

ФИЗИКОХИМИЯ

ТРИНАДЕСЕТА ЛЕКЦИЯ
ЗИМЕН СЕМЕСТЪР 2009/2010

ДИФУЗИЯ

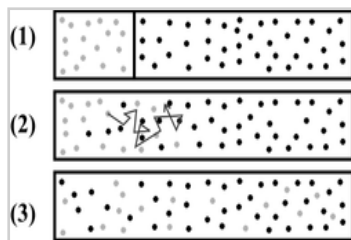
ЗНАЧИМОСТ НА ДИФУЗИЯТА ЗА ФАРМАЦИЯТА

- **Технологични процеси:** разтваряне, смесване, разпределение, лиофилизация, ултрацентрофугиране, преминаване на лекарства и помощни вещества през обвивки, опаковки, филми, стени на пластмасовите контейнери, запушалки и тапи, пропускане на водна пара, газове и др. през полимери и др.
- **Биофармацевтични процеси:** освобождаване на лекарствено вещество от таблетки, прахове и гранули, мази и супозиторни основи, разтваряне на твърди лекарствени форми.
- **Фармакокинетични процеси:** резорбция, разпределение на лекарствените молекули в различни тъкани и органи, елиминирание от организма.

ДИФУЗИЯТА КАТО ФИЗИКОХИМИЧЕН ПРОЦЕС

Дифузия - основно свойство на материята, топлината, импулса, светлината. Движение на частици от област с по-висока към област с по-ниска концентрация.

Дифузията е процес на *масов транспорт* на частици, резултат от *хаотично движение*, обусловен от *концентрационен градиент*.



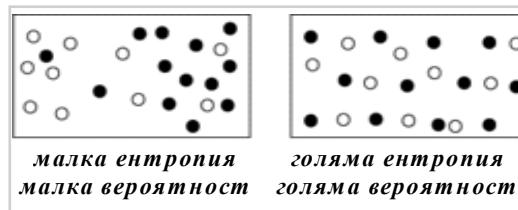
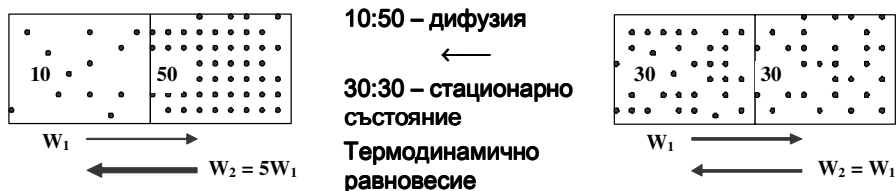
- Хаотично топлинно (*Брауново*) движение на частиците
- При наличие на голям брой частици и концентрационен градиент - голяма вероятност за движение в една посока
- Масов транспорт в една посока
- Стационарно състояние
- Термодинамично равновесие

3

Термодинамична гледна точка:

Дифузията е *спонтанен процес*, протичащ по посока на намаляване на свободната енергия на Гибс ($\Delta G \rightarrow 0$) чрез минимизиране на концентрационния градиент ($dC/dx \rightarrow 0$).

Движеща сила - увеличаване на ентропията на системата ($\Delta S > 0$).

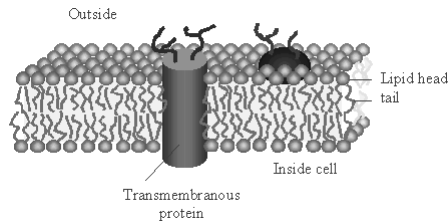


4

ДИФУЗИЯ ПРЕЗ МЕМБРАНА

Мембрана – физична бариера, която разделя две или повече области.

Естествена (биологична) мембрана: двоен слой от фосфолипиди; молекули протеин – преминаващи през в един или двата слоя (трансмембранни протеини); холестерол



Резорбция: преминаване на лекарство от мястото на прилагане в централното кръвообращение \Rightarrow стомашно-чревна стена, кожа и др.

Разпределение: обратим процес на преразпределение на лекарството между кръвта и тъканите \Rightarrow преминаване през капилярни и клетъчни стени в различни тъкани и органи, вкл. място на действие.

5

Видове дифузия през биологична мембрана

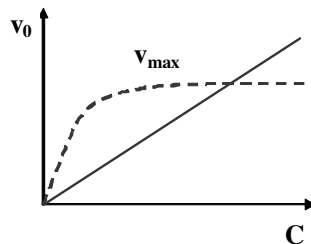
Пасивна дифузия

Спонтанен процес по посока на концентрационния градиент

$$v \sim -\frac{\Delta C}{\Delta x} = -\frac{C_2 - C_1}{\Delta x}$$

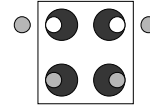
$$t = 0 \Rightarrow C_1 \gg C_2$$

$$\Delta C = C_1 \equiv C \quad v_0 = \text{const.} \cdot C$$



Улеснена дифузия

Опосредствана от протеини - преносители



- Голяма специфичност
- Конкуренция и инхибиране от вещества със сходни стпруктури
- Насищаемост (транспортен максимум)

Кинетика тип Михаелис-Ментен

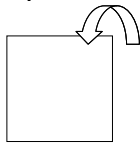
$$v_0 = \frac{v_{\max} C}{K_M + C}$$

Зависимост на началната скорост на дифузия от концентрацията за пасивна и улеснена дифузия

6

Синтетична (полимерна) мембрана: най-често при твърди ЛФ с контролирано освобождаване на ЛВ

Хомогенна мембрана без пори

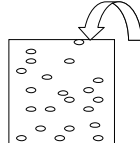


Дифузия през хомогенен филм



Разтворимост на дифундиращото вещество (дифузант) в мембраната

Мембрана от плътен материал с пори



Дифузия през запълнени с разтворител пори



Размер на порите и молекулите на дифузанта
Разтворимост на дифузанта в разтворителя

Влакнеста (полимерна мембрана)



Дифузия през мрежа от преплетени макромолекулни вериги



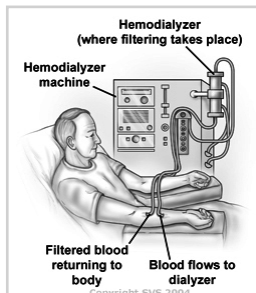
Размер и профил на молекулите на дифузанта
Разтворимост в полимерната матрица

7

ТРАНСПОРТНИ ПРОЦЕСИ, ОСНОВАНИ НА ДИФУЗИЯ

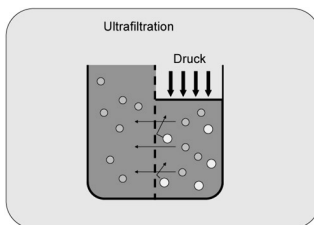
Диализа

Процес на разделяне, основаващ се на различна скорост на дифузия на молекулите на разтворителя и тези на разтвореното вещество през микропореста мембрана



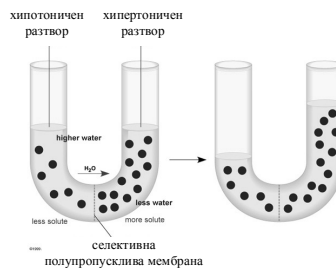
Ультрафилтрация

Процес на разделяне на частици с колоидни размери от разтвор през микропореста мембрана чрез прилагане на налягане. Микрофилтрация (размер на пори 100 nm – няколко nm)



Осмоза

Транспорт на разтворител през полупропусклива мембрана от област с по-ниска към област с по-висока концентрация на разтвореното вещество.



8

ЗАКОНИ НА ДИФУЗИЯТА

• ПЪРВИ ЗАКОН НА FICK

$$J = \frac{dM}{Sdt} = -D \frac{dC}{dx} \implies \frac{dM}{dt} = -DS \frac{dC}{dx}$$

J - дифузионен поток (g.cm⁻².s⁻¹)
 M - количество дифузант (g; mol)
 C - концентрация (g.cm⁻³)

Количество вещество, дифундирано през повърхност S за единица време

x - разстояние за дифузия (cm)
 S - повърхност перпендикулярна на потока (cm²)
 t - време (s)
 D - дифузионен коефициент (cm².s⁻¹)

$\frac{dC}{dx}$ Концентрационен градиент

Извод

Движеща сила при p, T=const
 ⇒ изменение на химичния потенциал μ с разстоянието x

$$F = -\left(\frac{\partial \mu}{\partial x}\right)_{p,T} \implies \frac{d\mu}{dx} = RT \frac{d \ln C}{dx} = \frac{RT}{C} \frac{dC}{dx}$$

$$\mu = \mu^0 + RT \ln C$$

$$F = fv$$

f - коефициент на триене за една частица (молекула, йон)
 v - линейна скорост (cm/s)

$$v = \frac{F}{N_A f} = -\frac{1}{N_A f} \frac{RT}{C} \frac{dC}{dx}$$

$$F = -\frac{RT}{C} \frac{dC}{dx}$$

За 1 mol вещество $F = N_A f v$

$$J = vC = -\frac{RT}{N_A f} \frac{dC}{dx}$$

$D = \frac{RT}{N_A f}$ Дифузионен коефициент

• ПЪРВИ ЗАКОН НА FICK

$$J = -D \frac{dC}{dx}$$

Дифузионният поток J е пропорционален на дифузионния коефициент D и концентрационния градиент dC/dx

В сила за *стационарна дифузия*

Стационарна дифузия Дифузионният поток не се променя с времето

$$J = \text{const} \implies \frac{dC}{dx} = \text{const}$$

Постоянен концентрационен градиент

Нестационарна дифузия Дифузионният поток се променя с времето

$$\frac{dC}{dx} \neq \text{const}$$

C_d - концентрация на дифузант в донорния компартимент
 C_a - концентрация в акцепторния компартимент
 h - дебелина на мембрана, разделяща двата компартимента

$$\frac{dC}{dx} \equiv \frac{C_a - C_d}{h}$$

Концентрационният градиент намалява, защото намалява разликата в концентрациите в донорното и акцепторното пространство

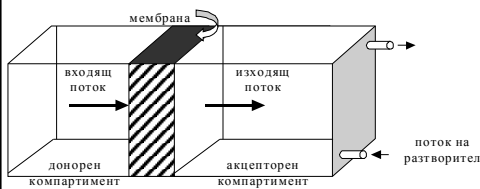
ЗАКОНИ НА ДИФУЗИЯТА

• ВТОРИ ЗАКОН НА FICK

Рядко се следи J (т. е. dM/dt)
Обикновено от интерес е
изменението на концентрацията
с времето в дадена точка от
дифузионния обем

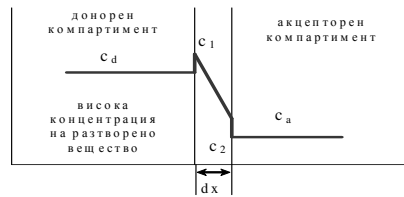
Втори закон на Fick:
Дава връзката между
изменението на концентрацията
във времето dC/dt и
изменението на концентрацията
в пространството dC/dx

Дифузионна клетка



Донорният компартимент съдържа дифузант
с концентрация C_d

Концентрационен градиент на дифузанта



дебелина на
мембраната

$C_1 \neq C_d; C_2 \neq C_a$
(различна разтворимост на дифузанта
в мембраната и прилежащите й водни
пространства)

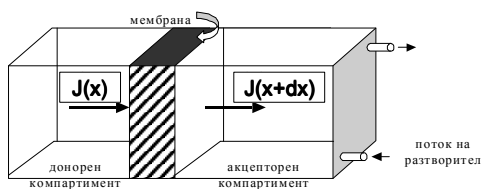
Концентрацията на дифузанта в разглеждания обем се променя с
времето, докато дифузионният поток се променя с разстоянието.

Връзка между изменението на дифузионния поток dJ и
изменението на концентрацията dC

$$\frac{dJ}{dx} = \frac{dC}{dt}$$

Извод

Дифузия по оста x през мембрана с площ S и дебелина dx



Входящ поток: $J(x)$
Изходящ поток: $J(x+dx)$

$$J = \frac{dM}{Sdt}$$

$$dM_{\text{вход}} = J(x)Sdt$$

$$dM_{\text{изход}} = J(x+dx)Sdt = [J(x) + \frac{dJ}{dx}dx]Sdt$$

$$dM = J(x)Sdt - [J(x) + \frac{dJ}{dx}dx]Sdt \Rightarrow dM = -\frac{dJ}{dx}dxSdt$$

$$M = VC \Rightarrow dM = VdC = Sdx dC \Rightarrow dC = -\frac{dJ}{dx}dt \quad 12$$

- Първи закон на Fick

$$J = -D \frac{dC}{dx}$$

Връзка $dJ/dx = -dC/dt$

$$-\frac{dJ}{dx} = \frac{dC}{dt}$$

Диференциране

$$-\frac{dJ}{dx} = -\frac{d}{dx} \left(-D \frac{dC}{dx} \right) = D \frac{d^2C}{dx^2}$$

- Втори закон на Fick

$$\frac{dC}{dt} = D \frac{d^2C}{dx^2}$$

За дифузия в три посоки

$$\frac{dC}{dt} = D \left(\frac{d^2C}{dx^2} + \frac{d^2C}{dy^2} + \frac{d^2C}{dz^2} \right)$$

- ВТОРИ ЗАКОН НА FICK

Изменението на концентрацията в дадена точка от системата с времето е пропорционално на квадрата на концентрационния градиент в тази точка.

В сила за нестационарна дифузия

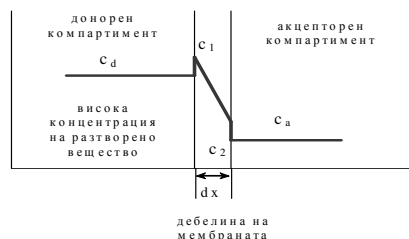
13

СТАЦИОНАРНО СЪСТОЯНИЕ

Стационарно състояние се поддържа чрез създаване на sink условия

Sink – условия

Разтворът в акцепторния компартимент непрекъснато се замества с чист разтворител с цел поддържане на постоянна, ниска концентрация на дифузанта в него



В началото:

$C_d > C_a$ - дифузия от донорния в акцепторния компартимент
 $\Rightarrow C_d$ намалява, C_a се увеличава

При достигане на стационарно състояние:

$\Rightarrow C_d = \text{const}$; $C_a = \text{const}$ по отношение на времето (но $C_d \neq C_a$)

Във всеки дифузен слой перпендикулярен на посоката на дифузия $dC/dt = 0$

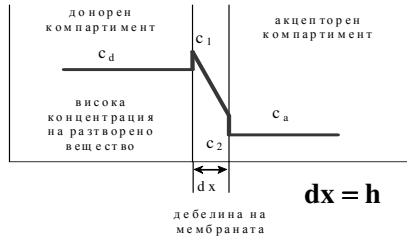
Съгласно Втори закон на Fick $\frac{dC}{dt} = D \frac{d^2C}{dx^2} = 0$

$$D \neq 0 \Rightarrow \frac{d^2C}{dx^2} = 0 \Rightarrow \frac{dC}{dx} = \text{const}$$

Линейно намаляване на C от C_1 до C_2 за разстояние dx
 (постоянен концентрационен градиент)

14

В действителност не е абсолютно постоянна, а варира слабо с времето – т. е. dC/dx не е точно равно на 0 \Rightarrow квази-стационарно състояние.



$$\frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_a} = P \Rightarrow \begin{cases} C_1 = PC_d \\ C_2 = PC_a \end{cases}$$

P – коефициент на разпределение на дифузанта между мембраната и прилежащите ѝ компартименти

• Първи закон на Fick $\frac{dM}{dt} = -DS \frac{dC}{dx} \Rightarrow \frac{dM}{dt} = -DSP \frac{C_a - C_d}{h}$

При поддържане на sink-условия $C_a \ll C_d \Rightarrow \frac{dM}{dt} = DSP \frac{C_d}{h} = KSC_d$

$$K = \frac{DP}{h}$$

Пермеабилитетна константа – мярка за способността на дадено вещество да преминава чрез пасивна дифузия през определена мембрана

$cm \ s^{-1}$

15

Дифузия с постоянна скорост през мембрана, разделяща донорен от акцепторен компартимент

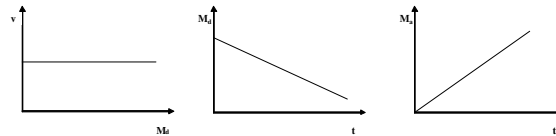
При поддържане на sink-условия $C_a \ll C_d \quad \frac{dM}{dt} = DSP \frac{C_d}{h} = KSC_d$

При $C_d = const \quad \frac{dM}{dt} = const$ Дифузия с постоянна скорост (нулев порядък)

(Наситен разтвор в присъствие на излишък твърд дифузант)

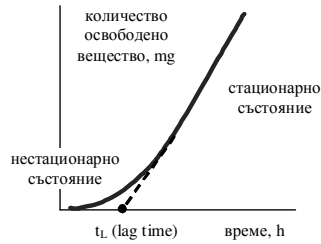
При липса на излишък концентрацията в донорния компартимент постепенно намалява; скоростта на дифузия намалява експоненциално \Rightarrow първи порядък

Кинетика на процес от нулев порядък (с постоянна скорост)



Кинетика на процес от първи порядък

16



За линейната част

$$M = \frac{SDPC_d}{h}(t - t_L) = SKC_d(t - t_L)$$

$$J = \frac{dM}{Sdt} = -K\Delta C \Rightarrow dM = -KS\Delta C dt$$

$$M = -KS(C_a - C_d)t$$

$$C_a = 0 \Rightarrow M = KSC_d t = \frac{DP}{h}SC_d t$$

Обикновено стационарно състояние (дифузия с постоянна скорост) се наблюдава след определен интервал от време – lag time

Lag time: време, необходимо за установяване на постоянен концентрационен градиент на дифузанта в мембраната, разделяща донорния от акцепторния компартимент.

Lag time може да се използва за определяне на характеристиките на мембраната – дифузионен коефициент, коефициент на разпределение между мембраната и водна фаза и др.)

$$h^2 = 6Dt \Rightarrow t_L = \frac{h^2}{6D} \Rightarrow D = \frac{h^2}{6t_L}$$

дифузионно отместване на сферична частица в 3D поле

$$K = \frac{DP}{h} \Rightarrow P = \frac{Kh}{D} \Rightarrow \frac{K}{P} = \frac{h}{6t_L}$$

17

ФАКТОРИ, ВЛИЯЕЩИ ВЪРХУ ДИФУЗИЯ ПРЕЗ МЕМБРАНА

- КОНЦЕНТРАЦИОНЕН ГРАДИЕНТ
- ПРИРОДА НА ДИФУЗАНТА
- СРЕДА НА ДИФУЗИЯТА
- ВИД НА МЕМБРАНАТА ИЛИ БАРИЕРАТА, ПРЕЗ КОЯТО СЕ ОСЪЩЕСТВЯВА ДИФУЗИЯТА
- ТЕМПЕРАТУРА

ДИФУЗИОНЕН КОЕФИЦИЕНТ – количествена мярка за дифузност

$$D = \frac{RT}{N_A f}$$

За сферични частици

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta r N_A}$$

Физичен смисъл: Количество вещество, пренесено за единица време през единица повърхност при концентрационен градиент равен на 1.

Измервателни единици
 cm^2s^{-1}

За лекарства:

Във водна среда $D \sim 10^{-5} - 10^{-6} cm^2s^{-1}$

В неводни течности $D \sim 10^{-5} - 10^{-10} cm^2s^{-1}$

В твърди полимери $D \sim 10^{-7} - 10^{-14} cm^2s^{-1}$

18

Дифузия през мембрана

Пермеабилитетна константа – мярка за способността на дадено вещество да преминава през определена мембрана

$$K = \frac{DP}{h} \quad \text{cm s}^{-1}$$

P - коефициент на разпределение на дифузанта между мембраната и разделяните от нея пространства (обикновено водна фаза)

D – дифузионен коефициент
h – дебелина на мембраната

За нейонизирани вещества

$$P = \frac{C_M}{C_B} = P_0$$

Константа на разпределение

За слаби киселини

$$P = \frac{P_0}{1 + 10^{(pH - pK_a)}}$$

За слаби бази

$$P = \frac{P_0}{1 + 10^{(pK_a - pH)}}$$

Първи закон на Fick

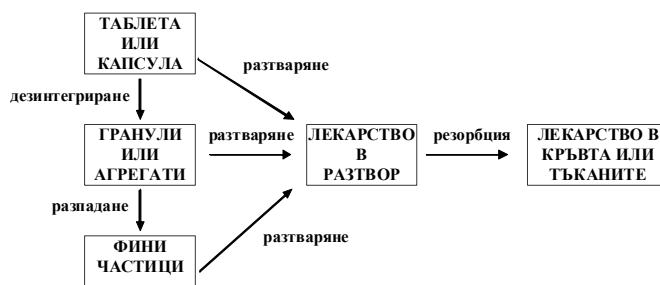
$$J = \frac{dM}{Sdt} = -D \frac{dC}{dx}$$

За дифузия през мембрана

$$J = \frac{dM}{Sdt} = -\frac{DP}{h} \Delta C = -K \Delta C$$

19

ПРАКТИЧЕСКО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЗАКОНИТЕ НА ДИФУЗИЯТА



Освобождане на ЛВ от ЛФ ⇒ Разтваряне ⇒ Резорбция

Дифузия

Често най-бавният етап е разтварянето на мястото на резорбция ⇒
За лекарства с малка водна разтворимост резорбцията е лимитирана от разтворимостта на ЛВ

20

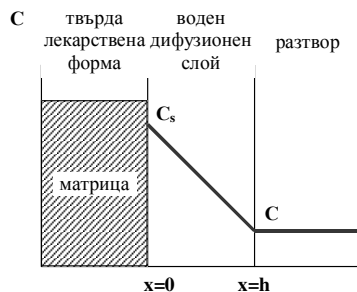
Дифузия $\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h}(C_s - C)$

Скорост на разтваряне

Уравнение на *Noyes - Whitney*

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h}(C_s - C) \quad \frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh}(C_s - C)$$

Във водна среда – наличие на *инертен воден дифузионен слой* с дебелина *h* непосредствено до повърхността на матрицата (ядрото) на твърда ЛФ



Концентрационен профил при разтваряне на лекарство от хомогенна матрица

M – маса на в-вото, *p*-рено за време *t*
dM/dt; *dC/dt* - скорост на разтваряне
D - дифузионен коефициент
S - контактна повърхност
h - дебелина на дифузионния слой
C_s – разтворимост (концентрация на наситения разтвор за дадена *t*)
C - концентрация на *p*-ра в момент *t*
V - обем на разтвора

Във водния дифузионен слой - постоянен концентрационен градиент

$$\frac{dC}{dx} = \frac{C_s - C}{h} = \text{const} \Rightarrow \frac{dC}{dt} = \text{const}$$

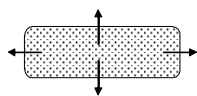
При $C \ll C_s$ (sink-условия)

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DSC_s}{Vh} = \text{const} \quad \frac{dM}{dt} = \frac{DSC_s}{h} = \text{const}$$

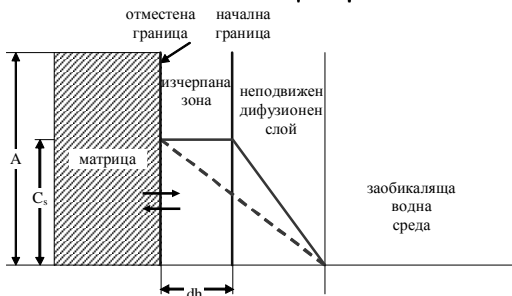
Освобождение на лекарство от полимерна матрица

- Разтваряне
- Дифузия

Хомогенна матрица



Прахообразно ЛВ, разтворено в полимерна матрица; дифундира през повърхността; отместване на повърхността към центъра на таблетката



Концентрационен профил на лекарство, освободено от хомогенна полимерна матрица; отместване на границата на таблетката в резултат на дифузия на ЛВ

Първи закон на *Fick*

$$\frac{dM}{Sdt} = \frac{dQ}{dt} = \frac{DC_s}{h} \Rightarrow dQ = dM/S$$

Скорост на освобождение през единица повърхност

A – тотална концентрация на ЛВ в матрицата (разтворено + неразтворено)
C_s – разтворимост на ЛВ в матрицата (концентрация на наситения *p*-р в матрицата)

На границата – равновесие м/у разтворено ЛВ в матрицата и в дифузионния слой (по $0.5C_s$)

$$dQ = Adh - 0.5C_s dh$$

Безкрайно малко количество освободено вещество при преместване на границата с *dh*

$$\left. \begin{aligned} \frac{dQ}{dt} &= \frac{DC_s}{h} \\ dQ &= Adh - 0.5C_s dh \end{aligned} \right\} \text{Извод на Уравнение на Higuchi}$$

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{(A - 0.5C_s)dh}{dt} = \frac{DC_s}{h} \implies (A - 0.5C_s)hdh = DC_s dt$$

$$(A - 0.5C_s) \int_0^h hdh = DC_s \int_0^t dt \implies \frac{(A - 0.5C_s)h^2}{2} = DC_s t$$

Табличен интеграл

$$\int x^n dx = \frac{x^{n+1}}{n+1} + \text{const}$$

$$\int x dx = \frac{x^{1+1}}{1+1} + \text{const} = \frac{x^2}{2} + \text{const}$$

$$h^2 = \frac{2DC_s t}{A - 0.5C_s} = \frac{4DC_s t}{2(A - 0.5C_s)} \implies h = \left(\frac{4DC_s t}{2A - C_s} \right)^{1/2}$$

Количество лекарствено вещество Q, освободено за време t през единица повърхност на матрицата

$$Q = \int_0^Q dQ = \int_0^h (Adh - 0.5C_s dh) = \int_0^h Adh - 0.5 \int_0^h C_s dh = Ah - 0.5C_s h = \frac{(2A - C_s)h}{2}$$

$$Q = \frac{2A - C_s}{2} \left(\frac{4DC_s t}{2A - C_s} \right)^{1/2}$$

$$Q = \left[\frac{(2A - C_s)^2}{2^2} \frac{4DC_s t}{(2A - C_s)} \right]^{1/2}$$

$$Q = \sqrt{D(2A - C_s)C_s t}$$

23

Уравнение на Higuchi

$$Q = \sqrt{D(2A - C_s)C_s t}$$

Количество вещество, освободено за време t през единица повърхност от хомогенна матрица, която постепенно се разрушава и освобождава лекарството.

Скорост на освобождаване

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{D(2A - C_s)C_s}{t}}$$

Обикновено $A \gg C_s$

$$Q = \sqrt{2ADC_s t}$$

$$\frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{ADC_s}{2t}}$$

Извод:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{d\sqrt{u}}{dx} &= \frac{1}{2\sqrt{u}} \frac{du}{dx} \\ u &= D(2A - C_s)C_s t \\ x &= t \end{aligned} \right.$$

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2\sqrt{D(2A - C_s)C_s t}} \frac{d[D(2A - C_s)C_s t]}{dt}$$

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2\sqrt{D(2A - C_s)C_s t}} [D(2A - C_s)C_s]$$

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{[D(2A - C_s)C_s]^2}{D(2A - C_s)C_s t}}$$

24

Освобождане на лекарство от полимерна матрица

Нехомогенна (порьозна) матрица



Освобождане на лекарство от хетерогенна матрица (гранула):

- проникване на разтворителя
- разтваряне на лекарството
- елуиране през каналчетата и пори.

Уравнение на Higuchi (втора форма)

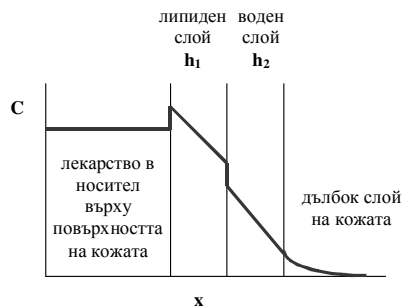
$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}} (2A - \varepsilon C_s) C_s t$$

Порьозност ε - част от матрицата, която е под формата на пори или канали, в които може да прониква заобикалящата течност.

Тотална порьозност: $\varepsilon = \varepsilon_0 + A/\rho$
 ρ - плътност на лекарството (cm^3/g)
 ε_0 може да се пренебрегне: $\varepsilon \approx A/\rho$.

Заплетеност τ - въвежда се, за да се отчете увеличаването на пътя за дифузия поради разклоняване и извиване на порите, в сравнение с най-късите възможни пори, перпендикулярни на посоката на дифузия. Води до намаляване на количеството освободено лекарство. За прав канал $\tau = 1$.

МНОГОСЛОЙНА ДИФУЗИЯ



Пермеабилитетни константи на i -тия слой

$$K_i = \frac{D_i P_i}{h_i}$$

Пермеабилитетната константа е обратно-пропорционална на съпротивлението на слоя

Съпротивление по отношение на дифузия

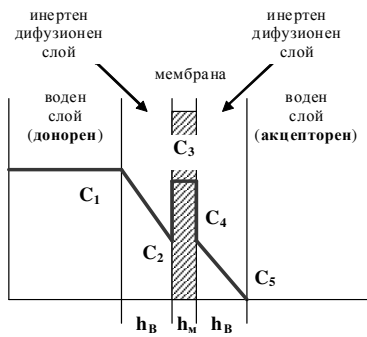
$$R_i = \frac{1}{K_i} = \frac{h_i}{D_i P_i}$$

Концентрационен профил при преминаване на лекарство през два слоя на кожата с дебелина h_1 и h_2 .

Съпротивление е адитивна величина.

Двуслоен модел
$$R = \frac{h_1}{D_1 P_1} + \frac{h_2}{D_2 P_2} \implies K = \frac{1}{R} = \frac{D_1 P_1 D_2 P_2}{h_1 D_2 P_2 + h_2 D_1 P_1}$$

Дифузия под мембранен контрол и под контрол на дифузните слоеве



$$R_B = \frac{h_B}{D_B P_B} \quad R_M = \frac{h_M}{D_M P_M}$$

Съпротивление на воден слой Съпротивление на мембрана

$$R = 2R_B + R_M$$

$$R = \frac{2h_B}{D_B P_B} + \frac{h_M}{D_M P_M}$$

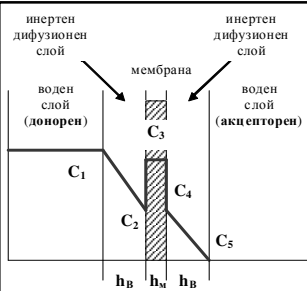
Концентрационен профил при преминаване на лекарство през мембрана, разделяща две водни фази, с инертни дифузионни водни слоеве, прилежащи към донорния и акцепторния компартимент

Съвкупността от мембрани и прилежащите им инертни водни слоеве се обединяват под името бариера.

Пермеабилитетна константа на бариерата

$$K = \frac{1}{R} = \frac{D_B D_M P_B P_M}{2h_B D_M P_B + h_M D_B P_B}$$

27



P_B – коефициент на разпределение на ЛВ м/у инертен воден слой и донорен (акцепторен) компартимент
 P_M – коефициент на разпределение на ЛВ м/у мембраната и прилежащите ѝ инертни водни слоеве

$$P_B \approx 1 \quad P_M = C_3/C_2 = C_3/C_4 = P \quad K = \frac{D_B D_M P}{2h_B D_M P + h_M D_B P}$$

Първи закон на Fick

$$J = \frac{dM}{Sdt} = -DP \frac{\Delta C}{h} = -K \Delta C$$

$$J = \frac{D_B D_M P C_1}{h_M D_B + 2h_B D_M P}$$

мембранно контролирана дифузия

$R_M \gg R_B; P_M \ll P_B (P \ll 1)$
 $h_M D_B \gg 2h_B D_M P$
 скоростопределящ етап - дифузия през мембраната

$$J = \frac{P D_M}{h_M} C_1$$

контрол на дифузните слоеве

$R_M \ll R_B; P_M \gg P_B$
 $2h_B D_M P \gg h_M D_B$
 скоростопределящ етап - J = $\frac{D_B}{2h_B} C_1$
 дифузия през инертните водни слоеве

28