.

در فرآورده‌های دارویی تکثیر میکروارگانیسم‌ها به هیچ وجه قابل قبول نیست. زیرا اولاً ارگانیسم‌ها و یا اندوتوکسین‌های تولید شده ممکن است برای بیمار پاتوژن باشند و ثانیاً زمانی که فساد محصول دارویی رخ می‌دهد باعث تغییر فیزیکی (کدورت، بی‌رنگ شدن، تغییر در بو، تشکیل گاز، کاهش ویسکوزیته و شکست امولسیون‌ها یا کرم‌ها و...) در محصول دارویی می‌گردد. از مکانیسم‌های کنترل تکثیر میکروارگانیسم‌ها می‌توان به نوع فرمولاسیون، به کارگیری ماده محافظ مناسب، نوع بسته‌بندی و به کارگیری درب مناسب برای بطری‌ها اشاره کرد به نحوی که کمترین آلودگی در محصولات حین

به فاز پیوسته چرب در پماد، محیط مناسب‌تری برای رشد باکتری است. بنابراین، عمر قفسه‌ای مصرفی در کرم‌ها (حتی اگر محافظت‌کننده وجود داشته باشد) کوتاه‌تر از پمادهاست.

برای کرم‌ها و پمادهای تجاری دارای مجوز تولید عمر قفسه‌ای مصرفی به‌طور متفاوتی در نظر گرفته می‌شود. برای پمادهای بسته‌بندی شده در تیوپ، در صورتی که توصیه مشخصی توسط تولیدکننده موجود نباشد، ۶ ماه بازه زمانی مجاز برای مصرف در نظر گرفته می‌شود برای کرم‌های بسته‌بندی شده در تیوپ، این بازه به ۳ ماه کاهش می‌یابد و برای کرم‌های محافظت نشده مانند داروهای ترکیبی تهیه شده در داروخانه‌ها، عمر قفسه‌ای مصرفی تنها ۱ ماه در نظر گرفته می‌شود. نکته مهم این است که راهنمای مصرف ارائه شده توسط تولیدکننده در تعیین عمر قفسه‌ای مصرفی، بر تمام قوانین کلی برتری دارد. برای پمادهای بسته‌بندی شده در ظروف دهان‌گشاد، انقضای مصرف به ۳ ماه و برای کرم در همین شرایط به ۱ ماه تقلیل می‌یابد.

قوانین ملی فرمولاسیون‌های بریتانیا (BNF) پیشنهاد می‌کند که کرم‌ها و پمادهای مجوزدار، نباید رقیق شوند. استفاده از یک رقیق‌کننده نامناسب می‌تواند فزاینده‌ی زیستی یک دارو را کاهش داده و یا روی پایداری آن اثر منفی بگذارد. بالاخص هرگاه فاز رقیق‌کننده دارای ماده محافظ مناسبی نباشد یا ماده محافظ با محصول ناسازگار باشد، پایداری میکروبیولوژیکی به خطر می‌افتد و این بیشتر برای کرم‌های رقیق شده‌ای صادق

این نکته الزامی است که مایعات محافظت شده با کلروفرم، با باز کردن‌های مکرر درب بسته‌بندی - به‌خاطر تبخیر کلروفرم در فاصله بالای سطح مایع - دارای عمر قفسه‌ای مصرفی تنها ۲ هفته می‌باشند (فرض بر این است که ظرف اصلی باز نشده، بسیار محکم بسته شده است). مثلاً تأثیر محافظت‌کننده کلروفرم با تکرار باز و بسته شدن درب ظرف به دلیل تبخیر، کاهش می‌یابد. کاهش تقریباً ۲۰ تا ۳۰ درصدی پس از ۲ هفته از باز کردن بطری‌های ۱۵۰ میلی‌لیتری و برداشت روزانه ۵ میلی‌لیتر مشاهده شده است.

۲-۳ - اشکال دارویی نیمه جامد (شامل کرم‌ها و پمادها)

در داروهای نیمه جامد استریل، داروسازان مجرب با توجه به منطقه جغرافیایی تولید و مصرف فرآورده و همچنین نوع کاربرد و استفاده بالینی محصول دارویی اقدام به تعیین عمر قفسه‌ای مصرفی می‌نمایند. برای مثال، پماد و کرم استریل برای استفاده در سوختگی و زخم، دارای عمر قفسه‌ای مصرفی تنها ۲۴ ساعت می‌باشد و برای استفاده چشمی عمر قفسه‌ای مصرفی باید از طول مدت درمان پشتیبانی نماید (مثلاً ۵ روز برای آنتی‌بیوتیک‌ها).

برای داروهای نیمه جامد موضعی عمر قفسه‌ای مصرفی توسط عواملی مثل نوع بسته‌بندی، حضور محافظت‌کننده و این که آیا رقیق‌سازی بر مبنای پایه اصلی انجام گرفته یا خیر، تعیین می‌شود. در پایداری کرم‌هایی که عمدتاً امولسیون روغن در آب (O/W) هستند، آلودگی میکروبی با حداکثر سرعت پیش می‌رود، زیرا فاز پیوسته آبی نسبت

جدول ۱- قوانین کلی عمر قفسه‌ای مصرفی (In use shelf life) براساس اشکال دارویی مختلف

دسته کلی	فرمولاسیون	عمر قفسه‌ای مصرفی (In use shelf life)	
فرآورده‌های استریل	محصولات استریل محافظت نشده	بلافاصله پس از باز شدن بسته‌بندی استفاده شود یا تا ۲۴ ساعت در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد مگر این که شرایط رقیق‌سازی و یا آماده‌سازی کاملاً در کنترل بوده و شرایط آسپتیک معتبر وجود داشته باشد	
	محصولات استریل مایی (شامل محافظت‌کننده‌های آنتی‌میکروبی و یا محصولات دارای محافظت‌کنندگی ذاتی) و غیر مایی (مثلاً ترکیبات روغنی)	۲۸ روز	
	پماد و قطره استریل چشمی / گوشه‌ای/بینی	۲۸ روز	
فرآورده‌های غیر استریل	آنوسل‌ها / اینهالرها / اسپری‌ها	تاریخ انقضای درج شده بر روی بسته‌بندی توسط تولیدکننده	
	تک‌دوزها (بلیستری)	تاریخ انقضای درج شده بر روی بسته‌بندی توسط تولیدکننده	
	قرص‌ها و کپسول‌ها	بسته‌بندی فله‌ای استثنا: محصولات حساس به رطوبت هوا، گلیسرین تری نیترات (GTN) یک سال پس از باز کردن بسته‌بندی	
	مایعات	مایعات محافظت شده با مصرف داخلی و خارجی داروی ترکیبی تهیه شده مطابق BP ۶ ماه ولی در خوراکی‌های مطابق قوانین موردی تا ۳ ماه هم قابل کاهش است.	
	فرآورده‌های غیر استریل	مایعات رقیق شده از فرآورده محافظت شده	۴ هفته از تاریخ ساخت
		مایعات محافظت شده با کلروفرم	۲ هفته
		داروی ترکیبی تهیه شده مطابق BP	۴ هفته از تاریخ ساخت
		بسته‌بندی در فرم پمپ	تاریخ انقضای درج شده بر روی بسته‌بندی توسط تولیدکننده
	کرم‌ها	بسته‌بندی شده در تیوب	۳ ماه
		بسته‌بندی در ظروف کاسه‌ای	۱ ماه
کرم‌های محافظت نشده		۱ ماه	
فرآورده‌های ساختنی در داروخانه		۴ هفته از زمان ساخت	
پمادها	فرآورده‌های تجاری رقیق شده	۲ هفته	
	بسته‌بندی شده در تیوب	۶ ماه	
	بسته‌بندی در ظروف کاسه‌ای	۳ ماه	
	فرآورده‌های ساختنی در داروخانه	۸ هفته از زمان ساخت	
	فرآورده‌های رقیق شده	۴ هفته	

جدول ۲- فهرست داروهایی که دارای تاریخ انقضای متفاوت از قوانین کلی می‌باشند.	
نام دارو	توصیه برای عمر قفسه‌ای مصرفی
Persantin Retard (Dipyridamole SR)	۶ هفته بعد از باز کردن بسته‌بندی اصلی کارخانه، و هرگاه در ظرف دیگری بسته‌بندی شود تا ۴ هفته
Glyceryl Trinitrate tablets	۸ هفته بعد از باز شدن
Madopar (Levodopa+Benserazide) capsules and tablets	۲ هفته بعد از بسته‌بندی شدن در ظرف دیگر
Nicorandil	طبق پیشنهاد تولیدکننده، بعد از باز شدن بسته‌بندی اصلی تا ۳۰ روز انقضا دارد. بلیسترهای این دارو حاوی یک ماده خشک کننده و رطوبت گیر است که نباید قبل از تمام شدن بلیستر جدا شود یا به اشتباه بلع گردد.
Asasantin (Aspirin+Dipydamole) Retard Capsules	۶ هفته بعد از باز شدن بسته‌بندی اصلی، و ۴ هفته بعد از بسته‌بندی شدن در ظرف دیگر
Chlorpromazine Syrup 25mg/5ml&100mg/5ml	۶ ماه بعد از باز شدن
Gastrocote (Sodium Bicarbonate) Liquid	۱ ماه بعد از باز شدن
Largactil (chlorpromazine) Syrup	۱ ماه بعد از باز شدن
Oramorph (morphine sulphate) 10mg/5ml Liquid	۹۰ روز بعد از باز شدن
Risperdal (resperidone) 1mg/ml Liquid	۳ ماه بعد از باز شدن
قرص‌های جوشان فله‌ای آسپرین در ظرف‌های پلاستیکی در بسته	۱ ماه از زمان باز شدن بسته
دیازپام رکتال	در بسته بندی‌های بدون فویلی جداگانه برای هر فرآورده تا ۶ ماه
مکمل‌های غذایی خوراکی SIP	معمولا تا ۲۴ ساعت در یخچال پس از باز شدن بسته‌بندی (راهنمای تولیدکننده استفاده کنید).
انسولین	۴ هفته برای ویال‌های انسولین و pen بعد از باز شدن بسته اصلی (در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد)

متخصصان حرف پزشکی به آشنایی و دستیابی به چنین اطلاعاتی این مقاله می‌تواند به‌طور کاربردی در بخش وسیعی از نظام سلامت کاراً و مفید باشد. به‌عنوان مثال، پزشکان در تجویز دارو برای بیمار در هر بار مراجعه با مد نظر داشتن شکل دارویی می‌توانند تجویز مناسبی را بر اساس پروتکل درمانی انجام دهند. در بخش‌های بیمارستانی بالاخص در مورد داروهای حیاتی و کمیاب و گران قیمت دستیابی به اطلاعات مناسب برای پرستاران شاغل می‌تواند از اتلاف دارو و هزینه و مهم‌تر از آن حفظ سلامت بیماران کارآمد باشد. در داروخانه‌های شهری و بیمارستانی نیز داروسازان مسؤول فنی می‌توانند با به‌کارگیری این اطلاعات در تحویل دارو به بیمار و نحوه نگهداری داروهای خارج شده از بسته‌بندی اصلی و ارایه توصیه‌های مناسب به بیمار نقش موثر خود را ایفا نمایند. ساخت و تولید داروهای ترکیبی در داروخانه‌های شهری و بیمارستانی و تولیدات صنعتی در کارخانه‌های بزرگ داروسازی نیازمند دقت و توجه و به‌کارگیری این دستورالعمل‌ها می‌باشد. در کنار شاغلان حرف پزشکی مصرف‌کنندگان فرآورده‌های دارویی یعنی بیماران نیز ملزم به رعایت توصیه‌های ارایه شده در جهت حفظ و ارتقا سطح سلامت خویش می‌باشند.

■ تقدیر و تشکر

با تشکر ویژه از همکاران داروساز سرکار خانم دکتر نسرين حاجی زاده و سرکار خانم دکتر مینا سلیم نژاد که با پرسش‌های مفید خود نیاز به تدوین این مقاله را برای نویسندگان متن حاضر روشن نمودند.

است که سهم محافظت‌کننده در فاز پیوسته آن‌ها کافی نباشد. بازه زمانی مجاز مصرف برای پماد رقیق شده ۴ هفته و برای کرم رقیق شده ۲ هفته می‌باشد (توجه شود که برای فرآورده‌های دارویی نیمه جامد رقیق شده راهنمای عمومی کرم‌ها و پمادها عملی نیست).

برای کرم‌ها و پمادهای ترکیبی، آماده‌سازی از پایه استاندارد صورت می‌گیرد و تاریخ انقضا به‌طور معمول در غیاب هر نوع مطالعه پایداری معتبر تعیین می‌شود. برای پمادها حداکثر تاریخ انقضا حین مصرف ۸ هفته از زمان ساخت در داروخانه و برای کرم‌ها ۴ هفته از تاریخ تولید در نظر گرفته می‌شود. با این حال، همان‌گونه که پیشتر نیز ذکر گردید، هرگاه تاریخ انقضای کارخانه تولیدکننده کوتاه‌تر از عمر قفسه‌ای مصرفی ذکر شده در قوانین کلی بود، تاریخ انقضا تولیدکننده ملاک عمل است.

جدول (۱) به‌طور خلاصه قوانین ذکر شده را فهرست کرده است (۱۱، ۱۳، ۱۴، ۱۵).
با وجود قوانین کلی برخی از محققان داروسازی با مواردی مواجه شده‌اند که نیاز به بررسی و تحقیق موردی را ایجاب نموده است در جدول (۲)، برخی از مواردی که با مطالعات اختصاصی تعیین عمر قفسه‌ای مصرفی آن‌ها صورت گرفته است فهرست شده‌اند (۱۳، ۱۵).

■ نتیجه‌گیری

در این مطالعه به‌طور کلی به ذکر قوانین بین‌المللی حاکم بر تعیین عمر قفسه‌ای مصرفی (In use shelf life) فرآورده‌های دارویی با تکیه بر شکل دارویی پرداخته شد. با توجه به نیازمندی

منابع

1. Drug Expiration Dates - Are They Still Safe to Take? Available from: <http://www.drugs.com/article/drug-expiration-dates.html>.
2. Read K. Are Beyond-Use Dates Different Than Expiration Dates? 2014. Available from: http://bipolar.about.com/od/medications/a/beyond_use.htm.
3. Monajjemzadeh F. Ebrahimi F. Zakeri-Milani P. Valizadeh H. Effects of Formulation Variables and Storage Conditions on Light Protected Vitamin B12 Mixed Parenteral Formulations. *Adv Pharmaceutical Bull* 2014; 4(4): 329.
4. Jelvehgari M. Milani PZ. Siahi-Shadbad MR. Monajjemzadeh F. Nokhodchi A. Azari Z. In vitro and in vivo evaluation of insulin microspheres containing protease inhibitor. *Arzneimittel-Forschung* 2011; 61(1): 14-22.
5. Monajjemzadeh F. LC-Mass as a Complementary Method in Detecting Drug-Excipient Incompatibility in Pharmaceutical Products. *J Mol Pharm Org Process Res* 2014; 2: e110.
6. Monajjemzadeh F. Farjami A. Common Problems in Stress Testing of Pharmaceutical Preparations. *J Mol Pharm Org Process Res* 2014; 2: e117.
7. Monajjemzadeh F. Hamishehkar H. Zakeri-Milani P. Farjami A. Valizadeh H. Design and Optimization of Sustained-Release Divalproex Sodium Tablets with Response Surface Methodology. *AAPS Pharm Sci Tech* 2013; 14(1): 245-53.
8. Monajjemzadeh F. Hassanzadeh D. Valizadeh H. Siahi-Shadbad MR. Mojarrad JS. Robertson T. Assessment of feasibility of Maillard reaction between baclofen and lactose by liquid chromatography and tandem mass spectrometry, application to pre formulation studies. *AAPS Pharm Sci Tech* 2009; 10(2): 649-59.
9. Monajjemzadeh F. Hassanzadeh D. Valizadeh H. Siahi-Shadbad MR. Mojarrad JS. Robertson TA. Compatibility studies of acyclovir and lactose in physical mixtures and commercial tablets. *Euro J Pharmaceutics Biopharmaceutics* 2009; 73(3): 404 - 413.
10. Monajjemzadeh F. Hassanzadeh D. Valizadeh H. Siahi-Shadbad MR. Mojarrad JS. Robertson TA. Detection of gabapentin-lactose Maillard reaction product (Schiff's Base): Application to solid dosage form preformulation. Part 1. *pharmind: Die Pharmazeutische Industrie* 2011; 73(1): 174-177.
11. Lowe RA. Storage, stability and in-use shelf-life guidelines for non-sterile medicines. NHS 2001.
12. Hamishehkar H. Valizadeh H. Alasty P. Monajjemzadeh F. Spray Drying as a Fast and Simple Technique for the Preparation of Extended Release Dipyridamole (DYP) Microparticles in a Fixed Dose Combination (FDC) Product with Aspirin. *Drug Res* 2014; 64(2): 104-112.
13. products(CPMP) cfpm. Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution EMEA 1998.
14. pharmacopeia U. pharmaceutical compounding- sterile preparations 2008.
15. Bilal s. Good practice guidance 4: Expiry dates for medication. NHS 2012: 2.

