MUNI
PHARM

Kinetika chemických reakcí,
určování řádu reakce.
Faktory ovlivňující kinetiku reakcí.
Význam kinetiky pro návrh lékových forem.

Prof. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.

KINETIKA LÉKU

- změny (konc., …) / čas

- ve farmacii:
  - stabilita léčiv: nestálost, chem. a fyz. změny (rozklad LL, oddělování fází...), i změna LL na toxickou l.
  - disoluce - rychlost uvolňování léčiva do roztoku
  - absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování - farmakokinetika v lidském organismu
  - účinek léčiva na molekulární úrovni – farmakokinetika v lidském organismu

RYCHLOSTI A ŘÁDY REAKCÍ

- Reakce:
  - Homogenní
  - Heterogenní - na styku 2 fází
  - Izolované - studium základních vztahů
  - Simultánní - vratné, bočné, následné (řetěz)

- Reakční rychlost (okamžitá): $v = -\frac{dc_{vých}}{dt}$ nebo $v = \frac{dc_{prod}}{dt}$

- Molekularita reakce:
  - počet molekul účastnící se elementární reakce
  - monomulekulární: A $\longrightarrow$ produkt(y) (isomerizace, rozklad, ...)
  - bimolekulární: A + B $\longrightarrow$ C + D

    2A $\longrightarrow$ A_2

    $v = -\frac{d(A)}{dt} = k.[A].[B]$

    $v = -\frac{1}{2}.\frac{d(A)}{dt} = \frac{d(A_2)}{dt} = k.[A]^2$
  - vícemolekulární: zřídkavé

RYCHLOSTI A ŘÁDY REAKCÍ

- obecně:
  - aA + bB + cC + ... ⟶ produkty

$$v = -\frac{1}{a}.\frac{d(A)}{dt} = -\frac{1}{b}.\frac{d(B)}{dt} = ... = k.[A]^a.[B]^b.[C]^c...$$

  - a + b + c + ... = reakční řád

  - př.: $CH_3COOH + C_2H_5OH = CH_3COOC_2H_5 + H_2O$
    - reakce druhého řádu
  - v případě CH_3COOH jako rozpouštědla – nadbytek – minimální úbytek během reakce – na $[CH_3COOH]$ relativně nezáleží - reakce pseudo-prvního řádu

REAKCE NULTÉHO ŘÁDU

- rychlost reakce nezávisí na koncentraci výchozích látek
  - A → B + ...

$$v = -\frac{d(A)}{dt} = k_0$$

$$\int_{A_0}^{A_t} dA = -k_0 . \int_0^t dt$$

$$A_t - A_0 = -k_0 . t$$

$$A_t = A_0 - k_0 . t$$

$$t_{1/2} = \frac{A_0}{2 . k_0}$$

REAKCE PRVNÍHO ŘÁDU

- rychlost reakce je přímo úměrná první mocnině koncentraci výchozích látek:
  - př.: $H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2$

$$v = -\frac{d(A)}{dt} = k_1.[A]$$

$$\int_{A_0}^{A_t} \frac{dA}{A} = -k_1.\int_0^t dt$$

$$\ln A_t - \ln A_0 = -k_1.t \qquad \ln \frac{A_t}{A_0} = -k_1.t \qquad t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_1}$$

$$A_t = A_0.e^{-k_1.t}$$

REAKCE DRUHÉHO ŘÁDU

– A + B $\longrightarrow$ produkty

$$v = -\frac{d(A)}{dt} = -\frac{d(B)}{dt} = k_2.[A].[B]$$

$a = [A_0],\ b = [B_0],\ x =$ konc produktu

$$\frac{dx}{dt} = k_2.(a-x).(b-x)$$

když a = b, pak $\frac{dx}{dt} = k_2.(a-x)^2$

$$\int_0^x \frac{dx}{(a-x)^2} = k_2.\int_0^t dt \qquad \left(\frac{1}{a-x}\right) - \left(\frac{1}{a-0}\right) = k_2.t$$

$$\left(\frac{x}{a.(a-x)}\right) = k_2.t \qquad t_{1/2} = \frac{1}{a.k_2}$$

REAKCE DRUHÉHO ŘÁDU

– A + B ⟶ produkty

když a ≠ b, pak $\frac{dx}{dt} = k.(a-x).(b-x)$

$$\frac{2,303}{a-b}.\log\frac{b.(a-x)}{a.(b-x)} = k_2.t$$

URČOVÁNÍ ŘÁDU REAKCE

1. z obecné rovnice reakční rychlosti: $v = k \cdot c^n$

2. z poločasu reakce: $t_{1/2}$ je přímo úměrný $1/a^{n-1}$

3. graficky:
   - $c = f(t)$…0. řád
   - $\log c = f(t)$…1. řád
   - $1/c = f(t)$…2. řád
   - $1/c^2 = f(t)$…3. řád

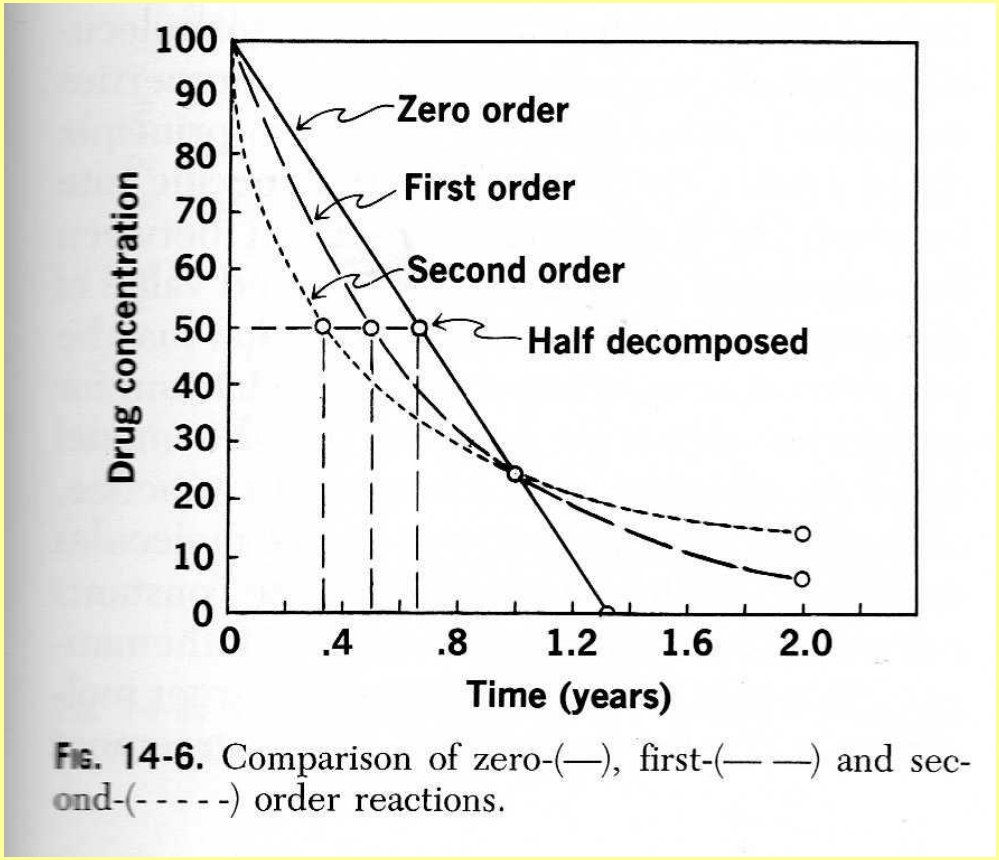

FIG. 14-6. Comparison of zero-(—), first-(— —) and second-(- - - -) order reactions.

VLIV TEPLOTY A DALŠÍCH FAKTORŮ NA RYCHLOST REAKCE

- kromě koncentrace reagujících látek: teplota, vlastnosti rozpouštědla, katalýza, světelné zář…

- teplota:
  - vyjadřuje experimentální Arrheniův vztah: $k = A.e^{-E_a/R.T}$

    A = frekvenční faktor, E_a = aktivační energie (zreagovat mohou jen molekuly mající dostatečnou kinetickou energii na překonání energetické bariéry)
  - z kinetické teorie plynů pro molekuly s $E > E_a$:

    f = Boltzmanův faktor (f_i = podíl molekul mající danou kinetickou E_i), $f_i = \frac{N_i}{N_{total}} = e^{-E_i/R.T}$

    $k_2 = z \,.\, f$, k_2= rychl. konst. bimolekulární reakce,

    z = srážkový faktor (otázka směru),

    u složitějších látek – vliv prostorové orientace:

    $A = z \,.\, P$, kde P = stérický faktor, A = frekvenční faktor

VLIV TEPLOTY A DALŠÍCH FAKTORŮ NA RYCHLOST REAKCE

- rozpouštědlo:
  - neelektrolyty: závisí na parametrech rozpustnosti
  - iontové reakce: závisí také na dielektrické konstantě rozpouštědla a iontové síle

  - A + B $\Longleftrightarrow$ (A…B)* $\Longrightarrow$ produkty

$$k^* = \frac{a^*}{a_A.a_B} = \frac{c^*}{c_A.c_B}.\frac{\gamma^*}{\gamma_A.\gamma_B}$$

$$v = f\left(\text{frekvence přeměny akt.komplexu na produkty}\right).c^*$$

$$v = f.k^*.c_A.c_B.\frac{\gamma_A.\gamma_B}{\gamma^*}, \text{ zároveň } v = k_2.c_A.c_B$$

$$k_2 = f.k^*.\frac{\gamma_A.\gamma_B}{\gamma^*} = k_0.\frac{\gamma_A.\gamma_B}{\gamma^*}$$

k_0 = rychl.konst. v nekonečně zředěném roztoku

VLIV TEPLOTY A DALŠÍCH FAKTORŮ NA RYCHLOST REAKCE

- rozpouštědlo:

$$k_2 = k_0 . \frac{\gamma_A . \gamma_B}{\gamma^*} \quad \wedge \quad \log \gamma_2 = \frac{V_2 . \Phi_1^2}{2,303 . R . T} . (\delta_1 - \delta_2)^2$$

$$\log k_2 = \log k_0 + \log \gamma_A + \log \gamma_B - \log \gamma^*$$

$$\log k_2 = \log k_0 +$$

$$+ \frac{V_A . \Phi_1^2}{2,303 . R . T} . (\delta_1 - \delta_A)^2 + \frac{V_B . \Phi_1^2}{2,303 . R . T} . (\delta_1 - \delta_B)^2 - \frac{V^* . \Phi_1^2}{2,303 . R . T} . (\delta_1 - \delta^*)^2$$

$$platí : V_A \approx V_B \approx V^* \approx V$$

$$\log k_2 = \log k_0 + \frac{V . \Phi_1^2}{2,303 . R . T} . (\Delta\delta_A^2 + \Delta\delta_B^2 - \Delta\delta^{*2})$$

- když $\Delta\delta^* \sim 0$ a $\Delta\delta_A > 0$, $\Delta\delta_B > 0$, pak $k > k_0$…solvatace akt. komplexu
- když $\Delta\delta^* > 0$ a $\Delta\delta_A \sim 0$, $\Delta\delta_B \sim 0$, pak $k < k_0$…solvatace reagujících látek

VLIV TEPLOTY A DALŠÍCH FAKTORŮ NA RYCHLOST REAKCE

- rozpouštědlo:
- vliv iontové síly:
  - $A^{zA} + B^{zB} \leftrightarrows (A\ldots B)^{*\,(zA+zB)} \rightarrow$ produkty
  - aktivitní koeficient γ_i iontu ve zředěném vodném roztoku (<0,01 M) při 25 °C je dán Debye-Hückelovou rovnicí:

$$\log \gamma_i = -0,51.z_i^{\,2}.\sqrt{\mu}$$

pak

$$\log k = \log k_0 + 1,02.z_A.z_B.\sqrt{\mu}$$

μ = iontová síla

  - když bude jedna molekula neutrální – rychlost reakce nezávisí na iont. síle
  - reagující ionty stejného znaménka: rychlost reakce s iont. silou roste
  - reagující ionty opačného znaménka: rychlost reakce s iont. silou klesá

VLIV TEPLOTY A DALŠÍCH FAKTORŮ NA RYCHLOST REAKCE

- rozpouštědlo:
- vliv dielektrické konstanty:
  - látková konstanta, která vyjadřuje, kolikrát se elektrická síla zmenší v případě, že tělesa s el. nábojem jsou místo ve vakuu umístěna v látkovém prostředí
  - v nekonečně zředěném roztoku, kde iont. síla $\mu = 0$:

$$\ln k = \ln k_{\in=\infty} - \frac{N.z_A.z_B.e^2}{R.T.r^*}.\frac{1}{\in}$$

  - $k_{\varepsilon=\infty}$=rychlostní konst. v prostředí s nekonečnou dielektr. konst.

    ε = dielektr. konst. roztoku (= přibližně diel.k. rozpouštědla ve zředěném roztoku),

    N = Avogadr. číslo, z_A (z_B) = náboje iontů, e = jednotka el. náboje,

    r^* = vzdálenost mezi ionty v aktivovaném komplexu

  - reagující ionty stejného znaménka: rychlost reakce s diel. k. roste
  - reagující ionty opačného znaménka: rychlost reakce s diel. k. klesá