

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА**  
на тему «Дослідження впливу умов зберігання на стабільність  
лікарських препаратів з використанням фармакопейних методів»

Виконала: здобувачка вищої освіти 6 курсу  
групи 881А

напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»  
спеціальності 226 «Фармація, промислова  
фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Пасіченко Анжеліка Сергіївна

Керівник: кандидат хімічних наук, доцентка  
Привалко Е.Г.

Рецензент: доктор фармацевтичних наук  
професор, Вельчинська О.В.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	5
1.1. Фізико-хімічні аналізи .....	6
1.2. Вплив факторів навколишнього середовища .....	9
1.3. Відділення від інших речовин .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 2
1.4. Дослідження взаємодії з упаковкою .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.5. Транспортування та умови доставки .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	22
2.1. Стабільність як фактор якості лікарських засобів .....	22
2.2. Фізичні та хімічні процеси, що відбуваються при зберіганні лікарських засобів.....	23
2.3. Вплив умов отримання та ступеня чистоти на стабільність лікарських засобів.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4. Умови зберігання і терміни придатності лікарських засобів .....	30
2.5. Зберігання ЛФ, які виготовляються в аптеках.....	30
2.6. Вплив хімічного складу пакувального матеріалу на стабільність ЛЗ ..	31
2.7. Випробування стабільності бі встановлення термінів придатності лікарських засобів .....	32
3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ .....	36
3.1. Термін придатності .....	36
3.2. Методи прискореного визначення стабільності лікарських засобів .....	41
3.2. Шляхи підвищення стабільності лікарських засобів .....	42
ВИСНОВКИ .....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	46

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Вплив умов зберігання на стабільність лікарських препаратів має велике значення в фармацевтичних науках. Тема стає дедалі актуальнішою, оскільки правильні умови зберігання гарантують безпеку та ефективність медикаментів. Деградація активних компонентів може вплинути на якість лікування та стати причиною фінансових витрат на нові препарати. Законодавство вимагає дотримання виробниками умов зберігання, а невідповідність може призвести до правопорушень. З розвитком технологій виникають нові можливості для забезпечення стабільності медикаментів. Дослідження в цій області допомагає покращити якість препаратів та зберегти їх конкурентоспроможність на ринку, що має важливе значення для охорони здоров'я.

**Мета дослідження:** вплив умов зберігання на стабільність лікарських препаратів в забезпеченні безпеки, ефективності та якості медикаментів.

**Предмет дослідження:** вивчення впливу умов зберігання на якість та стабільність лікарських препаратів.

**Методи дослідження:** фізико-хімічні аналізи, вимірювання температури та вологості, спектроскопія, хроматографія, термічний аналіз, та дослідження взаємодії з упаковкою.

**Практичне значення отриманих результатів.** Дослідження впливу умов зберігання на стабільність лікарських препаратів має практичне значення у забезпеченні ефективності лікування та безпеки пацієнтів. Оптимізація умов зберігання допомагає зменшити витрати на лікування, відповідати стандартам якості та підтримувати конкурентоспроможність лікарських засобів на ринку. Крім того, ці дослідження сприяють розвитку нових технологій, що впливає на загальну ефективність системи охорони здоров'я та якість медичних продуктів.

**Наукова новизна.** Наукова новизна такої роботи полягає у вивченні і впорядкуванні факторів, які впливають на стабільність лікарських препаратів

при різних умовах зберігання, враховуючи сучасні методи дослідження та технології. Результати таких досліджень можуть розширити наше розуміння оптимальних умов зберігання, що важливо для підвищення якості та ефективності фармацевтичних продуктів. Крім того, врахування новітніх наукових методів та технологій може сприяти розробці і впровадженню нових стандартів у галузі зберігання лікарських засобів.

## 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Актуальність дослідження впливу умов зберігання на стабільність лікарських препаратів з використанням фармакопейних методів обумовлена декількома аспектами:

**Безпека та ефективність лікарських засобів:** Умови зберігання можуть впливати на стабільність активних компонентів препарату, що може в свою чергу впливати на ефективність та безпеку лікування.

**Витрати та економічна ефективність:** Некоректне зберігання лікарських засобів може призвести до їхньої деградації та, як наслідок, до втрати якості препарату. Це може призвести до фінансових витрат на повторне придбання препарату та негативно вплинути на економічну сторону лікування.

**Законодавчий аспект:** В багатьох країнах законодавство вимагає від виробників та постачальників дотримання конкретних умов зберігання лікарських засобів. Невідповідність цим вимогам може призвести до правопорушення та відповідальності.

**Розвиток технологій:** З вдосконаленням технологій зберігання та транспортування медикаментів з'являються нові можливості для забезпечення стабільності препаратів.

**Патенти та конкурентоспроможність:** Для виробників лікарських засобів важливо зберігати стабільність своїх продуктів, особливо, якщо це визначено патентом. Це дозволяє забезпечити конкурентоспроможність на ринку.

Результати цих досліджень допомагають:

- **Забезпечити ефективне лікування:** Розуміння впливу умов зберігання дозволяє розробляти оптимальні умови для збереження активних компонентів лікарських засобів, забезпечуючи їхню ефективність під час застосування.
- **Зменшити витрати на лікування:** Вивчення оптимальних умов зберігання допомагає уникнути втрати якості лікарських препаратів, що може зменшити потребу у повторних придбаннях та економити кошти

пацієнтів і системи охорони здоров'я.

- **Забезпечити відповідність стандартам:** Дослідження гарантують, що лікарські засоби відповідають вимогам законодавства та фармацевтичним стандартам, забезпечуючи їхню безпеку та якість.
- **Підтримувати конкурентоспроможність продуктів:** Оптимізація умов зберігання допомагає виробникам підтримувати стабільність своїх продуктів на ринку, що є важливим для успішної конкуренції.
- **Розвивати нові технології:** Дослідження сприяють розробці та впровадженню нових технологій зберігання та транспортування, що може покращити якість та ефективність лікарських препаратів.

Всі ці аспекти в сукупності допомагають створити більш ефективну та економічно вигідну систему лікування, що виходить за межі окремих пацієнтів і має важливе значення для глобального здоров'я та медичної промисловості.

### **1.1. Фізико-хімічні аналізи**

Фізико-хімічні аналізи, що використовуються в дослідженнях впливу умов зберігання на стабільність лікарських препаратів, включають ретельний ряд методів, орієнтованих на виявлення фізичних та хімічних змін, що можуть відбуватися під час тривалого зберігання медикаментів. Детальний розгляд цих методів розкриває наступні аспекти:

UV-видима спектроскопія є методом, який вимірює взаємодію світла з речовиною. За допомогою цього методу можна визначити абсорбційні характеристики розчинів та твердих речовин у видимому та ультрафіолетовому діапазонах. Зміни в абсорбційних спектрах можуть бути індикаторами фотохімічних реакцій, розкладу чи змін концентрацій активних компонентів препарату під впливом різних умов зберігання.

**Переваги:** Швидка та неінвазивна, дозволяє визначити концентрацію та зміни в абсорбційних спектрах.

Недоліки: Залежність від розчинників, обмеження у визначенні слабо абсорбуючих сполук.

ІЧ-спектроскопія базується на вивченні інфрачервоного випромінювання, яке поглинають молекули речовин. Цей метод дозволяє аналізувати коливання молекулярних груп та визначати хімічні зміни в складі препарату, такі як зміни в зв'язках або структурі молекул.

Переваги: Висока чутливість до хімічних змін, можливість визначення функціональних груп.

Недоліки: Залежність від умов спостереження, обмеженість в розділенні близькорозташованих піків.

Високоєфективна рідинна хроматографія та газова хроматографія є методами розділення та кількісного визначення окремих компонентів препаратів. HPLC використовує рідинний розчин для подачі проби через стовпчасту колону, тоді як GC використовує газову фазу для розділення компонентів. Ці методи дозволяють визначити чистоту та концентрацію речовин у препараті, виявляючи можливі деградаційні продукти чи інші хімічні зміни.

Переваги: Висока роздільна здатність, кількісне визначення окремих компонентів.

Недоліки: Складність налаштування, обмеженість у визначенні неполярних або термолабільних сполук.

Диференційна скануюча калориметрія та термогравіметрія є термічними методами аналізу.

Переваги: Визначення термічних властивостей та фазових переходів.

Недоліки: Залежність від швидкості нагрівання, обмеження в розділенні подій при перекритті температур.

Диференційна скануюча калориметрія вимірює тепловий потік або тепловий обмін під час нагрівання чи охолодження препарату, що дозволяє визначити термічні властивості та фазові переходи.

Термогравіметрія визначає зміни в масі під час підвищення температури, що може вказувати на термічний розклад або випаровування компонентів.

Ці методи надають деталізовану картину змін в структурі, чистоті, стабільності та концентрації речовин у лікарських засобах під час зберігання. Використання цих аналітичних інструментів в дослідженнях стабільності лікарських засобів є важливим для розуміння механізмів взаємодії між компонентами препарату та зовнішніми умовами, сприяючи раціональному підходу до забезпечення стабільності та якості медикаментів.

Загальні недоліки:

Вартість обладнання: Більшість аналітичного обладнання для цих методів може бути високою вартістю, що обмежує їхнє застосування, особливо для менших лабораторій чи дослідницьких груп.

Специфічність методу: Кожен метод має свої обмеження в специфічності, що може призводити до необхідності використання декількох методів для повного аналізу проби.

Складність обробки даних: Отримані дані вимагають великого обсягу обробки, аналізу та інтерпретації, що може бути складним завданням, особливо для складних проб або великої кількості даних.

Вимоги до умов вимірювань: Деякі методи можуть бути чутливими до умов експлуатації, таких як вологість, температура, що може впливати на точність та відтворюваність результатів.

Хоча ці методи дозволяють вивчати фізико-хімічні характеристики препаратів, їхня ефективність залежить від правильного вибору та налаштування методу відповідно до конкретних потреб дослідження.



## **1.2. Вплив факторів навколишнього середовища**

Забезпечення оптимальних умов зберігання є важливим аспектом для збереження стабільності та ефективності лікарських препаратів. Фактори навколишнього середовища, такі як температура, вологість та світло, можуть суттєво впливати на якість та безпеку цих медикаментів.

Систематичне вимірювання температури важливо для уникнення небажаних змін у хімічній структурі лікарських засобів. Висока температура може призводити до розкладу активних речовин, знижуючи їхню ефективність. З іншого боку, низькі температури можуть впливати на стабільність формули препарату.

Вимірювання вологості є не менш важливим етапом у збереженні лікарських препаратів. Збільшення вологості може спричинити утворення осаду, зміну фізичних властивостей та погіршення якості препарату. З іншого боку, недостатня вологість може впливати на структуру та стабільність препаратів.

Врахування впливу світла на лікарські засоби є ключовим аспектом. Ультрафіолетове випромінювання може спричинити фотодеградацію препаратів, особливо у випадку чутливих до світла речовин. Захист від світла є необхідним для забезпечення довготривалої стабільності ліків.

При довготривалому зберіганні певні препарати можуть бути чутливими до кисню, що може спричинити окислення та зміну їхньої хімічної структури. Заходи для запобігання доступу кисню можуть бути важливими для збереження стабільності препаратів.

Загальною метою систематичного вимірювання температури, вологості та контролю над впливом світла та кисню є підтримання оптимальних умов зберігання. Це необхідно для забезпечення ефективності, безпеки та довготривалої стабільності лікарських препаратів, що є критичним для здоров'я пацієнтів.

Систематичне вимірювання температури, вологості, світла та кисню в умовах зберігання лікарських препаратів є ключовим етапом у забезпеченні їхньої стабільності та ефективності. Це фіксується та контролюється за допомогою різноманітних методів та технологій:

**Моніторинг систем.** Встановлення автоматизованих систем моніторингу, які реєструють температуру та вологість в режимі реального часу. Сучасні системи можуть надсилати сповіщення у разі відхилень від встановлених параметрів.

**Датчики та зонди.** Використання точних температурних та вологостійких датчиків та зондів, які розташовані в ключових точках зберігання. Ці пристрої надають точні дані та дозволяють вчасно виявляти будь-які зміни.

**Метеостанції.** Застосування метеостанцій для моніторингу зовнішніх умов, таких як температура, вологість та світло. Це може допомагати у визначенні можливих впливів змін у зовнішньому середовищі.

**Електронні контрольні системи.** Використання електронних систем контролю, які автоматично реєструють та аналізують дані про умови зберігання. Це дозволяє оперативно реагувати на будь-які відхилення та уникати можливих проблем.

**Відеоспостереження.** Встановлення систем відеоспостереження для візуального моніторингу умов зберігання та виявлення непередбачених ситуацій, таких як надмірне освітлення чи проникнення кисню.

**Бар'єрна упаковка.** Використання спеціальних бар'єрних матеріалів у фасуванні для захисту від впливу кисню. Це може включати фольгу чи інші матеріали, що не пропускають кисень.

**Аудиторські перевірки.** Проведення регулярних аудиторських перевірок систем зберігання для підтвердження дотримання встановлених умов та ідентифікації можливих вдосконалень.

Цей комплексний підхід дозволяє фіксувати та контролювати різні параметри навколишнього середовища, щоб забезпечити оптимальні умови зберігання лікарських препаратів і підтримувати їхню стабільність.

Задля більш детального розуміння, в якій мірі вимірюються температура, вологість, світло та кисень у забезпеченні стабільності лікарських препаратів, розглянемо методи вимірювання кожного з цих параметрів:

Вимірювання температури:

- *Термометри:* використовуються традиційні термометри або безконтактні інфрачервоні термометри для точного вимірювання температури в зоні зберігання.
- *Термоелементи та термістори:* вбудовані в системи моніторингу, ці пристрої забезпечують постійне вимірювання та передачу даних.

Вимірювання вологості:

- *Гігрометри:* традиційні гігрометри або електронні вимірювачі вологості встановлюються в зоні зберігання для постійного моніторингу.
- *Хімічні датчики вологості:* зміна кольору або структури хімічних датчиків вказує на рівень вологості.

Вимірювання світла:

- *Фотодетектори:* Спеціальні фотодетектори визначають інтенсивність світла в приміщенні або в зоні зберігання.
- *Спектрофотометри:* Використовуються для вимірювання конкретних діапазонів світла, що може бути важливим для деяких світлочутливих речовин.

Вимірювання кисню:

- *Датчики кисню:* електрохімічні датчики чутливі до концентрації кисню та можуть використовуватися для вимірювання рівня кисню в зоні зберігання.
- *Кисневі монітори:* прилади, що автоматично моніторять концентрацію кисню та видають сповіщення у разі відхилень.

Комбінація цих методів забезпечує комплексне вимірювання та контроль параметрів навколишнього середовища. Важливо підкреслити, що застосування сучасних систем моніторингу дозволяє автоматизувати збір даних, а також сповіщати про будь-які відхилення в реальному часі. Це дозволяє оперативно реагувати та уникати потенційних проблем у зберіганні лікарських препаратів.

### **1.3. Відділення від інших речовин**

Зберігання лікарських препаратів окремо від інших речовин – це важливий аспект забезпечення їхньої стабільності та ефективності. Існує кілька основних методів контролю, які можуть допомогти уникнути хімічної взаємодії та забезпечити правильне зберігання лікарських засобів:

- *Роздільне зберігання відповідно до класів речовин.* Розміщення лікарських препаратів в окремих контейнерах або зонах від інших речовин.

Переваги: Забезпечує фізичне відокремлення різних класів речовин, що може зменшити ризик взаємодії.

Недоліки: Вимагає значних зусиль у організації зберігання та контролю, особливо в аптеках чи лабораторіях з великим асортиментом препаратів.

- *Електронні системи контролю за інвентарем.* Використання комп'ютеризованих систем для ведення обліку та контролю за медикаментами.
- Переваги: Забезпечує автоматизований моніторинг та може виявляти випадки неправильного зберігання.
- Недоліки: Високі витрати на впровадження та обслуговування систем.
- *Строки придатності та відповідність умовам зберігання.* Визначення строків придатності для кожного препарату та вказання умов його зберігання.

Переваги: Дозволяє вчасно виявляти препарати, які втратили ефективність, або ті, які були неправильно збережені.

Недоліки: Вимагає постійного оновлення інформації та вивчення нових даних щодо стабільності препаратів.

- *Контроль температури та вологості.* Зберігання препаратів у спеціальних умовах температури та вологості.

Переваги: Зменшує ризик хімічної деградації препаратів, особливо для тих, які чутливі до температурних змін.

Недоліки: Потребує постійного моніторингу та обслуговування спеціального обладнання.

- *Освітня робота з персоналом.* Проведення навчань для персоналу щодо правильного зберігання препаратів та уникання хімічної взаємодії.

Переваги: Забезпечує відповідальність та усвідомлення проблеми серед персоналу.

Недоліки: Вимагає постійного оновлення інформації та контролю навчання.

Важливо враховувати специфіку кожного препарату та його чутливість до зовнішніх факторів при виборі методів контролю та зберігання. Комбінація кількох підходів може бути найбільш ефективною для забезпечення безпеки та ефективності лікарських препаратів.

Для забезпечення правильного зберігання лікарських препаратів і уникнення їхньої хімічної взаємодії можуть використовуватися різноманітні прилади та обладнання. Ось деякі з них:

- Термостати та Холодильники. Забезпечують стабільну температуру для зберігання препаратів, особливо тих, які чутливі до температурних змін.  
Функції: Регулювання температури, вологості та інших умов зберігання.
- Спеціалізовані контейнери для препаратів. Фізичне відокремлення лікарських препаратів від інших речовин.  
Функції: Запобігання перехресній забрудненості та хімічній взаємодії.

- Термоелементи та датчики температури. Моніторинг та реєстрація температурних умов зберігання.

Функції: Спостереження за температурою та вчасне виявлення відхилень.

- Системи вентиляції. Забезпечення належної вентиляції для приміщень з лікарськими препаратами.

Функції: Регулювання обміну повітря та вологості.

- Електронні системи інвентаризації. Комп'ютеризований облік та моніторинг за лікарськими препаратами.

Функції: Ведення бази даних, виявлення прострочених препаратів та автоматизований контроль за запасами.

- Хімічні індикатори та датчики. Виявлення змін в хімічних властивостях препаратів.

Функції: Попередження про можливість хімічної деградації або взаємодії.

- Упаковка з бар'єрними властивостями. Захист від світла, вологи та інших факторів, що можуть впливати на стабільність препарату.

Функції: Зменшення зовнішнього впливу на лікарські засоби.

Ці прилади і обладнання допомагають не лише забезпечити належні умови зберігання лікарських препаратів, але й вчасно виявляти будь-які відхилення чи проблеми, що можуть виникнути під час зберігання, забезпечуючи тим самим безпеку та ефективність лікарських засобів.

#### **1.4. Дослідження взаємодії з упаковкою**

Вибір матеріалів упаковки є ключовим аспектом у забезпеченні стабільності та ефективності лікарських засобів. Це важливе рішення, оскільки деякі хімічні сполуки, що входять до складу препарату, можуть взаємодіяти з матеріалами упаковки, викликаючи небажані хімічні та фізичні зміни.

Одним з ключових аспектів є вибір матеріалів, які не взаємодіють із складниками лікарського засобу. Такі взаємодії можуть призводити до розкладання або зміни властивостей лікарських речовин, що, в свою чергу, може впливати на ефективність та безпеку препарату.

Деякі речовини можуть бути чутливими до впливу світла, вологості, температури та інших факторів. Тому, вибираючи матеріали для упаковки, важливо враховувати умови зберігання та транспортування лікарських засобів. Упаковка повинна надійно захищати вміст від негативного впливу зовнішнього середовища.

Пластик, скло, алюміній та інші матеріали мають різні хімічні властивості. Вибір матеріалу залежить від характеристик конкретного лікарського препарату. Наприклад, деякі речовини можуть взаємодіяти з певними видами пластику, спричиняючи розкладання матеріалу та зміну якості лікарського засобу.

Урахування цих факторів під час вибору матеріалів упаковки дозволяє максимально зберегти стабільність та ефективність лікарських засобів протягом їхнього терміну придатності.

Існує різноманітні види упаковок, які використовуються в фармацевтичній індустрії для різних типів лікарських засобів. Ось деякі з них:

Блістерна упаковка: Цей тип упаковки складається з пластикової або алюмінієвої тарілки з виїмками для окремих доз ліків. Блістери широко використовуються для таблеток та капсул і дозволяють легко дозувати та зберігати препарати.

Пляшки та контейнери: Вони можуть бути виготовлені з пластику або скла і використовуються для рідких лікарських форм, таких як сиропи, краплі або спреї.

Картонні коробки: Використовуються для упаковки флаконів, банок або інших контейнерів з ліками. Картон забезпечує додатковий захист від зовнішніх факторів і має місце для вмісту інструкцій та інформації для пацієнтів.

Ампули: Скляні або пластикові ампули використовуються для ін'єкційних розчинів та ін'єкційних порошків. Вони забезпечують стерильність та точність дозування.

Туби та тубики: Виготовлені з алюмінію або пластику, вони застосовуються для кремів, гелів, мазей та інших зовнішніх засобів.

Пакети для порційного дозування: Ці пакети можуть містити порції порошків, гранул або рідких форм для одноразового використання.

Шприци та картриджі: Використовуються для ін'єкційних форм лікарських засобів, забезпечуючи точність дозування та легкість введення.

Тара для порошків: Для порошкових лікарських форм використовують банки або контейнери, які дозволяють легко вимірювати та розчиняти порції перед використанням.

Вибір конкретного типу упаковки залежить від фізичних властивостей лікарського засобу, його форми, умов зберігання та використання, а також вимог щодо безпеки та стерильності. Комбінація різних видів упаковок може бути використана для комплексного захисту та зручності використання лікарських засобів.

Використання різних видів упаковок має свої переваги та недоліки, які можуть залежати від конкретних потреб і характеристик лікарських засобів.



Ось деякі загальні переваги та недоліки різних видів упаковок:

### **Блістерна упаковка:**

Переваги:

- Захищає від впливу світла, вологості та кисню.
- Дозволяє точно дозувати та взяти необхідну кількість препарату.
- Зручна для переносу та зберігання.

Недоліки:

- Може бути менш зручною для пацієнтів з обмеженими можливостями відкривання упаковки.
- Генерує більше відходів, що може бути проблемою з точки зору екології.

### **Пляшки та контейнери:**

Переваги:

- Зручні для рідких форм лікарських засобів.
- Дозволяють легко дозувати та використовувати продукт.

Недоліки:

- Можливий вплив світла та повітря, що може призводити до погіршення стабільності деяких препаратів.
- Залежно від матеріалу, можуть не забезпечувати повну бар'єрну захист.

### **Картонні коробки:**

Переваги:

- Надають додатковий захист від світла та фізичних пошкоджень.
- Мають місце для інструкцій та інформації для пацієнтів.

Недоліки:

- Можуть бути зайвими для деяких типів лікарських засобів.
- Збільшують обсяг упаковки та вагу, що може підвищити вартість транспортування.

### **Ампули:**

#### Переваги:

- Забезпечують стерильність та точність дозування.
- Ідеально підходять для ін'єкційних розчинів.

#### Недоліки:

- Вимагають спеціальних навичок для відкривання та введення лікарського засобу.
- Можуть бути більш складними для зберігання після відкриття.

### **Туби та тубики:**

#### Переваги:

- Зручні для зовнішнього застосування (креми, гелі, мазі).
- Легко вимірювати та витискати продукт.

#### Недоліки:

- Залежно від матеріалу, можуть не забезпечувати повну бар'єрну захист.
- Можуть бути складними для використання до кінця, особливо для товстих або в'язких продуктів.

### **Пакети для порційного дозу:**

#### Переваги:

- Забезпечують одноразове використання та зручність в дорозі.
- Мінімізують ризик забруднення та втрати ефективності.

#### Недоліки:

- Можуть бути менш практичними для продуктів, які вимагають більших обсягів.
- Кожен тип упаковки має свої унікальні характеристики, які важливо враховувати при виборі, забезпечуючи оптимальний баланс між захистом продукту та зручністю використання для пацієнтів.

## **1.5. Транспортування та умови доставки**

Умови транспортування можуть також впливати на стабільність препаратів. Забезпечення оптимальних умов під час транспортування, таких як температура та захист від ультрафіолетового випромінювання, є критичними для збереження якості лікарських засобів.

Нижче подано детальний огляд тих аспектів транспортування, які впливають на стабільність препаратів:

#### **Температурні умови:**

- **Контроль температури:** Багато лікарських засобів дуже чутливі до температурних змін. Екстремальні температури, як надто високі або низькі, можуть впливати на хімічну стабільність та активність препаратів. Деякі ліки потребують зберігання в холодильнику, тому транспортування повинно забезпечувати відповідні умови.
- **Ізотермічні контейнери:** Використання ізотермічних контейнерів дозволяє підтримувати сталу температуру протягом транспортування, що особливо важливо для ліків, чутливих до тепла чи холоду.

#### **Захист від ультрафіолетового (УФ) випромінювання:**

- **Упаковка:** Деякі ліки можуть бути чутливими до ультрафіолетового випромінювання, яке може призводити до розкладання або зміни їх хімічної структури. Упаковка, яка фільтрує УФ-випромінювання, може бути використана для зменшення цього впливу.

#### **Вологозахист:**

- **Герметичність:** Лікарські засоби, особливо ті, що перебувають у формі таблеток або капсул, можуть бути чутливими до вологості. Герметичні контейнери чи упаковка допомагають уникнути вологовмісту, який може впливати на структуру та стабільність ліків.

#### **Захист від фізичних пошкоджень:**

- Ампули та блістери: Деякі ліки, зокрема ін'єкційні форми, можуть бути уражені фізичними пошкодженнями. Використання ампул або блістерів забезпечує додатковий захист від ударів чи тиску.

#### **Терміни та умови доставки:**

- Швидкість доставки: Швидка доставка може бути важливою для лікарських засобів, чутливих до температурних коливань. Швидка доставка може зменшити час, протягом якого ліки перебувають у невідповідних умовах.

#### **Моніторинг умов транспортування:**

- Датчики та моніторинг: Використання технологій моніторингу, таких як датчики температури, вологості та руху, дозволяє в реальному часі визначати умови транспортування та реагувати на будь-які відхилення.
- Забезпечення оптимальних умов транспортування важливо для того, щоб уникнути погіршення стабільності та ефективності лікарських засобів під час транспортування від виробника до кінцевого користувача. Особливо це стосується препаратів, чутливих до температурних, світлових та вологовмісних умов.

Транспортування лікарських засобів - це складний процес, який включає в себе кілька етапів та вимагає дотримання ряду вимог для забезпечення збереження якості та ефективності препаратів. Основні аспекти транспортування та способи контролю включають:

*Упаковка.* Лікарські засоби, особливо ті, які чутливі до температурних змін, повинні бути упаковані відповідно до їх термінових вимог. Для деяких препаратів використовують ізотермічні контейнери для збереження сталої температури. Упаковка повинна також захищати ліки від ультрафіолетового випромінювання, що може впливати на стабільність деяких препаратів. Герметичність упаковки допомагає уникнути вологовмісту, що може впливати на структуру та стабільність ліків.

*Моніторинг температури.* Важливо встановити та підтримувати оптимальні температурні умови для лікарських засобів під час транспортування. Використання датчиків температури та ізотермічних систем дозволяє контролювати цей параметр.

*Вологозахист.* Використання силікагелю та інших абсорбентів: Додавання силікагелю або інших абсорбентів до упаковки може допомогти вбирати вологу та підтримувати низький рівень вологості.

*Захист від ударів.* Засоби транспортування повинні бути спроектовані так, щоб захищати ліки від фізичних пошкоджень. Використання ампул, блістерів чи стійких контейнерів може зменшити ризик ударів.

*Моніторинг та трекінг.* Використання датчиків та моніторингових систем: Датчики температури, вологості та руху можуть бути встановлені для моніторингу умов транспортування в реальному часі. Це дозволяє операторам вчасно виявляти будь-які відхилення від норми.

*Терміни доставки.* Для деяких ліків швидкість доставки може бути критичною. Швидка доставка допомагає зменшити час, протягом якого препарати перебувають у невідповідних умовах.

*Підготовка персоналу.* Персонал, що відповідає за транспортування лікарських засобів, повинен бути навчений правильним методам упаковки, завантаження та розвантаження, а також контролю умов транспортування.

Всі ці елементи дозволяють створити систему транспортування, яка забезпечує найвищу стабільність та ефективність лікарських засобів під час їх переміщення від виробника до кінцевого користувача.

## **2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА**

### **2.1. Стабільність як фактор якості лікарських засобів**

Стабільність (стійкість) лікарських засобів (ЛЗ) тісно пов'язана з їхньою якістю. Дослідження стабільності ЛЗ в залежності від різних факторів та встановлення термінів придатності є однією з найважливіших проблем, яку вирішують фахівці різних галузей фармації, включаючи фармацевтичну хімію.

Критерієм стабільності є збереження якості ЛЗ. Зниження кількісного вмісту фармакологічно активної речовини підтверджує його нестабільність, що характеризується константою швидкості розкладання ЛЗ. Зменшення кількісного вмісту не повинно супроводжуватися утворенням токсичних продуктів або зміною фізико-хімічних властивостей ЛЗ. Зазвичай зменшення кількості ЛЗ на 10% не повинно відбуватися протягом 3-4 років у готових лікарських формах і протягом 3 місяців у ЛЗ, приготованих в умовах аптеки.

Термін придатності лікарських засобів визначає період, протягом якого вони повинні повністю зберігати свою терапевтичну активність, нешкідливість і відповідати вимогам фармакопеї або стандартам, за якими вони були випущені і зберігалися. Після закінчення терміну придатності ЛЗ не можна використовувати без переконтролю якості і відповідної зміни встановленого терміну придатності. Існує взаємозв'язок між терміном придатності, що має тимчасовий характер, і поняттям "стабільність", що визначає якість ЛЗ (його стійкість).

Розкладання ЛЗ можна встановити за зовнішнім виглядом, але утворення продуктів розкладання не завжди супроводжується помітним зниженням фармакологічної активності. Зменшення кількості ЛЗ повинно враховувати також наявність токсичних або інших небажаних продуктів розкладання. Контроль наявності таких домішок ретельно регламентований нормативною документацією.

Стабільність є однією з ключових характеристик лікарських засобів. Підвищення стабільності досягається завдяки вивченню механізмів хімічних процесів при зберіганні ЛЗ і розробці методів їхнього уповільнення. Результати досліджень повинні бути враховані при розробці технології виготовлення ЛЗ та створенні нормативних документів.

## **2.2. Фізичні та хімічні процеси, що відбуваються при зберіганні лікарських засобів**

У процесі зберігання лікарських засобів (ЛЗ) можуть відбуватися різноманітні процеси, які можуть впливати на їхній хімічний склад або фізичні властивості, такі як утворення осаду, зміна забарвлення або агрегатного стану. Ці зміни можуть призводити до втрати фармакологічної активності або утворення домішок, що впливають на спрямованість фармакологічної дії.

Фізичні фактори, такі як температура, світло і вологість, відіграють ключову роль у стабільності лікарських засобів. Особливо важливий є температурний режим, оскільки з підвищенням температури значно зростає швидкість хімічних реакцій. Необхідно встановлювати оптимальні температурні умови для зберігання конкретних лікарських засобів.

Зниження температури також може впливати на стабільність ЛЗ. Деякі розчини можуть залишатися стабільними при низьких температурах, тоді як інші можуть розкладатися або втрачати свої властивості.

Світло може прискорювати розкладання лікарських засобів, особливо в присутності каталізаторів, що активізують хімічні процеси. Вплив світла може призводити до змін забарвлення, форми кристалів та інших фізичних властивостей ЛЗ.

Вологість повітря також впливає на стабільність ЛЗ. Знижена вологість та підвищена температура можуть зменшувати вміст кристалізаційної води в ЛЗ, що може впливати на їхню концентрацію та фізичні властивості.

Хімічні процеси при зберіганні ЛЗ є складними і різноманітними. Знання механізмів цих процесів дозволяє управляти хімічними реакціями, сповільнюючи їхній хід і забезпечуючи більшу стабільність ЛЗ. Гідроліз, окислення-відновлення, декарбоксілювання, фотохімічна деструкція та інші процеси можуть відбуватися при зберіганні ЛВ, впливаючи на їхню якість та фармакологічну активність.

Швидкість гідролізу лікарських засобів (ЛЗ) в розчинах суттєво залежить від розчинників та рН середовища. Зазвичай, в якості розчинника використовується вода, але для розчинів ЛЗ, що практично нерозчинні у воді, використовують рослинні масла, пропіленгліколь, диметилсульфоксид, поліетиленоксид-400, етилолеат, бензилбензоат.

Розчини хлороводневої кислоти, буферні розчини або розчини лугів можуть інгібувати процес гідролізу, впливаючи на рН середовища. Вибір стабілізатора залежить від хімічних властивостей ЛЗ, а константа швидкості гідролізу змінюється в залежності від рН розчину.

Оптимальні значення рН середовища та інших параметрів мають велике значення для збільшення терміну придатності розчинів ЛЗ, особливо тих, які призначені для ін'єкцій. Каталітичний вплив на процес гідролізу можуть мати як іони водню, так і гідроксид-іони, забезпечуючи стабілізацію та каталіз.

Додавання поверхнево-активних речовин (ПАР), зокрема, аніоноактивних і катіоноактивних, може інгібувати процес гідролізу, підвищуючи гідролітичну стійкість ряду складних ефірів.

Процес окислення є однією з причин розкладання ЛЗ. Кисень в повітрі впливає на цей процес, особливо при підвищеній температурі та вологості. Домішки важких металів, таких як залізо (III), мідь (II), свинець, нікель, можуть каталізувати процес окислення. Система заходів для запобігання окислення включає зменшення впливу кисню та видалення каталізаторів.

Процеси ізомеризації можуть відбуватися при зберіганні ЛЗ. Реакції рацемізації, що призводять до утворення рацематів, зменшують фармакологічну активність оптично активних ЛЗ. Оптимальні умови



зберігання встановлюють експериментально, з огляду на властивості конкретного ЛЗ.

### **2.3. Вплив умов отримання та ступеня чистоти на стабільність лікарських засобів**

Важливим аспектом стабільності лікарських засобів (ЛЗ) є дотримання умов технологічного процесу від моменту їхнього отримання до прийому пацієнтом. Це включає чистоту вихідних продуктів синтезу, розчинників, технічний стан обладнання, відповідність вимогам регуляторних документів, а також якість вихідних речовин.

Чистота вихідних продуктів і розчинників грає ключову роль у стабільності ЛЗ, оскільки неправильні умови синтезу можуть спричинити побічні хімічні реакції та утворення неочікуваних сполук, що впливають на чистоту та стабільність кінцевого продукту.

Фізичні властивості, такі як розмір кристалів, ступінь зростання, оформлення граней, також впливають на стабільність ЛЗ. Умови кристалізації можуть змінювати ці параметри, що в свою чергу впливає на гігроскопічність, хімічну активність та стабільність ЛЗ.

Механічні сили, такі як подрібнення, пресування та ультразвукова обробка, можуть викликати порушення структури ЛЗ, розрив хімічних зв'язків та зміну їхньої реакційної здатності. Механічні впливи можуть призводити до утворення дефектів, зменшення розмірів кристалів або навіть до повної аморфізації.

Деякі групи ЛЗ, зокрема біологічно активні речовини, можуть виявитися надто складними для підвищення їхньої стабільності. Тому в процесі виробництва вводять надлишок цих ЛЗ, щоб компенсувати можливі втрати протягом зберігання. Така техніка, відома як "надлишок для виробничих цілей", стала необхідною для дотримання меж вмісту цих речовин в лікарських формах.

Всі ці фактори підкреслюють важливість важливість контролю умов синтезу та зберігання ЛЗ для забезпечення їхньої стабільності та безпеки пацієнтів.

#### **2.4. Умови зберігання і терміни придатності лікарських засобів**

Вимоги до умов зберігання лікарських засобів (ЛЗ) визначаються їхніми фізико-хімічними властивостями та чутливістю до зовнішніх факторів середовища. Ці вимоги регулюються "Інструкцією з організації зберігання в аптечних установах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення".

1. Таблетки, драже та інші ГЛЗ:
  - Зберігають у сухому, прохолодному та темному місці.
  - Захищені від світла, вологи, улетучування і висихання.
2. Кожен вид ЛЗ зберігається ізольовано від інших.
3. Плазмозамінники:
  - Зберігають при температурі від 0 до 40 °С.
4. Екстракти:
  - Зберігають при 12-15 °С.
5. Мазі із леткими речовинами:
  - Зберігають не вище 10 °С.
6. Аерозолі:
  - Зберігають при 3-20 °С, подалі від вогню та опалювальних приладів.
7. Захист від впливу світла:
  - Вимагають нітрати, нітрیتی, кисневмісні похідні, феноли, амідн, фенотіазин, кортикостероїди, вітаміни, антибіотики, ефірні та жирні олії.
  - Зберігають у темних приміщеннях або в світлонепроникних упаковках.

8. **Захист від впливу вологи:**

- Вимагають гігроскопічні і гідролізуючі ЛЗ.
- Лікарські речовини, що розчиняються в воді, тримають у відповідності до ГФ (ФС, ФСП).

9. **Захист від впливу атмосферних парів води:**

- Зберігають в сухому та прохолодному місці в вологонепроникних тарах.

10. **Захист від випаровування:**

- Деякі ЛЗ, які можуть випаровуватися (йод, йодоформ, камфора, бромкамфора, ментол, тимол, хлоралгідрат, метил саліцилат), тримають в герметично закритих тарах в прохолодному місці.

11. **Зберігання кристалогідратів:**

- Зберігають в герметично закритих тарах в прохолодному місці з відносною вологістю повітря 50-55%.

Дотримання вимог зберігання гарантує стабільність та безпеку лікарських засобів під час їхнього зберігання та використання.

**Захист від підвищеної температури:**

1. **Легкоплавкі і леткі ЛЗ:**

- Мазі, жири, масла, вітаміни, глікозиди, гормони, антибіотики, бактерійні, імунобіологічні, органопрепарати.
- Зберігають при кімнатній температурі (18-20 °C) або навіть меншій, яка вказана на етикетці або в інструкції.

2. **Захист від зниженої температури:**

- Формалдегід 40%, розчини інсуліну, крижана оцтова кислота, жирні олії та ін.
- Зберігають при температурі, яка вказана на етикетці або в інструкції.

3. **Зберігання газових ЛЗ:**

- Захист від кисню повітря для ЛЗ з ненасиченими зв'язками, похідними фенолу, поліфенолів, меркаптанів, тіоефірної або тіокетонної сірки, морфіну та його похідних, ферментів, органопрепаратів.
- Виготовлення герметично закупореної тари з матеріалів, проникних для газів.

#### 4. **Захист від атмосферних газів:**

- ЛВ, що містяться в повітрі вуглекислого газу.
- Зберігають в сухому приміщенні в наповненій доверху тарі, виготовленій з матеріалів, проникних для газів.

#### 5. **Захист від запахів:**

- ЛЗ з сильним запахом.
- Зберігають ізольовано в непроникній для запахів тарі.

#### 6. **Захист від впливу атмосферних парів води:**

- АРС, зокрема ті, що містять отруйні та сильнодіючі речовини.
- Зберігають в сухому, вентиляваному приміщенні в добре закритій тарі.

#### 7. **Специфічні умови для певних ЛЗ:**

- Дотримання специфічних умов для фарбувальних ЛЗ та тих, що залишають забарвлення на обладнанні та інших предметах.
- Дезінфікуючі засоби (хлорамін Б, хлорне вапно) зберігають у герметично закупореній тарі в захищеному від світла приміщенні.

#### 8. **Домашнє зберігання:**

- Важливо дотримуватися режиму зберігання лікарських засобів в домашніх умовах, особливо термолабільних та світлочутливих ЛЗ.

Враховуючи особливості зберігання, можна забезпечити ефективність та безпеку використання лікарських засобів.

Деякі лікарські засоби (ЛЗ), зокрема ті, що містять легкоплавкі та леткі компоненти, такі як мазі, жири, та масла, або ті, що включають в себе вітаміни,

глікозиди, гормони, антибіотики та інші складні речовини, вимагають особливих умов зберігання для захисту від підвищених температур. Рекомендації щодо зберігання можуть включати температурні діапазони, наприклад, кімнатна температура або ще нижче, залежно від вказівок на етикетці або інструкції.

З іншого боку, деякі ЛЗ, такі як розчини формальдегіду 40%, розчини інсуліну, крижана оцтова кислота, жирні олії, вимагають зберігання при конкретних температурних умовах для уникнення змін фізико-хімічних властивостей. Наприклад, формалін і крижану оцтову кислоту рекомендується зберігати при певних температурах, щоб уникнути замерзання або зміни їх стану.

Важливо враховувати вплив зовнішнього середовища, зокрема газів у повітрі, на ЛЗ під час зберігання. Такі ЛЗ, які містять ненасичені зв'язки, тіоефірну або тіокетонну сірку, а також інші складні сполуки, можуть вимагати захисту від кисню повітря.

Важливо дотримуватися правил зберігання для вогнебезпечних та вибухонебезпечних ЛЗ. Класифікація за властивостями, такими як легкозаймистість або вибухонебезпечність, визначає умови зберігання у спеціально обладнаних приміщеннях, з дотриманням встановлених норм і вимог безпеки.

Ультрафіолетове випромінювання може впливати на певні речовини, зокрема вітаміни та гормони, спричиняючи їх розкладання чи втрату ефективності. Тому важливо використовувати упаковку, яка забезпечить захист від ультрафіолетового випромінювання.

Крім того, умови транспортування можуть бути особливо критичними для лікарських засобів, особливо тих, які вимагають специфічних температурних умов. Термостабільні препарати можуть вимагати термоконтейнерів або спеціальних умов перевезення, щоб уникнути перегріву чи замерзання, що може негативно вплинути на їхню ефективність.

Важливим аспектом є індивідуальні вимоги для різних категорій лікарських засобів, наприклад, біотехнологічні препарати чи біологічно активні добавки. Ці препарати можуть бути чутливими до впливу зовнішніх факторів, тому важливо вивчати інструкції та рекомендації виробника для кожного конкретного препарату.

Загалом, забезпечення оптимальних умов зберігання та транспортування лікарських засобів відіграє важливу роль у збереженні їхньої якості, ефективності та безпеки для пацієнтів.

## **2.5. Зберігання ЛФ, які виготовляються в аптеках**

Лікарські засоби (ЛЗ), приготовані в аптечних умовах, мають менш тривалі терміни зберігання порівняно з готовими лікарськими засобами (ГЛЗ). Терміни цих ЛЗ залежать від складу лікарської формули (ЛФ), термінів придатності кожного з інгредієнтів, їх фізичної та хімічної сумісності, умов приготування, стерилізації, упаковки, умов зберігання та температурного режиму.

Терміни придатності, умови зберігання та режим стерилізації аптечно-приготовлених ЛЗ визначені в додатку до наказу № 214 від 16 липня 1997 р. "Про контроль якості лікарських засобів, що виготовляються в аптеках". Зокрема, розчини для ін'єкцій та інші стерильні розчини, герметично закупорені гумовими пробками під обкатку, мають термін придатності 30 днів при 25°C. Є винятки для деяких розчинів з меншим терміном придатності, наприклад, розчинів кальцію глюконату 10%, натрію пара-аміносаліцилату 3%, фурагіну 0,1%, які мають термін 7 днів, або розчинів новокаїну 2,5% та 10%, дикаїну 1% та 2%, які можна зберігати 90 днів.

Розчини для внутрішнього вживання новонародженим дітям, також стерилізовані та закупорені у флаконах гумовими пробками "під обкатку", зазвичай мають термін придатності 30 днів, з винятком деяких, таких як

розчини глюкози 5%, аскорбінової кислоти 1%, які можна зберігати 5 днів, або кальцію глюконату 1,3% та 5%, які мають термін 7 днів. Розчини та олії для зовнішнього застосування новонародженим дітям, герметично закупорені у флаконах гумовими пробками "під обкатку", зберігаються 30 днів, за винятком розчинів калію перманганату (2 дні) та перекису водню (15 днів).

Терміни придатності інших лікарських форм, таких як очні краплі, офтальмологічні розчини, концентрати для їх виготовлення, гранули та розчини для ін'єкцій, можуть різнитися від 2 діб до 30 днів, в залежності від умов зберігання та температурного режиму. Особливі вимоги ставляться до зберігання розчинів, чутливих до впливу світла, які повинні знаходитися в захищеному від світла місці.

Кількість днів зберігання певних розчинів і лікарських форм визначається відповідно до норм та рекомендацій, щоб забезпечити їх ефективність і безпеку використання.

## **2.6. Вплив хімічного складу пакувального матеріалу на стабільність ЛЗ**

Стабільність лікарських засобів (ЛЗ) в значній мірі залежить від хімічного складу та властивостей пакувального матеріалу. З моменту отримання до моменту застосування ці речовини перебувають у контакті і можуть взаємодіяти різними способами. Перед використанням певного пакувального матеріалу необхідно провести фізичні, хімічні і біологічні тести для вивчення його властивостей.

Особливо високі вимоги пред'являються до матеріалів упаковки ін'єкційних розчинів, оскільки вони повинні забезпечувати не тільки стабільність упаковки, але і захист ЛЗ від впливу температури, світла та вологості. Таким чином, після вивчення стабільності пакувального матеріалу проводять додаткові дослідження стабільності зразків ЛВ або ЛФ, поміщених в цю упаковку.

Пакувальні матеріали для ЛЗ можуть бути виготовлені з різних матеріалів, таких як метали, скло, полімери, гума. Кожен з цих матеріалів має свої особливості та властивості. Наприклад, для туб використовують алюміній або луджену жерсть, а скло як пакувальний матеріал є нейтральним до багатьох ЛВ.

Скло в герметичній упаковці може захищати ЛЗ від впливу зовнішнього середовища, такого як кисень, вуглекислий газ та волога. Колір скла також грає важливу роль, де безбарвне скло пропускає світло з довжиною хвилі понад 300 нм, а помаранчеве скло затримує випромінювання до 470 нм.

Полімери стають все більш популярними як пакувальний матеріал для ЛЗ. Вони можуть містити різні домішки, які впливають на стабільність ЛВ, тому вимоги до них зазначені відповідних стандартах. Також слід враховувати можливі явища адсорбції та руйнування полімеру під впливом ЛВ.

Гума, яка використовується у вигляді пробок, також може містити сполуки, що взаємодіють з ЛВ та впливають на їхню стабільність. Важливо враховувати ці особливості при виборі матеріалів для упаковки ЛЗ.

Загально важливо забезпечити, щоб пакувальний матеріал був стійким, не взаємодівав з ЛЗ, і забезпечував їхню ефективну стабільність та безпечність протягом усього терміну придатності.

## **2.7. Випробування стабільності і встановлення термінів придатності лікарських засобів**

Дослідження стабільності лікарських засобів (ЛЗ) є критично важливою складовою процесу їх розробки та виробництва. Це дозволяє встановити умови зберігання та терміни придатності, а також забезпечити якість та ефективність ліків протягом їх життєвого циклу.

Стрес-тести використовуються для визначення характеру і механізмів розкладання ЛЗ. Ці тести дозволяють встановити, як лікарські засоби реагують на різні фактори стресу, такі як підвищена температура, вологість, світло



тощо. Результати стрес-тестів використовуються для розробки оптимальних умов зберігання.

Прискорені випробування дозволяють вивчити стабільність ЛЗ протягом коротшого періоду, використовуючи підвищені умови температури та вологості. Це допомагає визначити терміни придатності швидко розкладаючихся компонентів та виявити можливі реакції.

Довгострокові випробування проводяться протягом тривалого періоду (зазвичай до 5 років) при нормальних умовах зберігання. Ці випробування дозволяють визначити, наскільки повільно відбувається розкладання ЛЗ та встановити терміни придатності.

Врахування температурних, вологісних, світлових та інших умов середовища є важливими для вивчення стабільності ЛЗ. Також важливо враховувати взаємодію лікарських засобів з пакувальним матеріалом, оскільки це може впливати на їхню стабільність та ефективність.

Нормативи та стандарти, такі як "Лікарські засоби. Випробування стабільності та встановлення термінів придатності," регулюють порядок випробувань стабільності та встановлення термінів придатності ЛЗ. Вони є основою для визначення умов зберігання, термінів переконтролю та термінів придатності.

Зазначено, що регулярний моніторинг умов зберігання та своєчасне проведення випробувань стабільності є важливими для забезпечення якості та безпеки лікарських засобів для споживачів.

Прискорені випробування стабільності важливі для розробки нових лікарських засобів (ЛЗ) і використовуються з метою прискорення порівняльного вивчення різних варіантів експериментальних прописів, технологічних прийомів та пакувально-закупорювальних систем. Ці випробування дозволяють здійснювати оцінку стабільності ЛЗ в умовах, що швидше відтворюють потенційні умови зберігання та транспортування.

У передреєстраційний період прискорені випробування допомагають підтвердити результати досліджень у реальному часі, що дозволяє встановити

більш тривалий початковий термін придатності, ніж той, який впливає з результатів довгострокового зберігання. Після реєстрації такі випробування можуть бути проведені для попереднього підтвердження можливості змін затверджених умов виробництва.

Тривалість прискорених випробувань зазвичай складає не менше 6 місяців при підвищених температурі і вологості. Це дозволяє виявити можливі реакції та зміни в якості ЛЗ за коротший період.

Довгострокові випробування є найважливішою підставою для встановлення та підтвердження оптимальних термінів придатності ЛЗ як при їх реєстрації, так і в післяреєстраційному періоді. Вони проводяться в умовах, якнайбільш наближених до передбачуваних умов зберігання ЛЗ під час реалізації.

Для термолабільних ЛЗ та деяких лікарських форм (емульсії, мазі), які не піддаються прискореним випробуванням, основним методом вивчення стабільності є довгострокові випробування.

Якщо в процесі прискорених випробувань виявлені значні зміни, можуть бути проведені додаткові випробування в проміжних умовах для підтвердження результатів. Це дозволяє зробити висновок про стійкість ЛЗ при короткострокових відхиленнях умов зберігання від нормальних.

Програма досліджень нових ЛЗ і дженериків повинна включати довгострокові випробування при температурі і вологості, відповідних IV кліматичній зоні, а також прискорені випробування при підвищеній температурі та вологості. Всі результати випробувань повинні доповідатися в офіційній документації, що подається на реєстрацію продукції.

Зазначені вами методи та процедури є важливими для забезпечення якості, безпеки та ефективності лікарських засобів на ринку. Їх використання дозволяє забезпечити консистентність та стабільність продукції протягом її життєвого циклу.

Додаткові випробування стабільності є необхідними в разі внесення змін до пропис лікарських засобів (ГЛЗ), технологічного процесу чи пакувально-

упаковочної системи. Ці випробування дозволяють визначити, як зміни впливають на стабільність та якість продукту.

Після вивчення стабільності лікарського засобу в рекомендованих умовах зберігання на етикетці може бути розміщено один із таких підказок щодо температурного режиму зберігання:

- "Зберігати при температурі 15-25 °С";
- "Зберігати при температурі 2-8 °С (заморожування не допускається)";
- "Зберігати при температурі від -5 до 0 °С (у морозильній камері)";
- "Зберігати при температурі нижче -18 °С (глибока заморозка)".

Якщо потрібно, можуть бути вказані інші підказки, такі як "Захищати від світла" або "Зберігати в сухому місці".

Групи ЛЗ, визначені у ГФ Х списками А (отруйні речовини) та Б (сильнодіючі речовини), вимагають особливих умов зберігання, таких як "під замком" чи "з пересторогою". Це забезпечує безпечну обробку та зберігання цих лікарських засобів, оскільки вони можуть бути небезпечними для здоров'я.

Наказом міністра охорони здоров'я введено в дію нові списки А і Б, які тепер мають правовий характер і визначають речовини, що мають "отруйні та сильнодіючі речовини". Вони регулюють умови зберігання, виписування, контролю та застосування цих речовин.

Зазначені списки є важливим інструментом для забезпечення безпеки та правильного застосування лікарських засобів, особливо тих, що належать до категорій отруйних чи сильнодіючих речовин.

### 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

#### 3.1. Термін придатності

Термін придатності лікарських засобів визначає період, протягом якого вони повинні зберігати свою терапевтичну активність, безпечність та відповідати вимогам якості, які встановлені в нормативній документації для виробництва та зберігання препаратів [2, 3]. Після завершення цього терміну використання лікарських засобів допускається лише після повторної перевірки якості та, за необхідності, зміни терміну придатності [2, 3].

Термін придатності залежить від численних факторів, і будь-яке погіршення показників якості в період зберігання свідчить про негативні процеси, що відбуваються з компонентами препарату [4]. Розкладання діючих речовин та утворення продуктів розпаду (домішок) можуть відбуватися під час зберігання, що призводить до зменшення фармакологічної активності препарату. Домішки можуть бути шкідливими для організму людини, і тому нормативна документація обмежує їх кількість у лікарських засобах [5].

Метою нашої роботи було продемонструвати використання прогнозу для визначення терміну придатності під час зберігання, базуючись на результатах вивчення стабільності. Процеси, що відбуваються під час зберігання лікарських засобів, можуть призводити до змін їх хімічного складу або фізичних властивостей, таких як утворення осаду, зміни забарвлення або агрегатного стану. Ці зміни ведуть до поступової втрати фармакологічної активності або утворення домішок, які можуть змінювати спрямованість фармакологічної дії. Температура, світло та вологість є основними факторами, які впливають на стабільність лікарських засобів. Температура і світло можуть сприяти хімічному розкладанню, тоді як вологість може змінювати фізичні властивості та концентрацію препарату. Враховуючи ці процеси, можна прогнозувати та забезпечувати оптимальні умови для зберігання лікарських засобів.

Стабільність та якість лікарських речовин є взаємопов'язаними поняттями, де стабільність визначається як стійкість речовини. Показниками нестабільності є зміни в якості лікарської речовини, такі як зниження кількості біологічно активної речовини, утворення токсичних продуктів та зміни фізико-хімічних властивостей (розчинності, температури плавлення, питомого показника поглинання, величини питомого обертання).

Тривалість часу, протягом якого відбувається цей процес, характеризується константою швидкості розкладання лікарської речовини. Зниження вмісту лікарської речовини на 10% зазвичай не повинно відбуватися протягом 3-4 років у готових лікарських засобах та протягом 3 місяців у екстемпоральних лікарських засобах. Очевидно, що лікарські засоби повинні мати визначений термін придатності.

Підвищення стабільності може бути досягнуто через вивчення механізмів хімічних процесів при зберіганні ліків та визначення методів їх інгібування. Метод "прискореного старіння" при підвищеній температурі, заснований на правилі Вант-Гоффа, може використовуватися для скорочення часу випробувань на встановлення термінів придатності лікарських засобів.

Строк зберігання лікарського препарату при вищій температурі може бути розрахований за допомогою формули, яка враховує температурний коефіцієнт швидкості реакції. Термін придатності при температурі зберігання розраховується з врахуванням коефіцієнта відповідності та експериментального терміну придатності.

Додатково, можна використовувати рівняння Арреніуса для визначення залежності константи швидкості реакції від температури, зокрема, енергію активації. Це дозволяє точніше врахувати вплив температури на стабільність лікарських засобів.

У цілому, використання різних методів та підходів дозволяє забезпечити стабільність та визначити терміни придатності лікарських засобів.

Відповідно до емпіричного правила Вант-Гоффа, збільшення температури на 10° у обмеженому температурному інтервалі призводить до збільшення швидкості більшості реакцій від 2 до 4 разів:

$$\gamma = \frac{k_{T+10}}{k_T} = 2 \div 4,$$

де  $\gamma$  – температурний коефіцієнт швидкості реакції.

При збільшенні температури на  $n$  десятків градусів, рівняння набуває вигляду:

$$\gamma^n = \frac{k_{T+n \cdot 10}}{k_T}$$

Метод "прискореного старіння ліків" ґрунтується на правилі Вант-Гоффа і використовується для визначення строків придатності лікарських засобів. Цей підхід дозволяє скоротити час випробувань і встановити оптимальну температуру для зберігання.

Термін зберігання лікарського препарату при 298К визначається за формулою:

$$t_{298} = 2^n \cdot t_T$$

де  $t_{298}$  - термін зберігання при 298К,

$t_T$  - термін зберігання при підвищеній температурі  $T$ .

Щоб не завищувати штучно термін зберігання ліків, за температурний коефіцієнт швидкості реакції вибирається його мінімальне значення ( $\gamma=2$ ).

Термін придатності при температурі зберігання (СС) розраховується за формулою:

$$C = K \times C_e$$

де С - термін придатності,

$C_e$  - експериментальний термін придатності,

К - коефіцієнт відповідності, який розраховується за формулою:

$$K = A \frac{(T_e - T_{зб})}{10}$$

де А – температурний коефіцієнт швидкості хімічної реакції (прийнятий рівним 2),

$T_e$  – температура експериментального зберігання,

$T_{зб}$  – температура зберігання.

При цьому Інструкція допускає використання уточнених значень коефіцієнта А у випадках експериментального визначення, а також прогнозування термінів придатності на основі більш суворих залежностей, таких як рівняння Арреніуса, яке точніше виражає залежність константи швидкості реакції від температури.

$$k = A \cdot e^{-E_a / (RT)}$$

$E_a$  - енергія активації, яка представляє мінімальну енергію, необхідну для взаємодії між речовинами;

А – передекспоненціальний множник, що враховує стеричний фактор взаємної орієнтації молекул в момент зіткнення, оскільки не всі зіткнення молекул призводять до ефективною реакції;

R - універсальна газова константа,

T - температура в кельвінах.

Енергію активації можна обчислити, вивчаючи константи швидкості реакції при різних температурах:

$$E_a = \frac{R \cdot \ln\left(\frac{k_2}{k_1}\right)}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}}$$

Інструкція І-42-2-82 застосовується лише до окремих лікарських речовин і їх лікарських форм. Температура експериментального зберігання не повинна перевищувати межі, при яких відбуваються зміни агрегатного стану лікарського засобу або руйнується упаковочний матеріал.

Досліджуючи вплив інших факторів, які прискорюють процеси деструкції (волога, кисень, вуглекислий газ) [3], також можна оцінити ті зміни, які відбуваються з лікарським засобом протягом короткого періоду часу при тривалому зберіганні.

При реєстрації лікарського засобу (ЛЗ) в Україні та у випадку внесення ряду змін до реєстраційного досьє, термін придатності ЛЗ повинен бути підтверджений. Поза межами країни на момент подання заяви на державну реєстрацію для встановлення первинного терміну придатності дозволяється надавати дані, які підтверджують лише частину заявленого терміну придатності.

Для встановлення терміну придатності ЛЗ в Україні допускається використання методу "ускореного старіння" без надання даних, отриманих під час тривалих випробувань. У міжнародній практиці метод "ускореного старіння" використовують для оцінки стабільності ЛЗ при можливому короткостроковому порушенні умов зберігання (підвищена температура і вологість) і не використовують його як самостійний метод для встановлення терміну придатності. Обидва описані підходи прийняті в Республіці Казахстан [16], при цьому температурний коефіцієнт у рівнянні Вант-Гоффа прийнятий рівним 2,5, що дозволяє підтвердити термін придатності ЛЗ на 2 роки за умов зберігання при температурі не вище 25 °С при випробуванні стабільності при



40 °С протягом 6 місяців (дані короткострокового зберігання, представлені іноземними заявниками). Такий підхід можна вважати обґрунтованим, оскільки зберігання ЛЗ виключно на верхній температурній межі протягом всього терміну придатності мало ймовірно.

### **3.2. Методи прискореного визначення стабільності лікарських засобів**

Для забезпечення якості та ефективності лікарських засобів (ЛЗ) протягом їхнього терміну придатності проводяться різні методи визначення стабільності. Один із способів - це довгострокові випробування в реальному часі, коли ЛЗ зберігають протягом кількох років при кімнатній температурі, а потім оцінюють їхню якість. Однак цей метод вимагає великої кількості часу для отримання результатів.

Для прискорення цього процесу використовують стрес-тести, такі як прискорене зберігання при підвищених температурах (прискорене старіння). Це дозволяє визначити терміни зберігання ЛЗ за коротший період, експонуючи їх більш жорстким умовам. Під час цих експериментів вивчають фізичні та хімічні зміни в ЛЗ, що дозволяє отримати інформацію про їхню стабільність.

При проведенні прискорених випробувань використовують різні фактори, які можуть впливати на стабільність ЛЗ, такі як температура, світло, вологість тощо. Зазвичай використовується температурний фактор, оскільки він добре корелює з хімічними реакціями в ЛЗ.

Правило Вант-Гоффа застосовується для визначення впливу температури на хімічні реакції. За цим правилом відомо, що при підвищенні температури на 10 градусів Цельсія, швидкість хімічної реакції зростає у 2-4 рази.

Тимчасова інструкція визначає порядок експериментального зберігання ЛЗ при підвищеній температурі з метою встановлення їхнього терміну

придатності. Вона має застосовність до індивідуальних ЛЗ та їх лікарських форм.

Під час експериментів важливо дотримуватися граничних температур для різних типів ЛЗ. Це дозволяє швидше визначити терміни придатності та оптимальні умови зберігання, забезпечуючи тим самим якість та стабільність лікарських засобів.

### **3.3. Шляхи підвищення стабільності лікарських засобів**

Методи стабілізації лікарських засобів (ЛЗ) можна класифікувати на три групи: фізичні, хімічні та антимікробні, і часто їх використовують в комбінації.

Методи фізичної стабілізації базуються на ізоляції лікарських речовин (ЛВ) від впливу зовнішніх факторів, що може впливати на їхню стабільність. Ці методи включають у себе уповільнення хімічних процесів, таких як гідроліз, окислення-відновлення та ізомеризація, а також заходи для запобігання мікробного забруднення ЛЗ. Наприклад, для уповільнення реакції гідролізу ЛВ можна максимально знизити вологість, що може значно подовжити термін придатності.

Існують різні методи максимального видалення вологи з ЛЗ, такі як використання ампульованих контейнерів чи герметизація в заздалегідь зневоднених і стерилізованих умовах. Ці розчини розчиняються безпосередньо перед використанням. Також застосовують неводні розчинники, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, для стабілізації лікарських форм.

Методи хімічної стабілізації передбачають введення речовин у лікарську форму, які запобігають або сповільнюють хімічні процеси, що можуть викликати розкладання ЛВ. До таких речовин відносять антиоксиданти, комплексоутворювачі та інші стабілізатори. Наприклад, антиоксиданти, такі як натрій гідросульфід, можуть захищати ЛЗ від окислення.

Також важливо враховувати фактори, що впливають на таблетки, такі як наповнювачі, допоміжні речовини, гранулюючі рідини та технологія виготовлення. Для фізичної стабілізації таблеток можна використовувати покриття, що захищає ЛВ від зовнішніх факторів та мікробної забрудненості.

Важливим аспектом є також світлопроникність упаковки, оскільки УФ-промені можуть викликати деструкцію як самого ЛВ, так і полімерних матеріалів упаковки.

Хімічні методи стабілізації можуть включати в себе використання антиоксидантів та комплексоутворювачів, які запобігають хімічним процесам, що можуть викликати розкладання ЛВ. Стабілізація може виконуватися під час виробництва лікарських форм, вибору правильних розчинників та інших допоміжних речовин.

Стабілізатори лікарських засобів грають важливу роль у збереженні їх якості та ефективності. Вибір потрібного стабілізатора часто відбувається емпірично, оскільки механізм дії багатьох стабілізаторів не завжди повністю вивчений. Ураховується, що процеси розкладання лікарських речовин залежать від їх хімічної структури та впливу зовнішніх факторів.

Серед неорганічних стабілізаторів можна відзначити кальцій хлорид і монокалійфосфат. Органічні речовини, такі як ацетат натрію, етанол, гліцерин, полівініловий спирт, етиленгліколь, лактоза, глюкоза, сечовина, тіосечовина, метіонін, цистеїн, лимонна кислота, аскорбінова кислота, також можуть виступати ефективними стабілізаторами. Деякі органічні сполуки, зокрема ті, що мають гетероциклічну структуру, такі як полівінілпіролідон, ізоніазид, нікотинова кислота, ізонікотинова кислота, кофеїн, аденозинтрифосфорна кислота, також є ефективними стабілізаторами.

Важливим аспектом у хімічній стабілізації є використання сполук включення, які утворюються внаслідок впровадження молекул однієї речовини в порожнину, наявній в кристалічній решітці іншої речовини. Це дозволяє стабілізувати лікарські засоби та подовжити їхній термін придатності.

Антимікробна стабільність грає важливу роль у підтриманні безпеки та ефективності лікарських засобів, оскільки деякі лікарські форми можуть служити середовищем для розвитку мікроорганізмів. Використання консервантів, таких як борна кислота, етиловий спирт, бензойна кислота, дозволяє призупинити розвиток мікрофлори та забезпечити безпеку використання лікарських засобів.

Враховуючи вищезазначене, слід відзначити важливість ретельного контролю концентрації консервантів, оскільки деякі з них можуть мати токсичний ефект або викликати алергічні реакції. Розробка і застосування методів контролю мікробної забрудненості є ключовим аспектом забезпечення якості лікарських засобів.

## ВИСНОВКИ

Тема впливу умов зберігання на стабільність лікарських препаратів є важливою і вимагає детального розгляду з кількох ключових аспектів.

По-перше, безпека та ефективність лікарських засобів безпосередньо пов'язані із збереженням оптимальних умов для їхнього зберігання. Активні компоненти препаратів можуть піддаватися деградації під впливом неконтрольованих факторів, таких як температура, вологість або світло. Це може визначати ефективність лікування та безпеку пацієнтів.

По-друге, аспект витрат і економічної ефективності також є ключовим. Якщо умови зберігання не дотримуються, це може призвести до деградації лікарських засобів і, отже, до необхідності повторного придбання препаратів. Це не лише збільшує витрати на охорону здоров'я, але і може вплинути на фінансову доступність для пацієнтів.

По-третє, важливо враховувати законодавчі аспекти. Закони та стандарти визначають умови зберігання лікарських засобів для забезпечення їхньої якості та безпеки. Невідповідність цим вимогам може призвести до правопорушень та відповідальності перед законом.

По-четверте, з урахуванням розвитку технологій важливо визначити, як нові методи зберігання та транспортування можуть покращити стабільність медикаментів. Інновації в цій галузі можуть сприяти збереженню ефективності лікарських препаратів під час транспортування та зберігання.

Загалом, розуміння та вивчення впливу умов зберігання на стабільність лікарських препаратів є ключовим для забезпечення якості та безпеки фармацевтичних продуктів, що в свою чергу важливо для здоров'я пацієнтів та ефективного функціонування системи охорони здоров'я.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Тихонов О. І., Ковальова О. О. "Дослідження стабільності препарату «Антисептапі» у процесі зберігання" // Актуальні питання фармацевтичних та медичних наук і практики. – 2012. – Вип. № 3 (10). – С. 88–90.

2. Георгієвський В., Ляпунов М., Безугла О. та ін. "Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності." Настанова 42-3.3.2004 – К.: Міністерство охорони здоров'я України. – 2004. – 60 с.

3. "Державна фармакопея України" / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

4. ICH Topic Q1E "Оцінка даних про стабільність." Серпень 2003 CPMP/ICH/420/02. – ЕМА. – 2006. – 17 с.

5. World Health Organization "WHO Technical Report Series, N 953, 2009 Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products." – 2009. – 130 p.

## ДОДАТОК



### ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ УМОВ ЗБЕРІГАННЯ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ФАРМАКОПЕЙНИХ МЕТОДІВ

Привалко Е.Г., Пасіченко А.С. Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Київ, Україна

**Вступ.** Вплив умов зберігання на стабільність лікарських препаратів має велике значення в фармацевтичних науках. Тема стає дедалі актуальнішою, оскільки правильні умови зберігання гарантують безпеку та ефективність медикаментів. Деградація активних компонентів може вплинути на якість лікування та стати причиною фінансових витрат на нові препарати. Законодавство вимагає дотримання виробниками умов зберігання, а невідповідність може призвести до правопорушень. З розвитком технологій виникають нові можливості для забезпечення стабільності медикаментів. Дослідження в цій області допомагає покращити якість препаратів та зберегти їх конкурентоспроможність на ринку, що має важливе значення для охорони здоров'я.

**Мета дослідження.** Вплив умов зберігання на стабільність лікарських препаратів в забезпеченні безпеки, ефективності та якості медикаментів.

**Методи дослідження.** Фізико-хімічні аналізи, вимірювання температури та вологості, спектроскопія, хроматографія, термічний аналіз, та дослідження взаємодії з упаковкою.

**Результати.** Методи стабілізації лікарських засобів (ЛЗ) можна класифікувати на три групи: фізичні, хімічні та антимікробні, і часто їх використовують в комбінації. Методи фізичної стабілізації базуються на ізоляції лікарських речовин (ЛР) від впливу зовнішніх факторів, що може впливати на їхню стабільність. Ці методи включають у себе уповільнення хімічних процесів, таких як гідроліз, окислення-відновлення та ізомеризація, а також заходи для запобігання мікробного забруднення ЛЗ. Наприклад, для уповільнення реакції гідролізу ЛР можна максимально знизити вологість, що може значно подовжити термін придатності. Методи хімічної стабілізації передбачають введення речовин у лікарську форму, які запобігають або сповільнюють хімічні процеси, що можуть викликати розкладання ЛР. До таких речовин відносять антиоксиданти, комплексоутворювачі та інші стабілізатори. Наприклад, антиоксиданти, такі як натрій гідросульфід, можуть захищати ЛЗ від окислення. Антимікробна стабільність грає важливу роль у підтриманні безпеки та ефективності лікарських засобів, оскільки деякі лікарські форми можуть служити середовищем для розвитку мікроорганізмів. Використання консервантів, таких як борна кислота, етиловий спирт, бензойна кислота, дозволяє призупинити розвиток мікрофлори та забезпечити безпеку використання ЛЗ. Враховуючи вищезазначене, слід відзначити важливість ретельного контролю концентрації консервантів, оскільки деякі з них можуть мати токсичний ефект або викликати алергічні реакції. Розробка і застосування методів контролю мікробної забрудненості є ключовим аспектом забезпечення якості ЛЗ.

**Висновки.** Тема впливу умов зберігання на стабільність ЛЗ є важливою і вимагає детального розгляду з кількох ключових аспектів. Загалом, розуміння та вивчення впливу умов зберігання на стабільність ЛЗ є ключовим для забезпечення якості та безпеки фармацевтичних продуктів, що в свою чергу важливо для здоров'я пацієнтів та ефективного функціонування системи охорони здоров'я.



## SUMMARY

**Anzhelika Pasichenko**

**Topic: Study of the influence of storage conditions on the stability of medicinal products using pharmacopoeial methods**

**Department of analytical, physical and colloid chemistry**

**Scientific supervisor:** Eleonora Privalko

**Introduction.** The influence of storage conditions on the stability of medicinal products is of great importance in pharmaceutical sciences. The topic is becoming more and more relevant, since the correct storage conditions guarantee the safety and effectiveness of medicines. Degradation of active components can affect the quality of treatment and cause financial costs for new drugs. Legislation requires manufacturers to comply with storage conditions, and non-compliance can lead to offences. With the development of technologies, there are new opportunities to ensure the stability of medicines. Research in this area helps to improve the quality of drugs and maintain their competitiveness in the market, which is important for health care.

**Research methods.** Physico-chemical analyses, measurement of temperature and humidity, spectroscopy, chromatography, thermal analysis, and studies of interactions with packaging.

**The results.** Methods of drug stabilization (DS) can be classified into three groups: physical, chemical, and antimicrobial, and are often used in combination. Methods of physical stabilization are based on the isolation of medicinal substances (DR) from the influence of external factors, which can affect their stability. These methods include retardation of chemical processes such as hydrolysis, oxidation-reduction and isomerization, as well as measures to prevent microbial contamination of pharmaceuticals. For example, to slow down the hydrolysis reaction of medicines,

you can reduce the humidity as much as possible, which can significantly extend the shelf life. Chemical stabilization methods involve the introduction of substances into the dosage form that prevent or slow down chemical processes that can cause the decomposition of medicines. Such substances include antioxidants, complexing agents and other stabilizers. For example, antioxidants such as sodium hydrosulfite can protect drugs from oxidation. Antimicrobial stability plays an important role in maintaining the safety and efficacy of medicinal products, as some dosage forms can serve as an environment for the growth of microorganisms. The use of preservatives, such as boric acid, ethyl alcohol, benzoic acid, allows you to stop the development of microflora and ensure the safety of the use of drugs. Considering the above, it should be noted the importance of carefully controlling the concentration of preservatives, as some of them can have a toxic effect or cause allergic reactions. The development and application of microbial contamination control methods is a key aspect of pharmaceutical quality assurance.

**Conclusions.** The topic of the influence of storage conditions on the stability of pharmaceuticals is important and requires detailed consideration from several key aspects. In general, understanding and studying the influence of storage conditions on drug stability is key to ensuring the quality and safety of pharmaceutical products, which in turn is important for the health of patients and the effective functioning of the health care system.

