СӘТБАЕВ УНИВЕРСИТЕТІ SATBAYEV UNIVERSITY

Дәрілік заттардың тұрақтылығы. Химиялық кинетика негіздері

Дәріс оқытушысы:
PhD, қауымд. профессор
Оңалбек Дамира Дүйсембекқызы
damira.onalbek@gmail.com

Дәрілік заттардың тұрақтылығы

«Тұрақтылық» термині фармацевтикалық өндірісте дәрілік заттың (немесе дәрілік форманың) оның өндірілу кезіндегі күйін сақтау қабілетін білдіреді — яғни белгілі сақтау шарттарында белгіленген сапа параметрлерін жоғалтпай қалуы. Мысалы, World Health Organization (WHO) анықтамасы бойынша: фармацевтикалық өнімнің химиялық, физикалық, микробиологиялық және биофармацевтикалық қасиеттерін белгіленген шектерде сақтау мүмкіндігі – тұрақтылығы. Бұдан шығатын негізгі мағынасы: дәрілік заттың сапасы, қауіпсіздігі және тиімділігі сақтау мерзімі ішінде қамтамасыз етілуі керек.

Фармацевтикалық өндірісте «тұрақтылық» ұғымы тек химиялық тұрақтылықты ғана емес, сонымен қатар физикалық, микробиологиялық, терапевтикалық (биожүктілік, диссолюция и т.б.) тұрақтылықты да қамтиды

Тұрақтылықтың дәрілік заттар үшін маңызы

Науқасқа берілетін дәрі «жарамды мерзімі» ішінде оның дозасы, сапасы, қауіпсіздігі мен тиімділігі сақталуы тиіс. Егер тұрақтылық бұзылса — белсенді заттың концентрациясы төмендеуі, дәрілік форма өзгеруі, деградация өнімдерінің пайда болуы мүмкін.

Өндірісте сақтау мерзімін (shelf-life), қайта тексеру мерзімін (retest date) анықтау, сақтау шарттарын белгілеу үшін тұрақтылық зерттеулері негіз болмақ.

Клиникалық және реттеуші талаптарға сай болу үшін (мысалы, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) талаптары) тұрақтылық бағдарламасы маңызды.

Тұрақтылықтың негізгі түрлері

Тұрақтылықты бірнеше түрге бөлуге болады:

• **Химиялық тұрақтылық** — белсенді заттың химиялық құрылымының, оның бос күйіндегі қасиеттерінің (концентрация, примесейлер саны) сақталуы.

• **Физикалық тұрақтылық** — гранулометриялық құрамы, кристалл түрі, түрі (аморф-кристалл), растворимостығы, көрінісі (түсі, түссіздігі), тұнба түзілуі немесе булану әсерінен өзгермеуі.

• **Микробиологиялық тұрақтылық** — микробиологиялық ластанудың немесе микроағзалардың көбеюінің болмауы, микробиологиялық қауіпсіздікті сақтау.

• **Терапевтикалық (биофармацевтикалық) тұрақтылық** — дәрілік форма көрсетілген терапевтикалық әсерін сақтауы (мысалы, диссолюция, биожетімділік) және деградация арқылы зиянды өнімдердің пайда болмауы.

Мысал ретінде: аморфты түрдегі дәрілік заттар физикалық түрде тұрақтылық жағынан мәселе болу мүмкін (кристаллану, кристалл түрінің өзгеруі) — бұл физикалық тұрақтылық саласына жатады.

Химиялық тұрақтылықтың ерекшеліктері

Химиялық тұрақтылық — белсенді заттың өзіндік химиялық құрылымы сақталуы және деградация өнімдері пайда болмауы немесе шамалы болуы шарт.

Мысалы, негізгі деградация жолдары: гидролиз, тотығу-тотықсыздану, изомеризация, декарбоксилдену. Бұл тұрғыдан химиялық тұрақтылық ерекше маңызды, себебі белсенді заттың құрылымдық өзгеруі оның терапевтикалық әсерін төмендетуі немесе зиянды өнімдер туғызуы мүмкін.

Мысалы:

• Эфир немесе амид топтары бар молекулалар су және ылғал қатысында гидролизге бейім.

• Тотығуға сезімтал топтары бар молекулалар жарық, ауа, метал иондарының болуы кезінде деградацияға ұшырайды.

Дәрілік заттардың тұрақсыздықтың себептері

Тұрақсыздықтың себептері көп, мыналар негізгі болып табылады:

Температура әсері: температура жоғарылаған сайын химиялық реакция жылдамдығы көбейеді, бұл деградацияны жеделдетеді.

Ылғал/су қатынасы: гидролизге, физикалық өзгерістерге (мысалы, кристализация, аморфты түрден кристалл түрге) әкелуі мүмкін.

Жарық (ультракүлгін, көрінетін сәуле): фотодеградацияны тудырады, әсіресе жарыққа сезімтал заттар үшін.

Ауадағы оттегі / метал иондары / катализаторлар: тотығу реакцияларын күшейтеді.

pH ортаның шамасы: аминдер, эстерлер және басқа топтары ерекше pH әсеріне сезімтал. Шамадан тыс қышқыл немесе сілтілі орта деградацияны тудыруы мүмкін.

Қаптама және сақтау шарттары: жарық, ылғал, оттегі өтімділігін азайтатын қаптама қолданбау тұрақтылықты төмендетеді.

Белсенді заттың молекула құрылысы: функционал топтардың болуы, аморфты немесе кристалл күйі — физикалық және химиялық тұрақтылыққа әсер етеді.

Тұрақтылыққа әсер ететін негізгі факторлар

Дәрілік заттардың тұрақтылығына әсер ететін факторлар: физикалық, химиялық және микробиологиялық факторлар.

- **Физикалық факторлар**: температура, ылғалдылық, жарық (ультракүлгін/көрінетін), контейнер-қаптама жүйесінің қасиеттері (материал, газ өтімділік)
- **Химиялық факторлар**: молекуланың химиялық құрылымы (функционал топтар), орта (pH, еріткіш), катализаторлардың (метал иондары, қоспалар) болуы, тотығу/гидролиз/изомеризация жолдары
- **Микробиологиялық факторлар**: микроорганизмдердің өсуі, консерванттардың тиімділігі, стерильді емес формалардағы ластану мүмкіндігі

Температураның әсері

Температураның жоғары болуы химиялық реакциялардың жылдамдығын арттырады. Бұл негізгі түрде **аррениус теңдеуі** арқылы сипатталады:

- $k = A\, e^{-\frac{E_a}{RT}}$

- Мұндағы k — жылдамдық константасы,
- E_a —активтендіру энергиясы,
- R — универсал газ тұрақтысы,
- T — абсолютті температура.
- Бұл теңдеу арқылы температура артқанда реакция жылдамдығы (деградация-реакциясы) жоғарылайтыны түсіндіріледі.
- Мысалы, жоғары температурада лиофильденбеген қатты дәрілік формаларда деградация және физикалық өзгеру (мысалы, кристалл түрінің өзгерісі) жиі кездеседі.
- Теориялық тұрғыдан, температураны төмендету арқылы дәрілік заттың тұрақтылығын арттыруға болады – бұл фармацевтикалық өндірісте кең қолданылатын тәсіл.
- **Механизмдік жайт**:
  жоғары температура → молекулалардың кинетикалық энергиясы жоғарылайды → активтену энергиясын жеңу ықтималдығы артады → деградация реакциялары (гидролиз, тотығу, изомеризация) жылдам жүреді.

Молекулалық қозғалыс және энергия (Кинетикалық негіз)

Температура артқанда:

•молекулалардың **тербеліс, айналу және ілгерілемелі қозғалысы** күшейеді;

•молекула арасындағы **аралық байланыстар (сутектік, ван-дер-ваальс, иондық)** әлсірейді;

•нәтижесінде кейбір химиялық байланыстардың үзілуі жеңілдейді.

Бұл құбылыс **Аррениус теңдеуімен** сипатталады. Яғни, **температура артқанда (T↑)** → бөлшектердің энергиясы артады → **E_a тосқауылын жеңу оңайырақ** → реакция жылдамдығы (k) жоғарылайды → деградация үдейді.

- **Су молекулалары мен ылғалдың рөлі**

Қатты дәрілік форма лиофильденбеген болса, оның құрамында аз да болса **қалдық ылғал (H_2O)** қалады. Жоғары температурада бұл су:

- буланып кетпей тұрып, **жылдам қозғалатын молекулаларға айналып**,
- **катализатор немесе реакция ортасы** қызметін атқарады.
- Мысалы:
- Эфир, амид, лактам, карбамат топтары бар дәрілерде су молекуласы **гидролиз реакциясын** катализдейді:

$$R–COOR' + H_2O \rightarrow R–COOH + R'–OH$$

$$R–CONH_2 + H_2O \rightarrow R–COOH + NH_3$$

- Бұл реакциялар температура артқан сайын жылдам жүреді, себебі активтену энергиясы азаяды.

Физикалық қайта құрылым (кристалл түрінің өзгерісі)

Жоғары температурада молекулалардың **қозғалғыштығы артады**, сондықтан қатты дәрілердің ішкі құрылымы (торы) тұрақсызданады:

•**Аморфты күй** → ретсіз молекулалар → энергия көп →
температура жоғарылағанда олар қайта орналасып, **кристалл күйге (реттелген тор)** айналады.

Бұл **кристаллдану процесі** дәрілік заттың:

•**ерігіштігін**,

•**биожетімділігін**,

•**жылдам әсер етуін** төмендетеді.

Мысалы, **аморфты индометацин** сақтау кезінде кристалл түріне өтіп, терапевтикалық тиімділігі азаяды.

Полиморфизм және фазалық ауысу

Көптеген органикалық қосылыстар бірнеше кристалл түрінде (полиморфтық формада) бола алады. Температура жоғарылағанда олардың **энергетикалық минимумдары өзгереді**, нәтижесінде:

•бір полиморф екіншісіне ауысады (мысалы, α → β);

•бұл ауысу **эндотермиялық** процесс, көбінесе **қайтымсыз**.

Бұл құбылыс дәрілік заттың:

•**ерігіштігін**,

•**түсі мен механикалық беріктігін**,

•**еріту жылдамдығын** өзгертеді.

Ылғалдылықтың әсері

Ылғалдылық — гидролиз реакциялары үшін катализатор ретінде әрекет етеді: су молекулалары реакцияға қатысады немесе ортадағы су-ион концентрациясы гидролиз жылдамдығын арттырады.

Ылғалдылық қоршаған ортада адсорбция, кристаллизация өзгерістері, аморфты түрден кристалл түрге көшу сияқты физикалық өзгерістерді туғызуы мүмкін.

- Дәрілік заттарда ылғалдылық жоғары болса, микроорганизмдердің көбеюі мүмкін, бұл микробиологиялық тұрақтылықты төмендетеді.

Бірінші ретті реакцияның кинетикалық теңдеуі, оны **Норрис және Аррениус** заңдылықтарына негізделген **химиялық кинетика теңдеуі** деп атайды

$$\frac{dC}{dt} = -kC$$

- мұндағы C — белсенді зат концентрациясы.
- Бұл теңдеу химиялық және фармацевтикалық кинетикада дәрілік заттардың тұрақтылығын сипаттайтын негізгі математикалық модель болып табылады.
- ылғалды төмен деңгейде сақтау арқылы гидролиздік деградацияны баяулатуға болады.

Бұл теңдеу **дәрілік заттардың тұрақтылығын болжау** үшін қолданылады:

- Дәрі концентрациясы уақыт өте қалай азаятынын есептейді.
- **Жарамдылық мерзімін** анықтауға мүмкіндік береді.
- **Жартылай ыдырау уақыты ($t_{1/2}$)** есептеледі:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

- Бұл — заттың концентрациясы екі есе азаюға кететін уақыт.

pH ортаның әсері

•Белсенді заттардың молекуляр құрылымында аминдер, карбоксил, эфирлер, эстерлер сияқты топтар бар болса — ортадағы pH өзгерісі арқылы реакция жылдамдығы айтарлықтай өзгереді. Мысалы, эстерлар қышқыл немесе сілтілі ортада гидролизге тез ұшырайды. Изомеризация реакциялары да pH-ға тәуелді болуы мүмкін.

•Теориялық: pH әсері арқылы молекуланың протонация/дезпротонация күйі, су молекуласы немесе гидроксид иондарының жетімділігі өзгереді → реакция жолдары мен жылдамдықтары өзгереді.

•Фармацевтикалық өндірісте: форманы әзірлеу кезінде оптималды pH анықталып, буферлік жүйелер қолданылып, тұрақтылықты арттыруға тырысады.

Қоспалар, метал иондары, катализаторлардың әсері

- Метал иондары (мысалы, Fe^{2+}, Cu^{2+}) тотығу-тотықсыздану реакцияларында катализатор ретінде қызмет етіп, белсенді заттардың тотығуын жылдамдатады.
- Қоспалар/эксципиенттер (мысалы, энзимдер, амин қышқылдары, оңай гидролизденетін заттар) белсенді затпен реакцияға түсуі мүмкін, немесе белсенді заттың деградациясын катализдеуі мүмкін.
- Теориясы: катализаторлар реакцияның активтену энергиясын төмендетеді, сондықтан деградация реакциясы оңай жүреді.
- Практикада: метал-тотықтырғыштар/қоспалардан тазарту, металды шектеу, антиоксиданттар қосу — тұрақтылықты қолдау шаралары.

Қаптама және сақтау шарттары

•Қаптама материалдары — газөтімділігі (оттегі, ылғал), жарық өткізімділігі, механикалық беріктігі сияқты сипаттарға ие болуы керек. Жаман қаптама оттегі/ылғал/жарықтың өтуін жеңілдетіп, тұрақтылықты төмендетеді.

•Сақтау шарттары (температура мен ылғалдылық) – мысалы, ашық ортада сақтау, температураның жиі ауысуы деградацияны арттыра алады.

•Теория: Оттегі/ылғал/жарық – деградация реакцияларын бастайтын сыртқы факторлар. Қаптама осы факторлардың әсерін азайту керек.

•Практикада: «ықтимал суық тізбек», «қатты тінтуектердегі сақтау», «қара шыны бөтелке», «алюминий қаптама» сияқты тәсілдер қолданылады.

Молекулалық құрылым мен дәрілік форма факторлары

•Белсенді заттың химиялық құрылымы (эфир, амид, спирт, эфир – гидролизге/тотығуға сезімтал топтар) тұрақтылықты анықтайды.

•Дәрілік форма (түзектелген таблетка, капсула, суспензия, ерітінді) — қатты формада болғанда деградация көбірек баяулауы мүмкін; сұйық формада су/оттегі/жарық әсері жоғары.

•Кристалл немесе аморфты түр — аморфты түр әдетте тұрақсызырақ, себебі молекула статистикалық тұрғыдан қозғалысы жоғары, деградация жеңілірек.

•Теория: молекулалық қозғалғыштық, құрылымдық дефектілер және қатты матрицадан газ/су өту пайызы реакция жылдамдығына әсер етеді.

•Практикада: кристалл түрін тұрақтандыру, лиофилизация, қатты бейіні формаларын қолдану — тұрақтылықты жоғарылатуға бағытталған.

Химиялық кинетика

Химиялық реакциялардың жылдамдығын зерттейтін химияның саласы **химиялық кинетика** деп аталады.



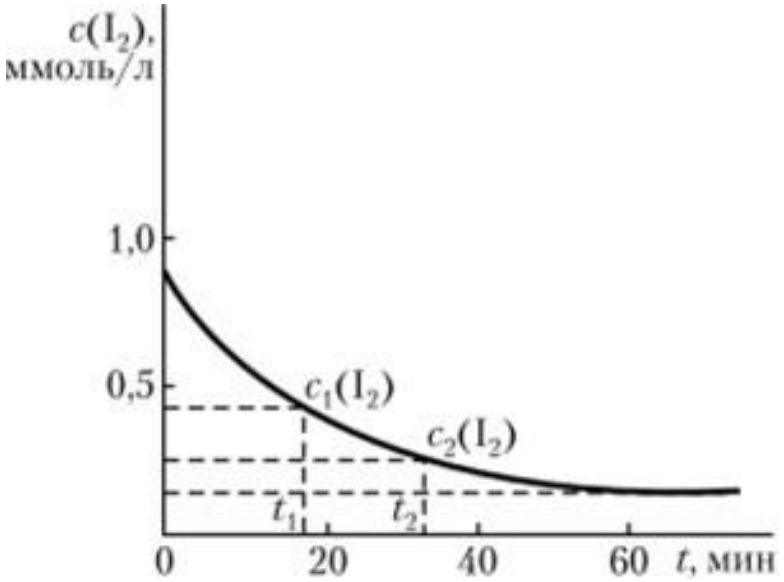
Химиялық термодинамика белгілі бір процестердің жүзеге асу принципиалды мүмкіндігін анықтауға мүмкіндік береді. Алайда, реакцияның термодинамикалық тұрғыдан мүмкін екендігі, оның шын мәнінде жүретіндігін білдірмейді. Бұл сәйкессіздіктің себебі, реакцияның жылдамдығының белгілі бір жағдайларда өте төмен болуы мүмкін. Мысалы, көптеген органикалық заттардың тотығуы термодинамика тұрғысынан төмен температурада да мүмкін, бірақ нақты жағдайларда бұл процестер өте баяу жүреді. Егер бұл процестер қоршаған орта жағдайында айтарлықтай жылдамдықпен жүрсе, тірі организмдердің бар болуы мүмкін болмас еді. Реакциялардың жылдамдығы мен реагенттердің өзара әрекеттесуінің аралық кезеңдері химиялық кинетика арқылы зерттеледі. Химиялық процестерді кинетика тұрғысынан зерттеу олардың механизмін (аралық кезеңдердің ретін анықтау) зерттеуге және олардың өту шарттарын оңтайландыруға мүмкіндік береді.

Химиялық реакцияның жылдамдығы

Химиялық реакцияның жылдамдығы деп бастапқы заттардың немесе өнімнің біреуінің концентрациясының уақыт бірлігінде өзгеруін айтады.

Реакцияның жылдамдығы келесі факторларға тәуелді:

- Реагенттерің табиғаты
- Реагенттердің концентрациясы
- Реагенттердің жанасу ауданы
- Температура (Вант-Гофф ережесі, Аррениус теңдеуі)
- Катализатордың болуы
- Газ тәрізді реагенттер болған жағдайда — қысым.



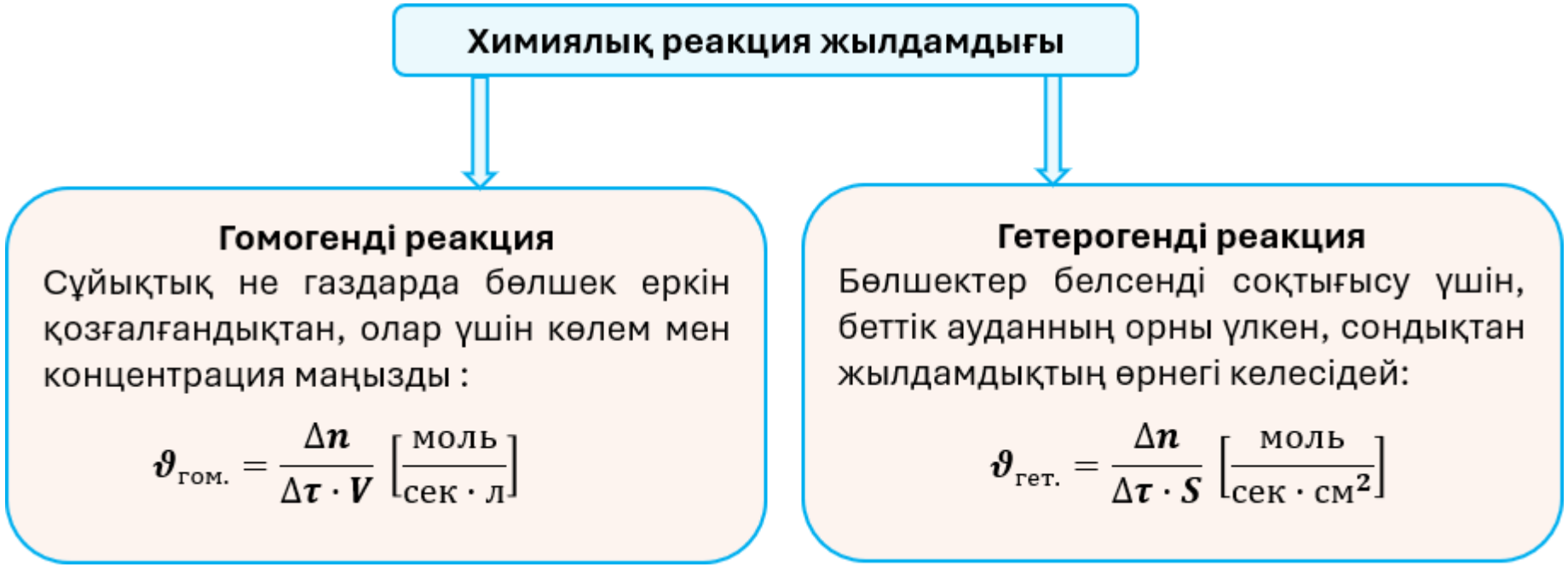
$$H_2 + I_2 \rightarrow 2HI$$

бесцветный + фиолетовый → бесцветный

$$\overline{v}(HI) = -\frac{c_2(HI) - c_1(HI)}{t_2 - t_1} = -\frac{\Delta c(HI)}{\Delta t}$$

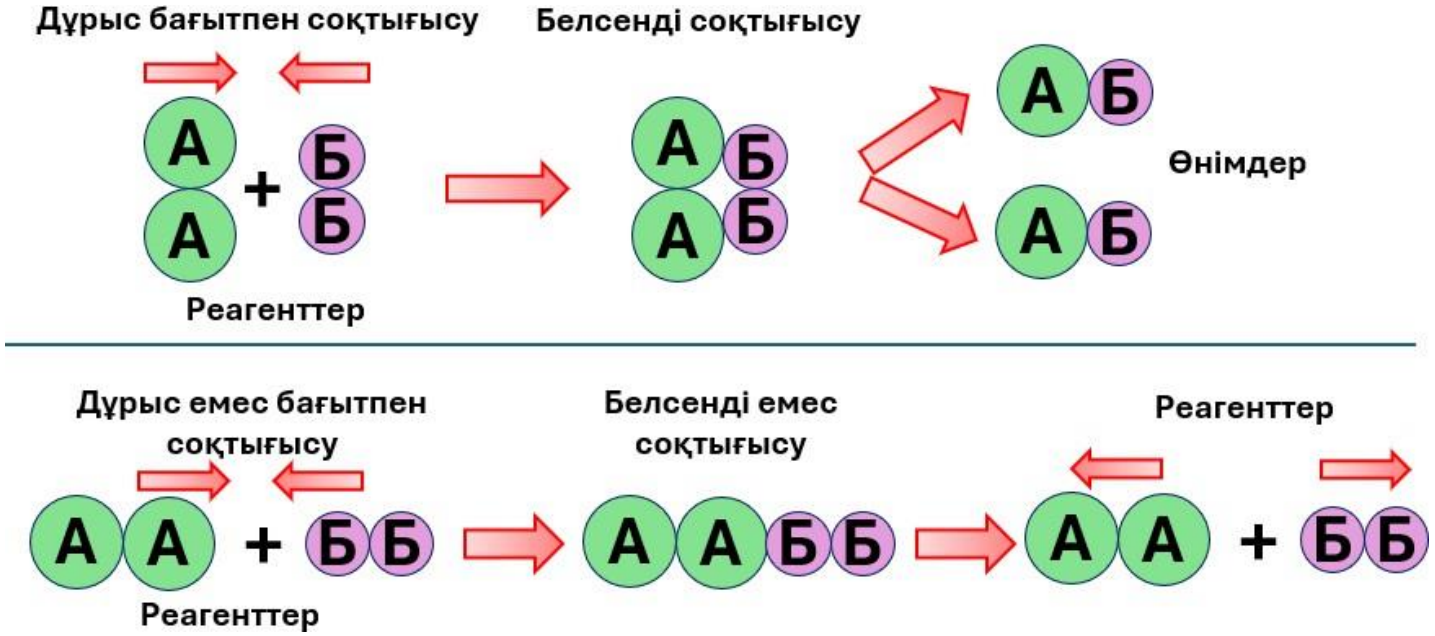
Гомогенді және гетерогенді реакция

Біртекті ортада жүретін реакцияларды **гомогенді реакциялар** деп атаймыз. Әртүрлі фазалардың әсерлесуі арқылы жүретін химиялық реакцияларды **гетерогенді реакциялар** деп атаймыз.



Белсенді соқтығысулар теориясы

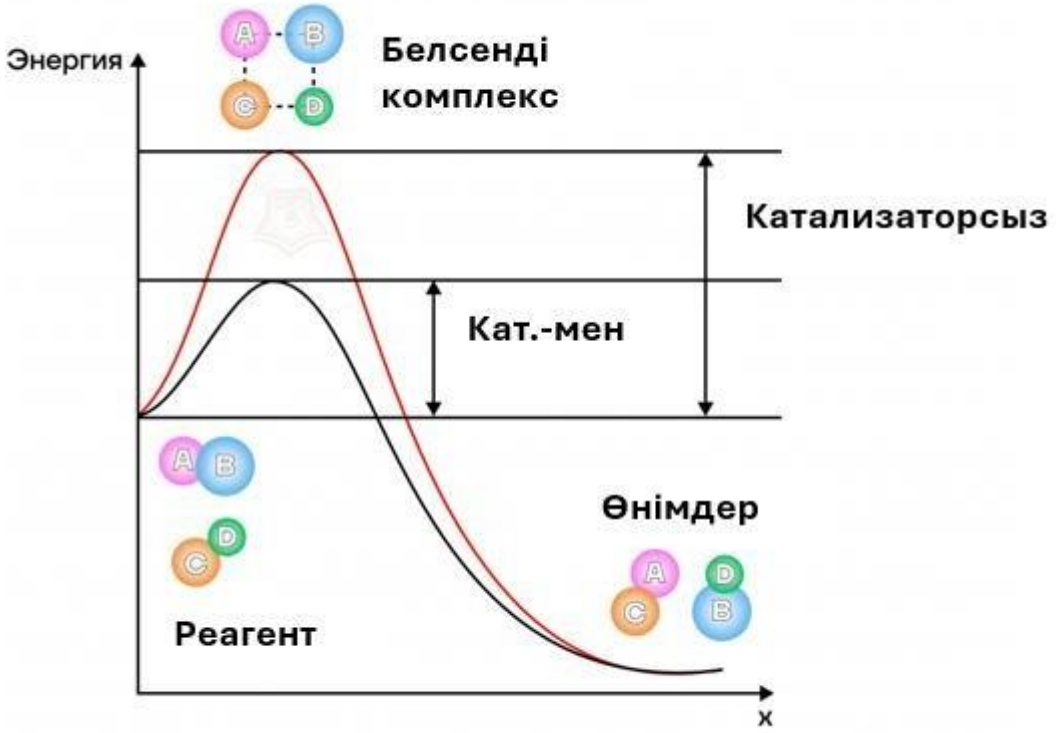
Белсенді соқтығысулар теориясы (С. Аррениус) химиялық өзара әрекеттесу тек белсенді бөлшектердің соқтығысуы кезінде ғана жүзеге асатынын негіздейді. Бұл бөлшектерде реакцияның потенциалдық тосқауылын еңсеруге жеткілікті энергия болуы керек және олар кеңістікте бір-біріне қатысты дұрыс бағытталған болуы тиіс. Реакцияның орын алуы үшін соқтығысқан бөлшектер белгілі бір минималды энергия мөлшеріне, яғни активация энергиясына ие болуы керек.



Активтендіру энергиясы

Көптеген органикалық химиялық реакциялар **ΔG** мәніне қарамастан өте баяу өтеді. Реакцияның төмен жылдамдығының басты себебі — реагент молекулаларының реакцияға кіру үшін белгілі бір минималды энергияға ие болуы қажеттілігі, бұл **белсендіру энергиясы** деп аталады.

Бұл процессті энергетикалық диаграмма арқылы түсіндіргенде, ең қарапайым A → B реакциясын қарастыруға болады. Әрбір қосылыс, реагент A мен реакция өнімі B, белгілі бір химиялық потенциалға (P_p және $P_{өн}$ сәйкесінше) ие болады. Реакцияның бос энергиясының өзгерісі (ΔG) потенциалдар айырмасын көрсетеді. A қосылысы B-ға айналуы үшін энергетикалық тосқауылды еңсеруі керек, оның шыңы P_a P_p-ден жоғары. Потенциалдар айырмасы P_a - P_p активация энергиясы (Ea) деп аталады.



$$E_a = -RT\ln\left(\frac{k}{A}\right)$$

Әрекеттесуші массалар заңы

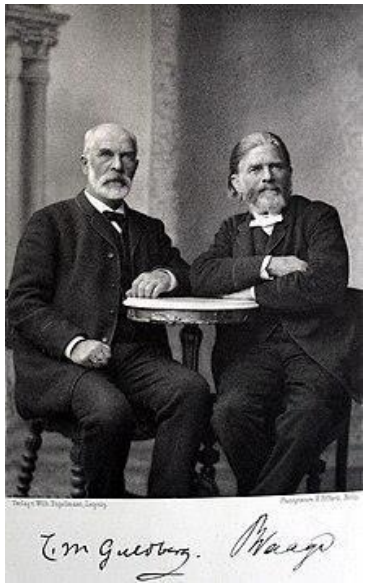
Температура тұрақты болғанда реакцияның жылдамдығы әрекеттесуші заттар концентрациясының көбейтіндісіне тура пропорционал.

$aA+bB = cC + dD$ реакциясы үшін :

$$\boldsymbol{\nu = k \cdot c^{a}(A) \cdot c^{b}(B)}$$

k – жылдамдық константасы

c (A) және c (B) заттардың молярлық концентрациясы

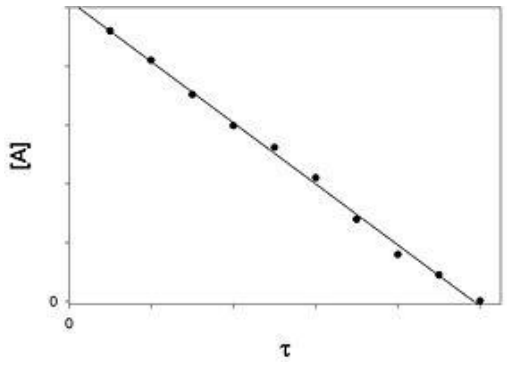


К.Гульдберг пен П.Вааге (1967 ж.)

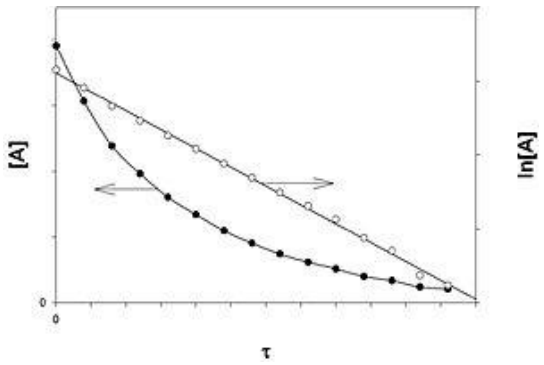
Реакция реттілігі

• Реакцияның жылдамдығы тек активация энергиясы мен температурадан ғана емес, сонымен қатар **реагенттердің концентрациясына** да тәуелді. Егер тек бір субстрат А қатысса, онда жылдамдық ν концентрацияға $[A]$ тура пропорционал болады; **бұл бірінші ретті реакция**.

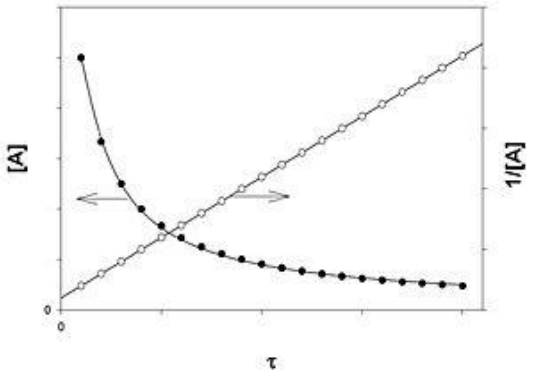
• Егер реакцияға екі реагент, А және В, қатысса, онда бұл **екінші ретті реакция** болып табылады. Бұл жағдайда ν реагенттердің концентрацияларының көбейтіндісіне пропорционал болады. Реакцияның жылдамдығының тұрақтысы k және k' — реакцияның жылдамдығының константалары — реакцияның түріне және оның жүргізілу шарттарына тәуелді.



0 ретті



I ретті



II ретті

Әсер етуші факторлар

1. Әрекеттесуші заттардың табиғаты

Мысалы, металл неғұрлым белсенді болса, оның тотығуы (ауаның оттегімен әрекеттесуі) соғұрлым жылдамырақ болады және суға реакциясы да қарқындырақ болады. Мысалы, калий ауада өздігінен тұтануы мүмкін, ал мырыш қалыпты жағдайда өте баяу тотығады. Калий қалыпты жағдайда сумен жарылыс тудырып қатты реакцияға түседі, ал мырыш үшін бұл процесті бастау үшін оны қыздыру қажет. Ұқсас түрде, металдар тұз қышқылымен әртүрлі жылдамдықпен әрекеттеседі: металл неғұрлым белсенді болса, реакцияның жылдамдығы соғұрлым жоғары болады.

2. Концентрацияның әсері (Әрекеттесуші массалар заңы)

Әсер етуші массалар заңы — химиялық кинетиканың негізгі заңы. Бұл заңға сәйкес, химиялық реакцияның жылдамдығы реагенттер концентрацияларының көбейтіндісіне тура пропорционал болады. **Соқтығысулар теориясы** бойынша, реагенттер молекулаларының соқтығысуы концентрацияның өсуімен жиілеуде, сондықтан реакцияның жылдамдығы артады. Реагенттердің концентрациясы жоғарылаған сайын реакцияның жылдамдығы да жоғарылайды.

3. Әрекеттесу ауданының әсері

Гетерогенді реакциялар үшін келесі тәуелділік дұрыс: реагенттердің ұнтақтау дәрежесі неғұрлым жоғары болса, реакцияның жылдамдығы соғұрлым жоғары болады. Бұл ұнтақтауды қатты заттарды ұнтақтау немесе сұйықтықтарды бүрку арқылы жүзеге асыруға болады. Мысалы, тұз қышқылының мрамор ұнтағымен реакциясы мрамордың үлкен кесектеріне қарағанда жылдамырақ өтеді. **Гомогенді реакциялар** үшін, электролиттер ерітінділеріндегі иондар арасындағы реакциялар іс жүзінде бірден жүреді.

Әсер етуші факторлар

4. Температура

Температураның жоғарылауы реакцияның жылдамдығын арттырады. **Вант-Гофф ережесі** бойынша, температураны әрбір 10°С-қа көтергенде химиялық реакцияның жылдамдығы шамамен **в 2-4 есе** артады. Бұл ереже реакция жылдамдығының температураға тәуелділігін сипаттайды.

$$\frac{v_2}{v_1} = \gamma^{\frac{(t_2 - t_1)}{10}}$$

5. Катализатор

Көптеген реакциялардың жылдамдығы арнайы заттардың, катализаторлар мен ингибиторлардың, қатысуымен арттырылуы немесе азайтылуы мүмкін. **Катализатор** — бұл реакцияға қатысатын, бірақ химиялық реакция аяқталғаннан кейін өзгермей қалған зат. Ол реакцияның жылдамдығын өзгертеді, бірақ соңында өзінің бастапқы күйін сақтайды.

6. Қысым (газдар үшін)

Қысым мен көлем бір-біріне қарама-қарсы шамалар болып табылады:

- Қысымның артуы =көлемнің кемуі;
- Қысымның төмендеуі =көлемнің ұлғаюы.

Бұл байланыс **Бойль заңымен** сипатталады, ол изотермиялық процестер кезінде (температура тұрақты болғанда) қысым мен көлемнің кері пропорционалдығын көрсетеді.

Химиялық кинетика негіздері

- **Химиялық кинетика** — реакцияның жылдамдығын және оған әсер ететін факторларды зерттейтін ғылым.
- **Негізгі заңдылықтар:**
- **Реакция жылдамдығы (v):** $v = -\frac{dC_A}{dt} = kC_A^n$

- мұндағы k — жылдамдық константасы, n — реакция реттілігі.
- **Бірінші ретті реакция:** $\ln\frac{C_0}{C_t} = kt$

→ дәрілік заттың концентрациясы уақыт бойынша экспоненциалды кемиді.

Жартылай ыдырау уақыты: $t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$

- **Екінші ретті реакция:** $\frac{1}{C_t} = \frac{1}{C_0} + kt$

- **Аррениус теңдеуі:** $k = Ae^{-E_a/RT}$

E_a — белсендіру энергиясы, T — температура (К), R — газ тұрақтысы.

Температура 10°C-қа артқанда реакция жылдамдығы шамамен 2 есе өседі

Химиялық кинетиканың дәрілік заттарға әсері

Препарат / жүйе	Негізгі деградация жолы	Кинетика	Негізгі фактор	Тұрақтандыру
Аспирин (ерітінді/ылғалды орта)	Эфирдің гидролизі → салицил қышқ.	Псевдо-1-ретті (pH-қа тәуелді)	pH, T, ылғал	Құрғақ сақтау, буфер, төмен T
Пенициллиндер	β-лактам сақинасының гидролизі	1-ретті (көбіне)	pH↑/ылғал↑, T	Ұнтақ түрінде, төмен T, құрғақ
Аскорбин қышқылы	Тотығу (O_2)	1-ретті (көп жағдайда)	O_2, металл іздері, pH	ЭДТА, антиоксидант, инертті газ
Адреналин	Фото- және оттегілік тотығу	1-реттіге жуық	Жарық, O_2, металл	Қара шыны, антиоксидант, хелатор
Суспензиялар (қатты-сұйық)	Еріген фаза деградациясы	0-реттіге жуық	Қанықкан ерітінді, беткі процесс	Бөлмені бақылау, қаптама
Фотосезімтал дәрілер(нифедипин, рибофлавин)	Фотолиз/фотототығу	Нөл/бірінші ретті режимі	Жарық ағыны	Жарыққа төзімді қаптама

НАЗАРЛАРЫҢЫЗҒА РАХМЕТ!