

LA FECHA DE VENCIMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS

Alberto Lezerovich

La Inestabilidad De Las Drogas Y Los Medicamentos

Las drogas y las preparaciones farmacéuticas ** no escapan a una ley general de la naturaleza y, como todas las cosas materiales, envejecen. Las drogas, aún cuando se encuentren correctamente envasadas, pueden sufrir modificaciones físicas y químicas tales como cambios de forma cristalina, racemización, hidrólisis, descarboxilación, oxidación, reducción, etc. obedeciendo estas transformaciones a múltiples causas, como acción de la humedad, del calor, del oxígeno del aire, de la luz u otras radiaciones, de los microorganismos, etc.

Las preparaciones farmacéuticas, aún cuando hayan sido adecuadamente formuladas, elaboradas, envasadas y conservadas, al tratarse de sistemas más complejos sone en general menos estables que las drogas, por cuanto a los factores de deterioro señalados para éstas debemos agregar las interacciones con los demás componentes de la preparación y del envase, y por otra parte la lista de las modificaciones físicas se amplía y cobra especial importancia; aumento en el tiempo de disgregación de los comprimidos, separación de las emulsiones en fases, variación: en el punto de fusión de los supositorios, modificación del tamaño de partículas de las suspensiones, etc.

A estos factores de envejecimiento que podemos considerar intrínsecos, se agregan los extrínsecos, imputables no ya a las drogas o las preparaciones en sí, sino al productor, al mayorista, al farmacéutico de oficina o al consumidor.

Entre los factores extrínsecos encontramos formulaciones, métodos de elaboración y envases inadecuados desde el punto de vista de la estabilidad, y condiciones de conservación notablemente alejadas de las ideales o recomendadas, durante el transporte o mientras el medicamento se encuentra en poder del mayorista, del farmacéutico o del consumidor.

El problema de la inestabilidad de los medicamentos ha preocupado a los farmacéuticos desde que la farmacia existe, aunque los puntos de vista han sufrido cambios notables durante la última mitad de este siglo.

Ante la diversidad de factores que pueden incidir en el deterioro de los medicamentos, así como la variada naturaleza de las sustancias utilizadas en su preparación, es de esperar, y así ocurre que los períodos de vida útil de los medicamentos actuales abarquen

un amplio espectro que va desde un reducido número de productos que aún mantenidos en condiciones especiales sólo durarán algunos meses, hasta otro también reducido número de preparaciones muy estables, que sin mayores cuidados de conservación mantendrán sus propiedades durante muchos años.

Ante este hecho el productor de medicamentos se plantea los siguientes interrogantes.

1) En qué punto o zona del espectro de tiempos mencionado se encuentra la preparación que elabora o intenta elaborar, es decir cuál es su vida útil.

2) Cómo debe proceder para delimitar dentro de ese período su responsabilidad moral y legal en cuanto a la calidad del producto.

3) Cómo afectará a su negocio las medidas que tome como consecuencia de las respuestas que obtenga para las preguntas anteriores.

Quedan así planteados someramente los aspectos técnico, legal y económico el problema de la inestabilidad de las preparaciones farmacéuticas.

E L A S P E C T O T E C N I C O

Dado que la expresión "período de vida útil" que estamos utilizando resulta un tanto difusa, trataremos de definirla, teniendo en cuenta que cuanto más nos acerquemos a una definición acertada, con mayor precisión quedará planteado el problema. Será necesario para ello que consideremos previamente algunas características de los medicamentos cuyo mantenimiento, dentro de ciertos límites, durante el período de vida útil debe interesarnos.

Propiedades Físicas y Químicas. Durante el período de vida útil ciertas propiedades físicas y químicas de la preparación no debe exceder límites preestablecidos. Por ejemplo, y dependiendo en cada caso de la forma farmacéutica, el pH no será superior a A ni inferior a B, el tiempo de disgregación no sobrepasará los C minutos, la superficie específica de las partículas no será inferior a D metros cuadrados por gramo, el punto de fusión no será superior a E°C, la concentración de las muestras activas no será inferior a F % del valor declarado en el rótulo, etc.

Casi todos los estudios de estabilidad que se realizan actualmente tienden a resolver este tipo de problemas, con especial énfasis en lo que respecta a concentración de droga. Sin embargo debemos aún considerar otras características no menos importantes

Toxicidad. A los problemas generales de inocuidad de las preparaciones farmacéuticas se añade aquel derivado de considerar la eventual aparición de productos de degradación tóxicos. En el caso en que el mantenimiento de la concentración fuera en primera aproximación en 90 % ,debemos considerar la aparición de un 10 % de productos de degradación, cuya toxicidad debemos conocer. Los valores de las DL 50 de estos productos pueden ser tales que cuando la concentración de la droga llegue al 90 % del valor declarado, la preparación deba ser considerada tóxica. En este caso 10 % de degradación será un margen excesivo desde el punto de vista toxicológico, aún cuando pueda ser considerado como aceptable desde el punto de vista terapéutico.

Si bien existe una abundante bibliografía sobre efectos tóxicos de los productos de descomposición de las drogas, el panorama actual en lo referente a estudios sistemáticos de toxicidad versus estabilidad no parece ser muy alentador. En efecto, Dearbon al referirse al tema en la Conferencia de Wisconsin de 1969 nos advierte: "Numerosos autores se han ocupado del problema de la pérdida de actividades y han desarrollado elaborados métodos matemáticos para predecir fechas de vencimiento a partir de estudios acelerados de estabilidad. Por otra parte, aunque no pretendo haber cubierto exhaustivamente la literatura, no puedo citar ni un solo artículo informando sobre ensayos de toxicidad realizados con muestras que hayan sido objeto de estudios acelerados de estabilidad."

Eficacia Terapéutica. La experiencia ha demostrado que la eficacia terapéutica de un medicamento puede variar en función del tiempo. En algunos casos la variación puede correlacionarse a factores obvios, como por ejemplo la disminución de concentración de droga, pero en otros, la correlación con las propiedades físicas y químicas observadas durante los estudios de estabilidad no es tan aparente. En principio cualquier variación en la eficacia terapéutica de un medicamento producida durante su envejecimiento, debe poder correlacionarse a alguna o algunas de sus propiedades físicas o químicas. Ello implicaría, sin embargo, poseer conocimientos sobre el fármaco y el receptor mucho más acabados que los actuales. Por esta razón, cuando la correlación no sea evidente, la solución más adecuada, desde el punto de vista científico, parece ser la realización de estudios in vivo.

No obstante, teniendo en cuenta las dificultades técnicas y económicas involucradas en la ejecución de estos ensayos, se recurre a aproximaciones tales como el estudio de las causas que más frecuentemente influyen en la disminución de la actividad terapéutica. Ellas son, según Tingstad , aparte de la disminución de concentración de droga :

a) los cambios polimórficos en la estructura cristalina de las sustancias activas. b) el aumento de tamaño de las partículas, especial-

mente en el caso de las suspensiones y c) las interacciones físicas y químicas de los componentes de la preparación que conducen a una significativa disminución de la solubilidad y/o de la velocidad de disolución de la droga activa.

No debemos olvidar, sin embargo, que los estudios de estas variaciones constituyen aproximaciones y que, citando textualmente al mismo autor "...en último término sólo los ensayos in vivo pueden decirnos lo que deseamos saber".

Resumiendo cuanto hemos dicho hasta aquí sobre el planteo del problema técnico derivado de la inestabilidad de las preparaciones farmacéuticas, podemos decir que el mismo consiste en averiguar durante cuánto tiempo el medicamento conserva, dentro de ciertas especificaciones, su pureza, potencia, inocuidad y efectividad es decir, durante cuánto tiempo mantiene su aptitud para el uso, o más brevemente, durante cuánto tiempo mantiene su calidad.

Intento de Definiciones. La forma en que hemos planteado el problema técnico nos ayuda ahora a intentar definir la expresión "período de vida útil de un medicamento" como el lapso durante el cual la preparación, conservada en las condiciones indicadas en el rótulo, mantendrá su calidad.

Es evidente que la fecha de vencimiento de un lote determinado es aquella que indica la finalización de su período de vida útil, contando a partir de la fecha de elaboración. Tomando en cuenta el concepto de vida útil, llegamos a proponer la siguiente definición: la fecha de vencimiento de un medicamento es aquella hasta la cual el mismo conserva, dentro de ciertas especificaciones su inocuidad y su eficacia terapéutica, siempre que haya sido conservado en las condiciones indicadas en el rótulo.

Creemos que esta definición es más general que aquellas que como la de Bhate, o las sugeridas por la Farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional del mismo país sólo toman en cuenta una disminución de la concentración o potencia indicadas en el rótulo.

Metodología. Escapa a la índole del tema que estamos considerando describir los métodos que se aplican a los estudios de estabilidad de las preparaciones farmacéuticas, de modo que nos limitaremos a hacer algunas observaciones generales sobre los mismos.

En primer lugar volveremos a recordar que las experiencias realizadas sin tener en cuenta la toxicidad de los productos de degradación y la muy aproximada correlación entre propiedades físicas y químicas y eficacia terapéutica, conducirán a resultados que sólo podrán ser considerados como meras aproximaciones.

Los datos de la literatura acerca de la estabilidad de cada uno de los componentes de la formulación, así como de las

posibles interacciones entre ellos, constituyen sólo puntos de partida y bastarán por sí solos para dar por concluido el trabajo en esta etapa cuando aconsejen abandonar el proyecto o retirar el producto del mercado. Tal sería el caso, por ejemplo, de un producto que contenga disueltos ácidos ascórbico y sulfato ferroso. Si en cambio los datos de la literatura nos indican hallarnos en presencia de sustancias razonablemente estables, será aventurado todavía basarnos exclusivamente en ellos para extraer conclusiones sobre la estabilidad de la preparación. En rigor, los datos publicados sobre la estabilidad de formulaciones idénticas a la proyectada, tampoco podrán ser utilizados como argumentos definitivos para establecer fechas de vencimientos, cuando no se tenga la seguridad de que la calidad de las materias primas a utilizarse, los procesos de manufactura intentado, etc, reproduzcan exactamente las condiciones originales, así como cuando los mercados presenten diferencias de condiciones climáticas o de mecanismos de distribución y venta para los medicamentos.

La faz experimental de los estudios de estabilidad insume considerablemente tiempo y esfuerzos, razón por la cual debe ser cuidadosamente planeada antes de comenzar su realización. La decisión en la elección entre los métodos envejecimiento acelerado o natural no presenta mayores problemas cuando se conocen los inconvenientes y limitaciones de cada uno. En términos generales podemos decir que el método de envejecimiento natural es de aplicación más general puesto que permite estudiar tanto a las reacciones químicas más sencillas como aquellas transformaciones de las que desconocemos los factores que gobiernan su cinética. Un ejemplo, aunque no tomado de la farmacia, nos permite aclarar este punto. El carbono 14 se desintegra emitiendo un electrón nuclear y dando nitrógeno. La cinética de esta transformación es bien conocida pero ningún método, acelerado pudo haber servido a estudiar la "estabilidad del carbono 14" puesto que hasta el presente no conocemos ningún agente o factor (temperatura, presión, radiaciones, etc.) capaz de modificar la velocidad de la transformación. Por otra parte, el método de envejecimiento natural está sujeto de ciertos factores de incertidumbre, como el posible desencadenamiento, en las condiciones de (stress), de ciertas reacciones que no tendrían lugar en las condiciones normales, originando productos de degradación que catalicen otras transformaciones.

A las limitaciones del método de envejecimiento acelerado, Garret 7 opone las siguientes ventajas :

- a) su menor tiempo de realización.
- b) puede ser rápidamente probado en que forma las variaciones de lotes o componentes afectan la estabilidad.
- c) una serie de formulaciones puede ser rápidamente comparada para determinar cual es la mejor.

- d) Los métodos estadísticos son fácilmente aplicables y
e) la reducción de las variaciones en los resultados analíticos debidos a largos lapsos entre una determinación y otra.

A pesar de estas ventajas los datos predictivos de estabilidad que resulten de la aplicación del método de envejecimiento acelerado exigirán siempre la corroboración mediante estudios a largo plazo de envejecimiento natural, cuyos resultados serán de valor inapelable.

Cualquiera fuese el método elegido, natural o acelerado, especial atención merece la consideración de la especificidad de los métodos de valoración.

Debemos tener en cuenta que se queremos conocer en un momento dado la concentración de sustancias no degradada, tendremos que usar un método que correlacione en la forma más estrecha posible el parámetro observado con el número de moléculas intactas presentes. Si por ejemplo, valoramos el éster de un aminoalcohol con un ácido el parámetro observado, es decir el volumen de ácido consumido, se relaciona exclusivamente con la presencia de grupos amino y el método en consecuencia será incapaz de darnos cuenta de la extensión de la hidrólisis que pudo haber sufrido la función éster.

En otros casos, por supuesto, la inespecificidad no resulta tan evidente en particular cuando no se conoce el o los mecanismos de la degradación. Siempre que existan dudas sobre la especificidad del método de valoración deberá recurrirse al análisis de los productos de degradación. Así lo sostuvo Casola al expresar recientemente los puntos de vista de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos sobre esta cuestión.

Condiciones Ambientales de Conservación. Para finalizar con el aspecto técnico mencionaremos el problema de la relación entre fecha de vencimiento y condiciones ambientales de conservación de los medicamentos.

Es evidente que los datos de estabilidad obtenidos mediante estudios correctamente realizados permitirán establecer fechas de vencimiento ajustadas a la realidad cuando junto con ellas se indique en los rótulos las condiciones de conservación recomendadas para la preparación. Esta es una práctica ineludible en los casos de medicamentos de corta vida que deben ser mantenidos a baja temperatura, pero ¿qué ocurre cuando las condiciones de conservación no se especifican en el rótulo? El producto es entonces incapaz de regular esas condiciones desde el momento en que entrega el producto hasta aquel en el que es utilizado y, aún descartando la posibilidad de un tratamiento inadecuado del medicamento por parte del distribuidor y del farmacéutico de oficina, será entonces la fundamental importancia para el establecimiento de fecha de vencimiento, el conocimiento de las características climáticas del lugar al que se destina

el producto.

Dejamos aquí planteado el problema que fuera tratado en detalle por Levi y Benney en la Conferencia de Wisconsin de 1960. El Aspecto Legal. Según Dolique, en materia de derecho farmacéutico el legislador contemporáneo admite que no existen preparaciones farmacéuticas absolutamente estables. Así lo admite también la legislación argentina que exige al solicitarse el registro de un nuevo medicamento la declaración del período durante el cual la preparación mantiene su actividad terapéutica.

¿En qué casos, de acuerdo con la legislación deben indicarse las fechas de vencimiento de los medicamentos? Advertimos al respecto tres posiciones: 1) en algunos países, como en Francia desde la reforma de 1960, la ley exige la indicación de las fechas de vencimiento en todos los casos, salvo expresa autorización de la autoridad sanitaria para su omisión, 2) en otros el legislador ha dejado la decisión en manos de la autoridad sanitaria, que debe resolver cada caso particular.

Según un criterio muy difundido la indicación de una fecha de vencimiento es innecesaria cuando el período de vida útil de la preparación es mayor de cinco años. Su justificación se basa en la consideración de la periodicidad de renovación de las "stock", que indican un período normal de permanencia de los medicamentos en el mercado de uno a tres años, dato citado por Pradham y que consideramos se ajusta a la situación real en nuestro mercado. Un análisis detallado de este criterio pondría rápidamente en evidencia importantes objeciones, que han llevado a ciertos productores a la decisión de indicar fechas de vencimiento en todos sus productos, aún cuando no existan disposiciones legales que los obliguen a ello.

3) Una situación intermedia corresponde a aquellos casos en los que se legisla en general sobre determinados grupos de productos. En Canadá por ejemplo se requiere desde 1964 la indicación de fechas de vencimiento en el rótulo de todas las preparaciones vitamínicas.

En cuanto a la responsabilidad moral y legal frente al estado y al paciente, exista o no perjuicio a las personas, consideramos, de acuerdo con Viratelle y Dolique que mientras el medicamento no lleve en su rótulo la indicación de fecha de vencimiento, el productor es el responsable de la calidad del mismo durante todo el tiempo que el medicamento permanezca en la farmacia. Cuando exista indicación de una fecha de vencimiento, el productor es responsable sólo hasta ella y la responsabilidad se traslada al farmacéutico si el producto es vendido después de esa fecha.

Desde que la fecha de vencimiento constituye una garantía para el comprador sobre la calidad del medicamento, se considerará fraude por parte del productor, y sobre él recaerá la responsabilidad penal, si indica una fecha de vencimiento posterior a la correcta. Por otra parte, habrá fraude por parte del vendedor si entrega el producto después de la fecha de vencimiento, en especial si se vale para ello de maniobras tendientes a ocultarla. SIGUE EN LA PROXIMA REVISTA.-