

# LA FECHA DE VENCIMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS <sup>1</sup>

Dr. Alberto Lezerovich <sup>2</sup>

*Se plantea el problema de la inestabilidad de los productos farmacéuticos y se analizan sus aspectos técnico, jurídico y económico, que sirven de base para derivar conclusiones y recomendaciones respecto a la inocuidad y eficacia terapéutica de los medicamentos.*

## La inestabilidad de las drogas y de los medicamentos

Las drogas y las preparaciones farmacéuticas <sup>3</sup> no escapan a una ley general de la naturaleza y, como todas las cosas materiales, envejecen. Las drogas, aun 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 la acción de la humedad, calor, oxígeno del aire, luz u otras radiaciones, microorganismos, etc.

Las preparaciones farmacéuticas, aun habiendo sido formuladas, elaboradas, envasadas y conservadas adecuadamente, al tratarse de sistemas más complejos, son generalmente menos estables que las drogas. Además de los factores de deterioro ya mencionados, cabe agregar las interacciones con los demás componentes de la preparación y del envase. Por otra parte, la lista de las modificaciones físicas se amplía y cobra especial importancia; aumento en el tiempo de disgregación de los com-

primidos, 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 pueden considerarse 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 se encuentran formulaciones, métodos de elaboración y envases inadecuados desde el punto de vista de estabilidad, y, durante el transporte o mientras el medicamento se encuentra en poder del mayorista, del farmacéutico o del consumidor, las condiciones de conservación son notablemente alejadas de las ideales o recomendadas.

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 (1). 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, aun mantenidos en condiciones especiales, sólo durarán algunos

<sup>1</sup> Trabajo incluido en la Publicación Científica 225, de la OSP, págs. 65-71.

<sup>2</sup> Jefe, Departamento de Química, Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> En este trabajo, se usan las expresiones "preparación farmacéutica" y "medicamento" como sinónimos, y se hará referencia principalmente a las especialidades farmacéuticas, es decir, las preparaciones farmacéuticas industriales caracterizadas por un nombre comercial, producidas y envasadas antes de su prescripción.

meses, hasta otro número, también reducido, 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 las siguientes preguntas:

a) ¿En qué punto o zona del espectro del tiempo mencionado se encuentra la preparación que elabora o intenta elaborar, es decir, cuál es su vida útil?

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

c) ¿Cómo afectarán 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 del problema de la inestabilidad de las preparaciones farmacéuticas.

### El aspecto técnico

En vista de 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, el problema quedará planteado con mayor precisión. Para ello será necesario que consideremos primero 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 deben 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 cm<sup>2</sup> por gramo, el punto de

fusión no será superior a E°C, la concentración de las drogas 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, en especial en lo que respecta a concentración de la droga. Sin embargo, hay que considerar todavía otras características no menos importantes.

*Toxicidad.* Además de los problemas generales de inocuidad de las preparaciones farmacéuticas es necesario considerar la eventual aparición de productos de degradación tóxicos. En caso de que el mantenimiento de la concentración se fijara en una primera aproximación en 90%, deberá considerarse la aparición de un 10% de productos de degradación, cuya toxicidad es preciso conocer. Los valores de las DL<sub>50</sub> de estos productos pueden ser tales que cuando la concentración de la droga llegue al 90% del valor declarado, la preparación debe ser considerada tóxica. En este caso, un 10% de degradación será un margen excesivo desde el punto de vista toxicológico, aun cuando pueda considerarse como aceptable desde el punto de vista terapéutico.

Si bien existe una abundante bibliografía sobre los 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, Dearborn, al referirse al tema en la Conferencia de Wisconsin de 1969 (2), advierte: "Numerosos autores se han ocupado del problema de la pérdida de actividad y han desarrollado elaborados métodos matemáticos para predecir fechas de vencimiento a partir de estudios acelerados de estabilidad. Por otra parte, y 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 la disminución de concentración de la droga, 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. Sin embargo, esto implicaría poseer conocimientos mucho más completos sobre el fármaco y el receptor que los que se tiene actualmente. Por tal motivo, 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, ante las dificultades técnicas y económicas involucradas en la ejecución de estos ensayos, se recurre a aproximaciones tales como el estudio de las causas que influyen con más frecuencia en la disminución de la actividad terapéutica. Según Tingstad (3), estas son, sin contar la disminución de concentración de la droga, las siguientes: a) cambios polimórficos en la estructura cristalina de las sustancias activas; b) aumento de tamaño de las partículas, especialmente en el caso de las suspensiones, y c) interacciones físicas y químicas de los componentes de la preparación que conducen a una disminución significativa de la solubilidad 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” (3).

Para resumir lo antedicho sobre el planteamiento del problema técnico derivado de la inestabilidad de las preparaciones

farmacéuticas, se puede decir que 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.

*Intentos de definiciones.* La forma en que hemos presentado el problema técnico nos permite ahora 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 la que indica cuando finaliza su período de vida útil, contando a partir de la fecha de elaboración. Teniendo 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 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 (4) o las sugeridas por la Farmacopea de los EUA (5) y el Formulario Nacional del mismo país (6), sólo toman en cuenta una disminución de la concentración o potencia indicadas en el rótulo.

*Metodología.* Escapa a la índole de este tema 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, conviene recordar que las experiencias realizadas sin tener en cuenta la toxicidad de los productos de degradación y una correlación muy aproximada entre propiedades físicas y químicas y eficacia terapéutica, conducirán a resulta-

dos que sólo podrán considerarse 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 ácido ascórbico y sulfato ferroso. En cambio, si los datos de la literatura nos indican que nos encontramos en presencia de sustancias razonablemente estables, todavía será aventurado basarnos exclusivamente en ellos para obtener conclusiones sobre la estabilidad de la preparación. En efecto, los datos publicados sobre la estabilidad de formulaciones idénticas a la proyectada, tampoco servirán como argumentos definitivos para establecer fechas de vencimiento mientras no se tenga la seguridad de que la calidad de las materias primas a utilizarse, los procesos de manufactura intentados, etc., reproducirán exactamente las condiciones originales, lo mismo que cuando los mercados presenten diferencias de condiciones climáticas o de mecanismos de distribución y venta para los medicamentos.

La fase experimental de los estudios de estabilidad toma considerable tiempo y esfuerzos, razón por la cual debe ser cuidadosamente planeada antes de comenzarla. La decisión en cuanto a la selección entre los métodos de envejecimiento acelerado o natural no presenta mayores problemas cuando se conocen los inconvenientes y limitaciones de cada uno. En términos generales, se puede decir que el método de envejecimiento natural es de aplicación más general puesto que permite estudiar tanto las reacciones químicas más sencillas como las transformaciones acerca de las cuales 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 reacción es bien conocida, pero ningún método acelerado pudo haber ayudado a estudiar la "estabilidad" del carbono 14 puesto que hasta el presente no se conoce 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 exento 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.

Si bien hay limitaciones en el método de envejecimiento acelerado, Garrett (7) cita las siguientes ventajas: a) el tiempo de llevarse a cabo es menor; b) se puede probar rápidamente la forma en que las variaciones de lotes o componentes afectan la estabilidad; c) se puede comprobar rápidamente una serie de formulaciones para determinar la mejor; d) los métodos estadísticos se pueden aplicar fácilmente, y e) se reducen 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 siempre exigirán la corroboración mediante estudios a largo plazo de envejecimiento natural, cuyos resultados serán de valor inapelable.

Cualquiera que sea el método elegido, natural o acelerado, merece especial atención la consideración de la especificidad de los métodos de valoración. Hay que tener en cuenta que si se desea conocer en un momento determinado la concentración de sustancia no degradada, tendrá que utilizarse un método que correlacione en la forma más estrecha posible el parámetro

observado con el número de moléculas intactas presentes. Por ejemplo, si 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; por consiguiente, el método será incapaz de darnos cuenta de la extensión de la hidrólisis que pudo haber sufrido la función éster. Por supuesto, en otros casos, la inespecificidad no resulta tan evidente especialmente 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 (8) al expresar recientemente los puntos de vista de la Administración de Alimentos y Drogas (EUA) 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 al mismo tiempo se indiquen 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? En ese caso el productor no puede controlar las condiciones desde el momento en que entrega el producto hasta el momento en que se utiliza y, aun descartando la posibilidad de un tratamiento inadecuado del medicamento por parte del distribuidor y del farmacéutico de oficina, para el establecimiento de fechas de vencimiento, será de fundamental importancia conocer las características cli-

máticas del lugar al que se destina el producto.

Dejamos aquí planteado el problema que fuera tratado en detalle por Levi y Benney (9) en la Conferencia de Wisconsin de 1969.

#### **El aspecto legal**

Según Dolique (10), en materia de derecho farmacéutico el legislador contemporáneo admite que no existen preparaciones farmacéuticas absolutamente estables. Así lo entiende también la legislación argentina que, al presentarse la solicitud de registro de un nuevo medicamento, exige la declaración del período durante el cual la preparación mantiene su actividad terapéutica (11).

¿En qué casos, de acuerdo con la legislación, deben indicarse las fechas de vencimiento de los medicamentos? Al respecto advertimos que mientras 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 para su omisión de la autoridad de salud (12), en otros el legislador ha dejado la decisión en manos de la autoridad de salud, 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 existencias que indican un período normal de permanencia de los medicamentos en el mercado de uno a tres años. Este dato fue citado por Pradham (13) y consideramos que se ajusta a la situación real en nuestro mercado. Un análisis detallado de este criterio rápidamente pondría en evidencia importantes objeciones, que han llevado a ciertos productores a la decisión de indicar fechas de vencimiento en todos sus produc-

tos, aun cuando no existan disposiciones legales que los obliguen a ello.

Una situación intermedia corresponde a aquellos casos en los que se legisla en general sobre determinados grupos de productos. En el Canadá, por ejemplo, desde 1964 se requiere la indicación de fechas de vencimiento en el rótulo de todas las preparaciones vitamínicas (14).

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 (15) y Dolique (10) que mientras que 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 se indique una fecha de vencimiento, el productor será responsable sólo hasta la misma y la responsabilidad pasará al farmacéutico si el producto se vende después de esa fecha.

Puesto 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, especialmente si para ello se vale de maniobras tendientes a ocultarla.

### **El aspecto económico**

Una consecuencia directa de la indicación de una fecha de vencimiento es la pérdida del valor comercial del producto a partir de esa fecha. En el caso de los medicamentos es generalmente el productor quien absorbe esta pérdida, aceptando la devolución de los productos vencidos y acreditando al comprador el importe correspondiente o cambiándoselos por otros de reciente elaboración.

No analizaremos otros problemas económicos tal vez más importantes que el citado, como los que derivan de la decisión de indicar o no una fecha de vencimiento cuando el productor pueda optar por ello, ya que en ese análisis es preciso considerar factores propios de la política empresarial de cada productor respecto a ganancias, prestigio y calidad de los medicamentos elaborados.

### **Conclusiones**

1. En el futuro, los estudios de estabilidad de las preparaciones farmacéuticas prestarán una creciente atención a los problemas de las variaciones de inocuidad y de eficacia terapéutica.

2. La legislación sobre medicamentos tenderá a exigir la indicación de fechas de vencimiento en todos los productos.

3. Ciertos problemas económicos de los productores que surgen de la competencia desaparecerán cuando todas las preparaciones farmacéuticas lleven fechas de vencimiento.

### **Resumen**

Tanto las drogas como las preparaciones farmacéuticas están sujetas a la acción deletérea del tiempo y de la naturaleza, sobre todo las últimas. La inestabilidad de los medicamentos, que por tanto tiempo ha preocupado al productor y al farmacéutico, se examina a la luz de los aspectos técnico, jurídico y económico del problema.

Al considerar el aspecto técnico se define el "período de vida útil" del medicamento que se basa en la fecha de vencimiento hasta la cual el producto conserva su inocuidad y eficacia terapéutica, siempre que haya sido conservado en las condiciones indicadas en el rótulo. Para llegar a esta definición se considera tanto dicha eficacia terapéutica como las propiedades físicas y químicas, así como la toxicidad del producto. Otros elementos técnicos considerados son la meto-

dología en relación con los estudios de estabilidad y las condiciones ambientales de conservación.

En el aspecto jurídico se consideran diversos criterios sobre la fecha de caducidad de los medicamentos, que debe constar en el rótulo, y se establece la responsabilidad legal del productor y del distribuidor o vendedor. En cuanto al aspecto económico, se considera la pérdida del valor comercial del medicamento a partir de la fecha de vencimiento, pérdida que generalmente absorbe

el productor. También hay otros problemas económicos que dependen de la decisión de indicar o no la fecha de caducidad.

Se concluye que los futuros estudios de estabilidad de los medicamentos prestarán creciente atención a los problemas de variación de la inocuidad y eficacia terapéuticas de estos; asimismo las leyes exigirán la indicación de la fecha de vencimiento, lo que contribuirá a eliminar los problemas económicos cuando todas las preparaciones farmacéuticas llevan esa fecha. □

### REFERENCIAS

- (1) Guillot, M. "Stabilité et conservation des médicaments". *Farmaco (Prat)* XXIII:49, 1968.
- (2) Dearborn, Earl H. "The importance of pharmaceutical dating for drug safety". En *The Dating of Pharmaceuticals*, Proceedings of a Conference (12-15 de octubre de 1969). Universidad de Wisconsin, pág. 29, 1970.
- (3) Tingstad, James E. "Drug efficacy clinical and laboratory testing". *Ibid.*, pág. 34.
- (4) Bhate, D. S. "Expiry dates". En *Report of the Seminar on Quality Control of Drugs* (Bombay, India, 13-14 de enero de 1969). Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para el Asia Sudoriental, Nueva Delhi, diciembre de 1969.
- (5) *Farmacopea de los EUA* (XVIII), pág. 11.
- (6) *Formulario Nacional* (EUA), (XIII), pág. 14.
- (7) Garrett, Edward R. "Kinetic approaches and limitations". En *The Dating of Pharmaceuticals*, *op. cit.*, pág. 45.
- (8) Casola, Armand R. "FDA's views on manufacturing and quality control requirements for IND and NDA filing". Joint FDA-PMA Workshop, 10 June 1970. *The Gold Sheet* 4:2, 1970.
- (9) Levi, Ralph S. y Benney, Terry L. "Storage of laboratory samples and correlation with field conditions". En *The Dating of Pharmaceuticals*, *op. cit.*, pág. 58.
- (10) Dolique, R. "La péremption des préparations pharmaceutiques". Cercle Scientifique des Anciens Elèves de l'Institut A. Gilkinet, Liège. Conferencia del 23 de abril de 1964.
- (11) Argentina. Ley No. 16.463/64 y su Decreto Reglamentario No. 9763/64, Art. 27, inc. f.
- (12) Francia. Décret No. 60-326 du 5 avril 1960, Article R-5117.
- (13) Pradham, M. K. "Study of stability data". En *Report on the Seminar on Quality Control of Drugs*, *op. cit.*, 1969.
- (14) Canada. Food and Drugs Act and Regulations, Part D—Vitamins, D.02.016 (h), 6-18-64.
- (15) Viratelle, R. "Péremption des spécialités pharmaceutiques. I. Péremption et responsabilité". *Labo-Pharma*, junio de 1963, No. 112, pág. 22. "IV. De quelques problèmes de responsabilité". *Ibid.*, enero de 1964, No. 118, pág. 40.

### The expiration date of drugs (Summary)

Drugs, and in particular, pharmaceutical preparations, are subject to deleterious action of time and nature. The instability of drugs which has been a concern to manufacturer and pharmacist alike for many years, is examined from the technical, legal and economic viewpoints.

In considering the technical aspect, the definition of "period of useful life" of the drug is

based on the expiration date for the safety and therapeutic effectiveness of the product, assuming it has been kept under the conditions indicated on the label. In that definition therapeutic effectiveness as well as the physical and chemical properties and toxicity of the product are taken into account. Other technical considerations are the methods used in making the stability studies, and the environmental conditions under which the product is kept.

Various criteria are considered in the legal aspects of the expiration date of drugs, which should appear on the label; the legal responsibility of the manufacturer and distributor or seller is established. From the economic viewpoint, loss of the commercial value of the drug once the expiration date is reached is taken into account. This loss is generally absorbed by the manufacturer. The decision whether or

not to indicate the expiration date gives rise to other economic problems.

The author concludes that in future studies on the stability of drugs increasing attention will be given to the problems of variation in their safety and therapeutic effectiveness. The indication of the expiration date will also be required by law, which will help eliminate the economic problems.

#### Data de vencimento de medicamentos (*Resumo*)

Tanto as drogas como as fórmulas farmacêuticas estão sujeitas à ação destruidora do tempo e da natureza, sobretudo esta última. A instabilidade dos medicamentos, que por tanto tempo tem preocupado o fabricante e o farmacêutico, é aqui examinada sob os aspectos técnico, jurídico e econômico do problema.

Ao considerar-se o aspecto técnico, define-se o "período de vida útil" do medicamento, que é baseado na data de vencimento até a qual o produto conserva sua inocuidade e eficácia terapêutica, uma vez que tenha sido conservado nas condições indicadas no rótulo. Para chegar a essa definição considera-se a eficácia terapêutica, as propriedades físicas e químicas e a toxicidade do produto. Outros elementos técnicos considerados são a metodologia em relação aos estudos de estabilidade e as condições ambientais de conservação.

Sob o aspecto jurídico são considerados diversos critérios sobre a data de vencimento dos medicamentos, que deve constar no rótulo, e estabelece-se a responsabilidade legal do fabricante e do distribuidor ou vendedor. Quanto ao aspecto econômico, considera-se perdido o valor comercial do medicamento a partir da data de vencimento, cujo prejuízo em geral é absorvido pelo fabricante. Existem também outros problemas econômicos que dependem da decisão de indicar ou não a data de vencimento.

Conclui-se que os futuros estudos de estabilidade dos medicamentos prestarão crescente atenção aos problema de variação da inocuidade e eficácia terapêutica dos mesmos; como também as leis exigirão a indicação da data de vencimento, o que contribuirá para eliminar os problemas econômicos quando todas as preparações farmacêuticas levam essa data.

#### La date d'expiration des médicaments (*Résumé*)

Les médicaments et les produits pharmaceutiques sont exposés à l'action délétère du temps et des éléments, en particulier les produits pharmaceutiques. L'instabilité des médicaments qui a préoccupé depuis longtemps le producteur et le pharmacien, est examinée en fonction des aspects techniques, juridiques et économiques du problème.

Du point de vue technique, la "durée utile" du médicament est définie comme étant la date d'expiration jusqu'à laquelle le produit garde son innocuité et son efficacité thérapeutique, à condition qu'il ait été conservé dans les conditions indiquées sur l'étiquette. Pour arriver à cette définition il est tenu compte tant de l'efficacité thérapeutique que des propriétés physiques et chimiques, ainsi que de la toxicité du produit. Les autres aspects techniques examinés sont les méthodes relatives aux études de la stabilité et les conditions ambiantes de conservation.

En ce qui concerne l'aspect juridique, l'auteur examine divers critères qui régissent la date de caducité des médicaments et qui doivent figurer sur l'étiquette, et détermine la responsabilité légale du producteur et du dépositaire ou vendeur. Quant à l'aspect économique, il examine la perte de la valeur commerciale du médicament à partir de la date d'expiration, perte qui est généralement absorbée par le producteur. Il existe également d'autres problèmes économiques qui sont fonction de la décision d'indiquer ou non la date d'expiration.

L'auteur conclut que les études futures concernant la stabilité des médicaments prêteront une attention plus grande aux problèmes de la variation de l'innocuité et de l'efficacité thérapeutique de ceux-ci; en outre, les lois exigeront l'indication de la date d'expiration, aidant ainsi à éliminer les problèmes économiques lorsque toute les préparations pharmaceutiques porteront cette date.