ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТІРЛІГІ
ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ

Дәрілік заттардың деградациясы мен тұрақтылығының кинетикалық негіздері

Химия және химиялық технология факультеті, Физикалық химия, катализ және мұнайхимия кафедрасының оқытушысы

PhD Савденбекова Б.Е.

Алматы, 2026

Дәрістің мақсаты

Химиялық реакцияның активтену энергиясын анықтаудың аналитикалық және графикалық әдістерін меңгерту, Аррениус теңдеуін пайдаланып әртүрлі температурадағы реакция жылдамдығы константалары арасындағы байланысты есептеу және Аррениус графигі арқылы активтену энергиясын анықтау дағдыларын қалыптастыру.

Бақылау сұрақтары

1. Дәрілік заттардың деградациясы ұғымын түсіндіріңіз. Гидролиз, тотығу, фотолиз және изомерлену механизмдерін сипаттап, әрқайсысына фармацевтикалық мысал келтіріңіз.
2. Дәрілік препараттардың тұрақтылығына әсер ететін факторларды жіктеңіз. Температура, ортаның pH мәні, ылғалдылық, жарық және оттектің деградация процесіне әсерін түсіндіріңіз.
3. Дәрілік препараттардың тұрақтылығын кинетикалық параметрлер арқылы бағалау жолдарын сипаттаңыз. Белсенді заттың қалдық мөлшері, деградация дәрежесі және \(t_{90}\) көрсеткіштерінің маңызын түсіндіріңіз.
4. Дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеу әдістерін салыстырыңыз. Ұзақ мерзімді, жеделдетілген және стресс-тұрақтылық зерттеулерінің мақсатын түсіндіріп, HPLC және UV-Vis әдістерінің қолданылуын сипаттаңыз.

Дәрістің жоспары

- Дәрілік заттардың химиялық тұрақтылығы және деградация туралы түсінік.
- Дәрілік заттардың химиялық ыдырауының негізгі механизмдері: гидролиз, тотығу, фотолиз және изомерлену.
- Дәрілік заттардың деградациясына әсер ететін факторлар: температура, pH, ылғалдылық, жарық, оттек және еріткіштің табиғаты.
- Дәрілік заттардың ыдырау реакцияларының кинетикалық заңдылықтары.
- Дәрілік препараттардың тұрақтылығын бағалаудағы кинетикалық параметрлер: реакция реттілігі, жылдамдық константасы, жартылай ыдырау кезеңі.
- Жарамдылық мерзімін (shelf life) анықтау және сақтау жағдайларын негіздеу.
- Дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеу әдістері және жеделдетілген тұрақтылық сынақтары.
- Фармацевтикалық өндіріс пен дәрілік заттарды сақтау кезіндегі тұрақтылықты бақылаудың маңызы.

1.1. Дәрілік заттардың деградациясы және тұрақтылығы

Дәрілік заттардың деградациясы (ыдырауы) – сақтау, тасымалдау немесе қолдану барысында белсенді фармацевтикалық ингредиенттің химиялық құрылымының өзгеруі нәтижесінде оның бастапқы қасиеттерін жоғалту процесі.

Деградация нәтижесінде:

- белсенді заттың мөлшері азаяды;
- препараттың фармакологиялық белсенділігі төмендеуі мүмкін;
- жаңа химиялық қосылыстар – деградация өнімдері түзіледі;
- препараттың түсі, иісі, дәмі немесе физикалық күйі өзгеруі мүмкін;

Деградацияға ұшыраудың жалпы схемасы

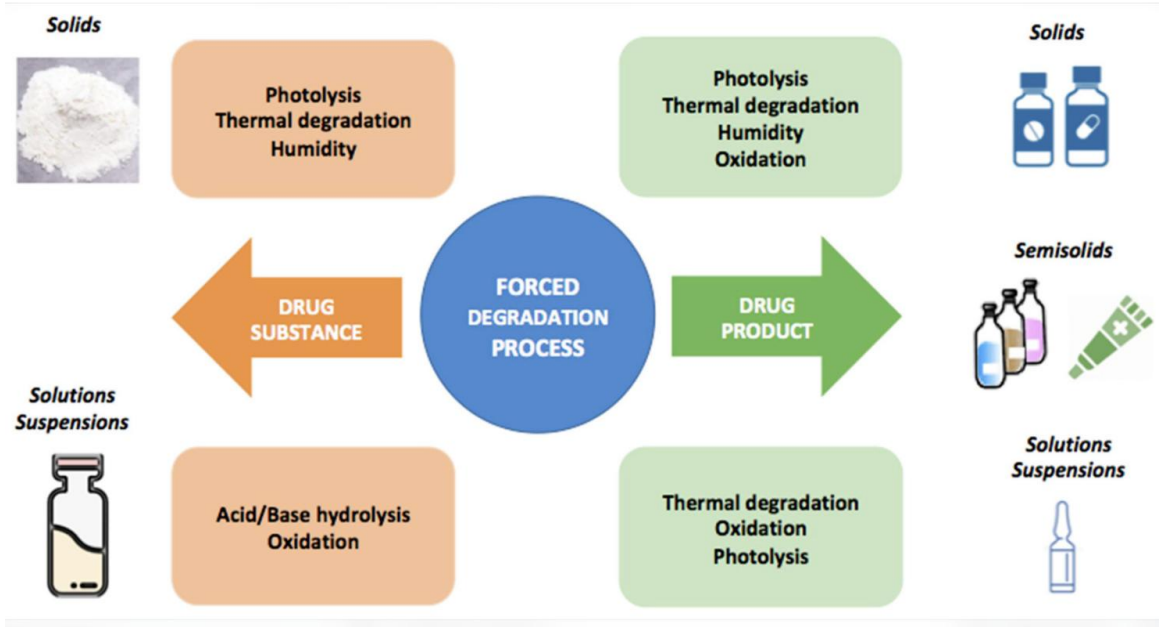


Деградация нәтижесінде:

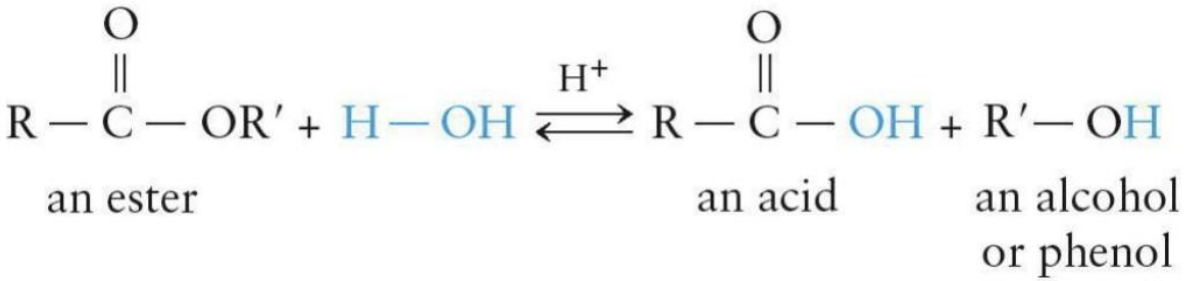
- белсенді фармацевтикалық ингредиенттің концентрациясы төмендейді;
- дәрілік препараттың терапиялық тиімділігі өзгеруі мүмкін;
- ыдырау өнімдері түзіледі;
- кейбір жағдайларда уытты немесе қажетсіз қосылыстар пайда болуы мүмкін;
- препараттың жарамдылық мерзімі шектеледі.

Деградацияның негізгі түрлері

- Гидролиз – су молекуласының қатысуымен химиялық байланыстың үзілуі.
- Тотығу – дәрілік заттың электрон беруі немесе оттекпен және басқа тотықтырғыштармен әрекеттесуі.
- Фотолиз – жарық энергиясының әсерінен молекуланың химиялық өзгеруі.
- Изомерлену – молекуланың молекулалық формуласы сақтала отырып, кеңістіктік немесе құрылымдық өзгеріске ұшырауы.



- Гидролиз – су молекуласының қатысуымен химиялық байланыстың үзілуі.



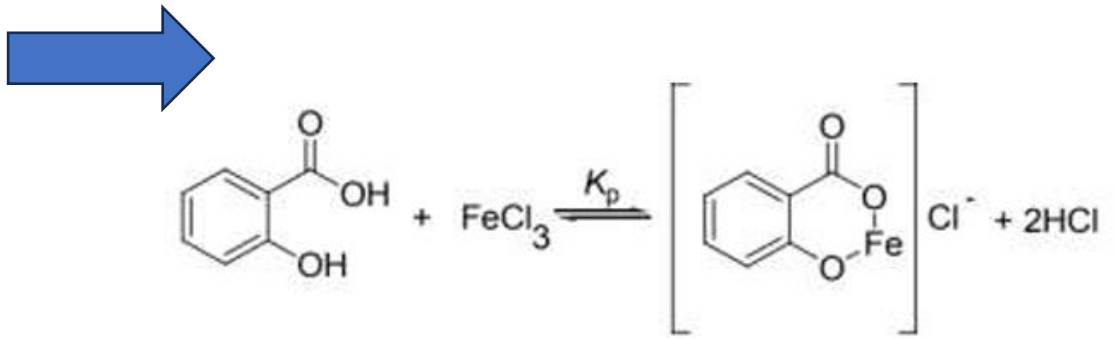
Деградация механизмдерін салыстыру

1.3. Деградация механизмдерін салыстыру

Деградация механизмі	Негізгі себебі	Дәрілік зат мысалы
Гидролиз	Судың әсері	Аспирин, пенициллин
Тотығу	Оттек, тотықтырғыштар	Адреналин, аскорбин қышқылы
Фотолиз	Жарық энергиясы	Нифедипин, рибофлавин
Изомерлену	Молекуланың кеңістіктік құрылымының өзгеруі	Третиноин

$$CH_3COO - C_6H_4 - COOH + H_2O \rightarrow HO - C_6H_4 - COOH + CH_3COOH$$

(АЦЕТИЛСАЛИЦИЛ ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ) ГИДРОЛИЗДЕНУ



Дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеу

4.3. Тұрақтылықты зерттеуде қолданылатын аналитикалық әдістер

Дәрілік препараттардың құрамын және деградация өнімдерін анықтау үшін әртүрлі аналитикалық әдістер қолданылады.

Agilent 1200 HPLC System with *Windows 10 PC loaded with ChemStation.

1. Жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (HPLC)

Дәрілік заттың мөлшерін және оның деградация өнімдерін анықтауға мүмкіндік береді. Қоспадағы бастапқы зат пен ыдырау өнімдерін бөліп, жеке-жеке талдауға болады.

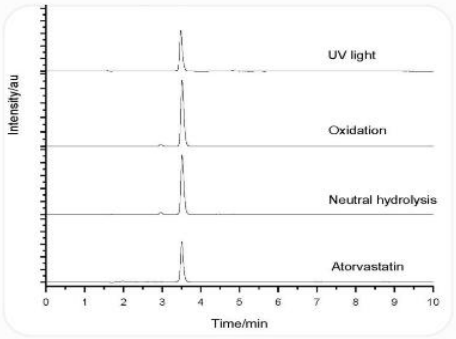
Analytical Testing Lab | Global Quality Testing

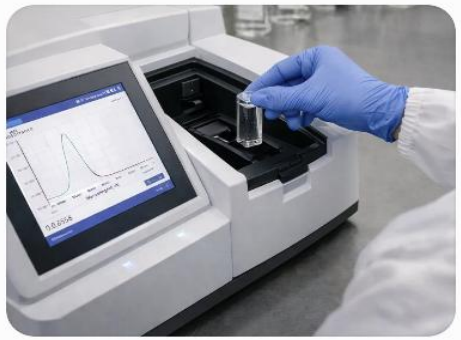
2. Ультракүлгін-көрінетін спектрофотометрия (UV-Vis)

Заттың белгілі бір толқын ұзындығындағы жарықты жұтуына негізделеді. Ерітіндідегі белсенді зат концентрациясын анықтау үшін қолданылады.

3. Инфрақызыл спектроскопия (FTIR)

Молекуладағы функционалдық топтарды және химиялық байланыстарды зерттеуге мүмкіндік береді. Деградация кезінде молекуланың құрылымындағы өзгерістерді анықтауға көмектеседі







Тұрақтылықты сипаттайтын кинетикалық параметрлер

Параметр	Физикалық мағынасы
k	Ыдырау жылдамдығының константасы
$t_{1/2}$	Бастапқы зат мөлшерінің жартысына дейін азаю уақыты
t_{90}	Бастапқы мөлшердің 90%-ы сақталатын уақыт
C_0	Бастапқы концентрация
C_t	Белгілі уақыттағы концентрация

Нөлінші ретті реакция:

$$C_t = C_0 - kt$$

- Ыдырау жылдамдығы концентрацияға тәуелсіз.
- C-ның t-ға тәуелділік графигі түзу сызық береді.
- Жартылай ыдырау кезеңі бастапқы концентрацияға тәуелді.

$$t_{1/2} = \frac{C_0}{2k}$$

Бірінші ретті реакция:

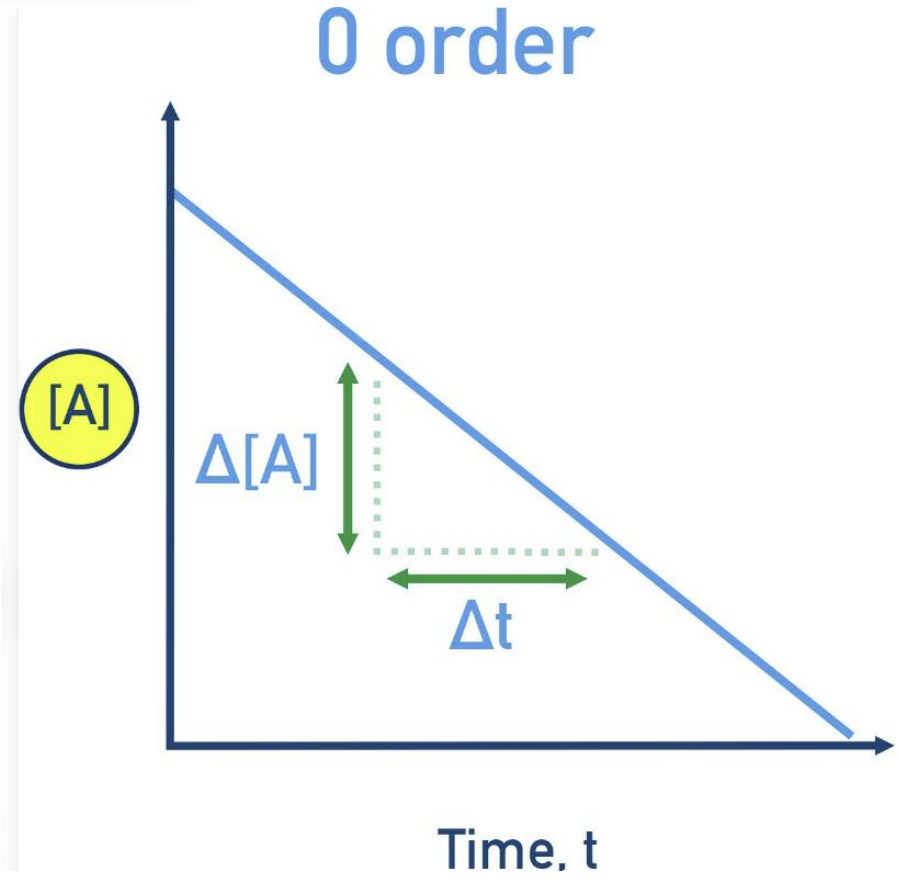
$$\ln C_t = \ln C_0 - kt$$

немесе

$$\ln \frac{C_0}{C_t} = kt$$

- Ыдырау жылдамдығы дәрілік заттың ағымдағы концентрациясына пропорционал.
- $\ln C$-ның t-ға тәуелділік графигі түзу сызық береді.
- Жартылай ыдырау кезеңі бастапқы концентрацияға тәуелді емес.

Тұрақтылықты сипаттайтын кинетикалық қисықтар

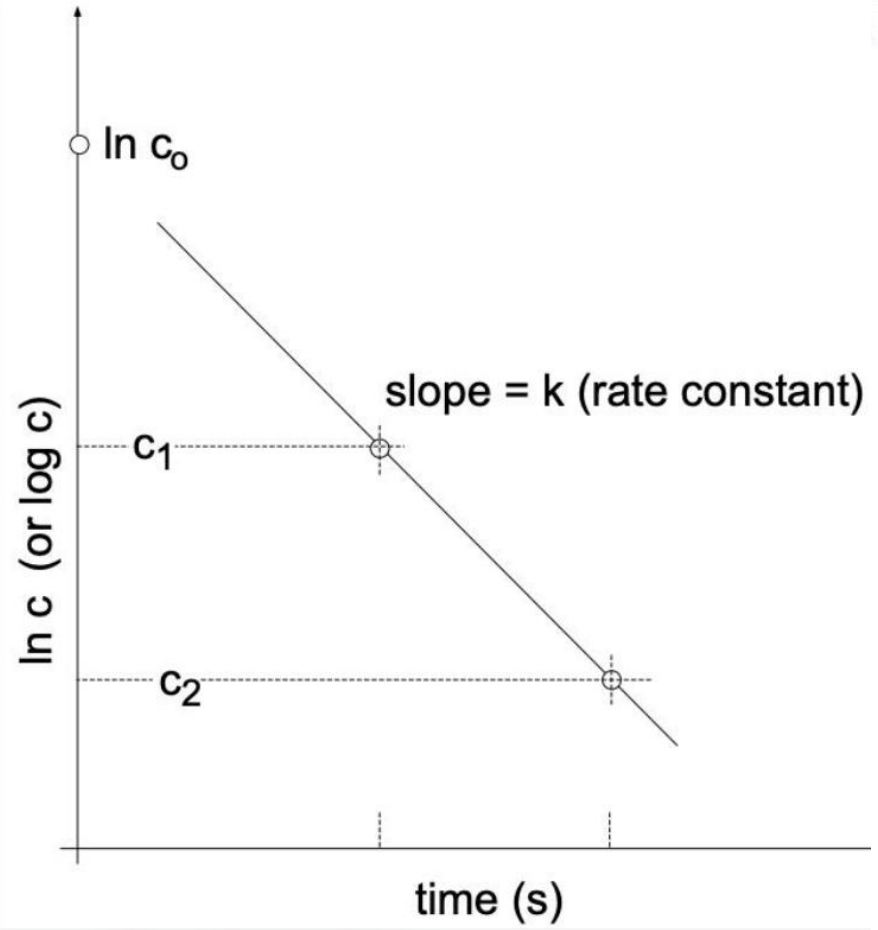


$$[A]_t = [A]_0 - kt$$

$$y = mx + c$$

$$[A]_t = -kt + [A]_0$$

$$\text{slope} = \frac{\Delta[A]}{\Delta t} = -k$$



Сақтау жағдайларын негіздеу



Жарықтан қорғау

Жарыққа сезімтал препараттарды қоңыр түсті немесе жарық өткізбейтін қаптамада сақтау.



Температураны бақылау

Препараттың тұрақтылығына сәйкес белгіленген температуралық режимді сақтау.



Ылғалдылықты шектеу

Ылғалға сезімтал препараттарды герметикалық қаптамада және қажет болған жағдайда ылғал сіңіргішпен сақтау.



Оттектен қорғау

Тотығуға бейім препараттар үшін оттекпен жанасуды шектеу және қажет болғанда инертті газ қолдану.

Пайдаланған әдебиеттер тізімі

1. Физикалық химия (химиялық кинетика және электрохимия): оқулық / Ә.Қ. Оспанова, Г.А. Сейілханова; Әл-Фараби атын. ҚазҰУ. - Алматы : Қазақ ун-ті, 2023. - 243, [1] б. - ISBN 978-601 04-6459-9 :
2. Оспанова, Әлия Қапанқызы. Физикалық химияның теориялары мен мәселелері : оқу құралы / Ә. Қ. Оспанова, Г. Х. Шәбікова, Л. И. Сыздықова ; Әл-Фараби атын. ҚазҰУ. - Алматы : Қазақ ун-ті, 2021. - 188, [1] б. - ISBN 978-601-04-5546-7 :
3. Физикалық химия пәні бойынша есептер. (Химиялық кинетика және электрохимия) : оқулық / Г. Х. Шабікова, Ә. Қ. Оспанова, Н. С. Ашимхан ; ҚР Білім және ғылым м-гі, Әл-Фараби атын. ҚазҰУ. - Алматы : Қазақ ун-ті, 2016. - 285
4. Физикалық химия : оқулық / С.Х. Хұсайын ; ҚР Білім және ғылым м-гі, Қ.И. Сәтбаев атын. ҚазҰТУ. - Алматы : ҚазҰТУ, 2014. - 403, [1] б. : сур. - Библиогр.: 355-356 б. - ISBN 978-601-228 643-4