

# DİFÜZYON

■ FİGEN TIRNAKSIZ

**H**erhangi bir molekülün sıvı, katı veya gaz içinden pasif geçişi (difüzyon) Farmasötik Teknoloji açısından çok önemlidir. Örnek olarak:

- Katı veya yarı katı dozaj şekillerinden etkin maddenin salımı veya katı maddelerin çözünmesi,
- Liyofilizasyon işlemi,
- Osmoz,
- Su buharının, değişik gazların veya etkin maddelerin ambalaj malzemelerinden geçişi
- İlaç moleküllerinin biyolojik zarlardan geçerek organizmaya dağılması

difüzyon sayesinde olmaktadır<sup>1-3</sup>.

En basit şekliyle düşünülürse, bir etkin maddenin herhangi bir ortamda, örneğin suda çözünebilmesi için moleküllerin bu ortamda difüzenmesi gerekir<sup>2</sup>. Benzer şekilde, uçucu özellikteki bir molekülün hava içinde bir taraftan diğer tarafa hareket etmesi molekülün bu ortamdaki difüzyonundan kaynaklanmaktadır.

Herhangi bir katı ilaç şeklinden (tablet, kapsül, süpozituar, v.b.) etkin madde molekülünün emilim bölgesine ulaşabilmesi için difüzenmesi gerekir<sup>4</sup>. Bu aşamada, çok yoğun olarak bulunduğu formülasyon ortamından, daha az bulunduğu veya hiç bulunmadığı ortama difüzenerek

salınır. Daha sonra molekülün biyolojik zarlardan geçebilmesi için zar içinden difüzyon olması gerekir. Benzer durum yarı katı ilaç şekilleri<sup>5,6</sup> (merhemler, kremler, veya jeller), kolloit sistemler (emülsiyonlar, süspansiyonlar, v.b.) ve rektal veya vajinal yoldan uygulanacak ilaç şekilleri için de geçerlidir.

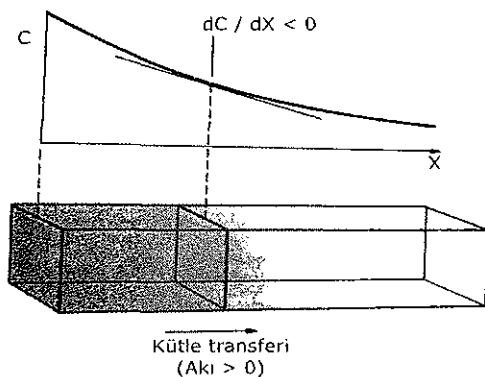
Denetimli salımın sağlandığı bazı sistemlerden etkin madde moleküllerinin salımının temeli yine difüzyona dayanmaktadır<sup>7</sup>. Örneğin, salımın polimerik bir zarla denetlendiği transdermal bir sistemden etkin maddenin salımı difüzyon sonucunda gerçekleşir<sup>8</sup>.

Akciğerlere hedeflenmek üzere formülasyonu aerosol şeklinde yapılmış bir etkin maddenin kolloidal boyuttaki taneciklerinin solunum yolu duvarına ulaşabilmesi, bu taneciklerin hava içinde difüzyon özelliklerinden kaynaklanmaktadır<sup>9,10</sup>.

Farmasötik Teknoloji açısından, difüzyonun olmazsa olmayacağı çok sayıda işlem veya olay, verilen bu örneklere ilave edilebilir. Difüzyon, formülasyonun geliştirilme aşamasından başlayıp, etkin madde molekülünün organizmadan uzaklaşma aşamasını da içine alan bir dizi *in vitro* ve *in vivo* olayın en önemli nedenidir<sup>11</sup>.

### Difüzyon ve Matematiksel Açıklaması

Difüzyon, herhangi bir maddenin moleküllerinin tek tek, bireysel ve rastgele hareketlerle derişim farkına bağlı olarak yoğun olarak buldukları bir ortamdan daha az yoğun oldukları başka bir ortama doğru hareket etmesidir (Şekil 8.1). Moleküllerin difüzyonu kinetik bir olaydır ve Fick kanunları ile matematiksel olarak ifade edilir. Difüzyonun kolay veya zor olması moleküllerin karşılaştıkları dirence bağlıdır<sup>3</sup>.



**Şekil 8.1** Moleküllerin derişim farkına bağlı olarak hareket etmeleri<sup>3</sup>

Moleküllerin bir bölgeden diğer bir bölgeye difüzyon hızına *akı* (*J*, *flux*) denir ve bu değer birim zamanda (*t*) birim alandan (*S*) geçen madde miktarını (*M*) gösterir (8.1 eşitliği). Difüzyon hızı (*J*) gram veya mol olarak, enine kesit alan (*S*) cm<sup>2</sup> olarak ve zaman (*t*) saniye olarak alındığında, akının birimi g/cm<sup>2</sup>/sn veya mol/cm<sup>2</sup>/sn olur.

$$J = \frac{dM}{S dt} \quad (8.1)$$

### Fick'in 1. Kanunu

Akı değeri iki bölge arasındaki derişimle ilişkilidir. Buna göre bu eşitlik, derişim farkı esas alınarak tekrar yazılırsa, Fick'in Birinci Kanunu olarak bilinen 8.2 eşitliği elde edilir<sup>3</sup>. Bu eşitliğe göre, molekül hareketi iki bölge arasında derişim gradienti "sıfır" oluncaya kadar devam eder<sup>12</sup>.

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (8.2)$$

Bu kanun, difüzyonun denge durumu koşullarında gerçekleşmesi durumunda geçerlidir.  $dC/dx$ , derişim gradyanı (concentration gradient) olup, zamandan bağımsız bir değerdir. Bu, difüzyonun gerçekleştiği bölgedeki her birim mesafede az yoğun bölge ile çok yoğun bölge arasındaki derişim farkının zamanla değişmediği anlamına gelir<sup>13</sup>.

İlgili eşitlikte *D*, molekülün *difüzyon katsayısını* (alan/zaman, cm<sup>2</sup>/saniye); *C*, derişimi (miktar/hacim, g/cm<sup>3</sup>) ve *x*, molekülün yüzeye paralel olarak katettiği mesafeyi (cm) gösterir. *D* değeri, molekülün bulunduğu ortamda birim zamanda ne kadarlık bir alanı geçebildiğini veya ortamdan uzaklaşma yeteneğini gösterir. Eşitlikteki "-" işareti, molekül hareketinin daha az yoğun bölgeye doğru olduğunu, yoğun bölgeden uzaklaştıkça derişimin azaldığını ve bu nedenle akı değerinin her zaman "+" olacağını ifade eder (Şekil 8.1)<sup>14</sup>.

Bir molekülün *D* değeri sabit olmayıp, sıcaklık, basınç ve molekülün hareket ettiği (difüzyon ortamının özelliklerine bağlı olarak değişir. 1 atm basınç altında çalışıldığı zaman, basınç değişkeninin *D* değerini etkilemediği kabul edilir. Sonuç olarak *D* değeri sıcaklık veya ortam viskozitesine göre değişebilen bir değer

olması nedeniyle, difüzyon sabiti olarak değil, difüzyon katsayısı olarak belirtilir<sup>3</sup>.

Stokes-Einstein veya Sutherland-Einstein eşitliği olarak bilinen eşitlik, çözelti ortamında bulunan küresel bir molekülün veya parçacığın difüzyon katsayısı ile sıcaklık, ortam viskozitesi ve parçacığın yarı çapı arasındaki ilişkiyi vermektedir (8.3 eşitliği)<sup>2</sup>:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN} \quad (8.3)$$

Burada R, molar gaz sabiti (8.31 erg/mol/derece); T, mutlak sıcaklık (°K);  $\eta$ , çözeltinin viskozitesi (poise, g/cm/saniye); r, parçacığın yarıçapı (cm) ve N, Avogadro sayısıdır. Anlaşılacağı gibi sıcaklık ve viskozitenin aynı olması durumunda moleküllerin difüzyon katsayısını sadece molekülün boyutu etkilemektedir (Tablo 8.1).

**Tablo 8.1.** Kloroform ve su ortamında bazı maddelerin difüzyon katsayıları<sup>2</sup>

Molekül	Kısmi molar hacim, cm <sup>3</sup> /mol	D · 10 <sup>6</sup> (cm <sup>2</sup> /s)	Ortam ve sıcaklık
Etanol	40.9	12.4	Su, 25°C
Formamit	26	17.2	Su, 25°C
Glisin	42.9	10.6	Su, 25°C
NaLS <sup>a</sup>	235	6.2	Su, 25°C
Glukoz	116	6.8	Su, 25°C
Heksan	103	15.0	K <sup>b</sup> , 25°C
Metanol	25	26.1	K <sup>b</sup> , 25°C

<sup>a</sup> Sodyum lauril sülfat, <sup>b</sup> Kloroform

### Fick'in 2. Kanunu

Fick'in birinci kanununa göre derişimin mesafe ile değişimi zamandan bağımsız iken, Fick'in 2. kanununa göre ise, derişim ve akı hem zaman, hem de mesafeye bağlıdır. Kısaca derişim ve akı, zaman ve mesafenin bir fonksiyonudur (8.4 eşitliği)<sup>3,15</sup>:

$$\frac{dC}{dt} = - \frac{dJ}{dx} \quad (8.4)$$

Eşitlik 8.2'nin ikinci dereceden kısmi diferansiyeli alınarak,

$$-\frac{dJ}{dx} = D \frac{d^2C}{dx^2} \quad (8.5)$$

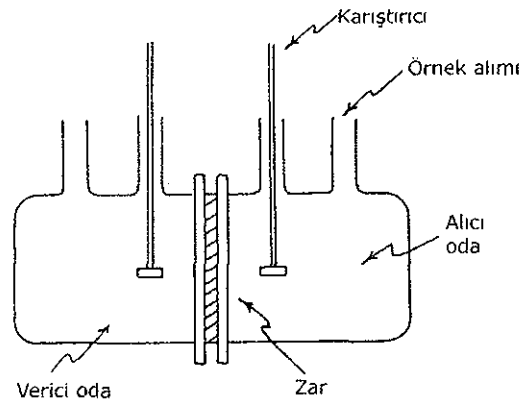
elde edilir. Bu eşitlikte, - dJ/dx ifadesi yerine dC/dt ifadesi konduğunda, Fick'in 2. Kanunu olarak bilinen eşitlik elde edilir (8.6 eşitliği):

$$-\frac{dC}{dt} = D \frac{d^2C}{dx^2} \quad (8.6)$$

Bu eşitlikte molekül hareketinin sadece bir yöne doğru olduğu kabul edilir. Difüzyon bölgesinde, zamanla derişimin değişim hızı (dC/dt), katedilen mesafedeki derişim farkının değişim hızı ile orantılıdır. Çalışılan koşullarda bu iki hız arasındaki oran sabit olup, difüzyon katsayısı kadardır<sup>3,15,16</sup>.

### Difüzyonda Denge Durumu

Difüzyonda denge durumunun nasıl gerçekleştiğini anlayabilmek için difüzyon hücresinin iki odacığı arasındaki zardan difüzleneren molekülün derişiminin nasıl değiştiğinin incelenmesi gerekir<sup>3,15</sup>.

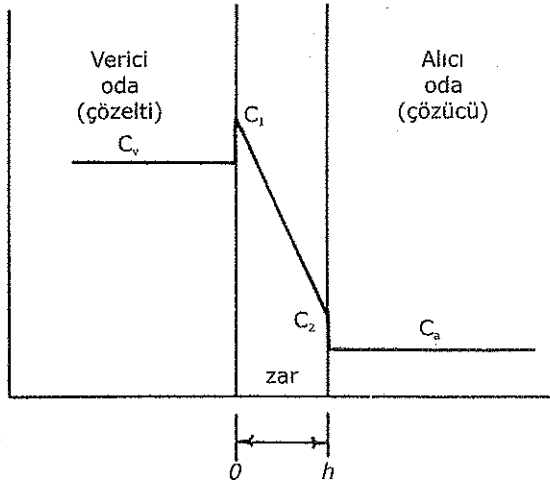


**Şekil 8.2** Difüzyon hücresi<sup>2</sup>

Difüzyon hücresinde, difüzyonu incelenecek olan madde sulu çözücüde çözülerek hücrenin bir tarafına, saf çözücü ise hücrenin diğer tarafına konur. Moleküller derişim farkına bağlı olarak, Şekil 8.2'de gösterildiği şekliyle, hücrenin sol tarafından sağ tarafına doğru zar içinden geçerek ilerler. Difüzyon deneyle-

rinde, alıcı odadaki (receptor compartment) karışım belli bir hızda yenilenerek yerine saf çözücü konur. Böylece madde derişiminin verici odanın (donor compartment) derişimine göre daha düşük (en fazla % 10 ile 15'i kadar) kalması sağlanır. Bu durum "Sink koşul" olarak bilinir.

Zaman ilerledikçe difüzenen moleküllerin verici odadaki derişimi azalırken, alıcı odadaki derişimi artar. Belli bir süre sonra sağ ve sol odalardaki çözeltilerin derişimleri eşitlenmemelerine rağmen, derişim derişimi durur. Yani birim zamandaki derişim derişimi,  $dC/dt$ , sıfır olur. Bunun yanısıra iki oda arasında bulunan  $h$  kalınlığındaki zar içinde de molekül derişiminin derişimi sıfır olur. Akı derişiminin sabitleştigi bu duruma, denge durumu (*steady state*) denir.



**Şekil 8.3** Difüzyon hücresinde  $h$  kalınlığındaki zar tarafından ayrılan iki odacık arasındaki derişim farkı<sup>2</sup>

Şekil 8.3'de verici ve alıcı odaları birbirinden ayıran  $h$  kalınlığındaki ve  $S$  yüzey alanına sahip zarın, verici oda tarafındaki yüzeyinde madde derişimi  $C_1$  ve alıcı oda tarafındaki yüzeyde madde derişimi ise  $C_2$  olduğuna göre 8.1 eşitliği aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$J = S \frac{dM}{dt} = D \frac{C_1 - C_2}{h} \quad (8.7)$$

Burada,  $C_1$  ve  $C_2$  değerlerini bulabilmek için zar ile alıcı veya verici oda sıvıları arasındaki partiyon katsayısından ( $K$ ) yararlanılır.

$$K = \frac{C_1}{C_v} = \frac{C_2}{C_a} \quad (8.8)$$

Şekil 8.3'te de görüldüğü gibi, verici odanın derişimi ( $C_v$ ) ile  $C_1$  ve alıcı odanın derişimi ( $C_a$ ) ile  $C_2$ , molekülün zar ile sıvı ortam arasındaki dağılımının farklı olmasından dolayı, birbirine eşit değildir. 8.8 eşitliği, 8.7 eşitliğine yerleştirildiğinde,

$$\frac{dM}{dt} = DSK \frac{C_v - C_a}{h} \quad (8.9)$$

elde edilir. Alıcı oda sink koşul sağlandığında,  $C_a$ 'nın değerinin " $C_v - C_a$ "nın değerine matematiksel etkisi yaklaşık sıfır kabul edilir ve 8.9 eşitliği,

$$\frac{dM}{dt} = DSK \frac{C_v}{h} \quad (8.10a)$$

veya

$$M(\text{miktar}) = \frac{SC_v DK}{h} t \quad (8.10b)$$

olur ve

$$\frac{M}{S} (\text{miktar / alan}) = \frac{C_v DK}{h} t \quad (8.10c)$$

şekline döner. Bu eşitliklerde " $DK/h$ ", difüzyonu inceleyen molekül için *zarın geçirgenliğini* ( $P$ ) gösterir ve birimi mesafe/zaman'dır (8.11 eşitliği). Bu değer molekülün zar içinde birim zamanda ne kadar ilerleyebildiğini; diğer bir ifadeyle zarın, birim zamanda molekülün ne kadar ilerlemesine izin verdiğini gösterir.

$$P = \frac{DK}{h} \quad (8.11)$$

Bazı durumlarda, örneğin biyolojik zarlarla çalışıldığında, molekülün  $D$  değerini,  $K$  değerini veya zarın  $h$  değerini saptamak ve buna bağlı olarak zarın bu molekül için gösterdiği geçirgenlik değerini hesaplamak mümkün olmayabilir<sup>5</sup>. Bu durumda zamana ( $t$ ) karşılık, verici odadan alıcı odaya difüzenen madde miktarının ( $M$ ) grafiğe geçirilmesi sonucu zaman ile miktar arasındaki doğrusal ilişkiden hareketle bulunan eğimden zarın  $P$  değeri hesaplanabilir.

$$M = SC_v Pt \quad (8.12)$$

Bu eşitliğe göre,  $M$  ile  $t$  arasındaki ilişkiyi veren doğrunun eğimi  $S$ ,  $C_v$  ve  $P$  değerlerinin çarpımıdır. Kullanılan

zarın yüzey alanı ( $S$ ) ve verici odadaki çözelti derişimi ( $C_v$ ) bilindiğine göre,  $P$  değeri eğimden hareketle hesaplanabilir.

8.12 eşitliğinin geçerli olabilmesi için zaman içinde verici odadaki çözeltinin derişiminin değişmeden kalması sağlanmalıdır.

Akı değeri gerçekte derişimden çok, molekülün termodinamik aktivitesine bağlıdır. Verici odadaki termodinamik aktivitenin azalması ile sabit olması gereken akı değeri de azalmaya başlayacaktır. Bunu engellemek için verici odadaki çözeltinin derişimi, maddenin çalışılan koşullardaki doygunluk derişimi olmalıdır. Böylece derişimden bağımsız geçiş (sıfır derece kinetik) özelliği sağlanmış olur.

Difüzyon deneyleri sırasında denge durumunun sağlanabilmesi için zarın madde molekülleri ile doygun hale gelmesi gerekir. Bu durum gerçekleşinceye kadar zardan difüzleneren madde miktarı ile zaman arasındaki doğrusal ilişkinin kurulamadığı görülür. Bu aşamaya *denge durumu öncesi (nonsteady state)* denir. Denge durumu sağlandıktan sonra difüzyon hızı sabitleşir ve sabit akı değeri elde edilir (Şekil 8.4).

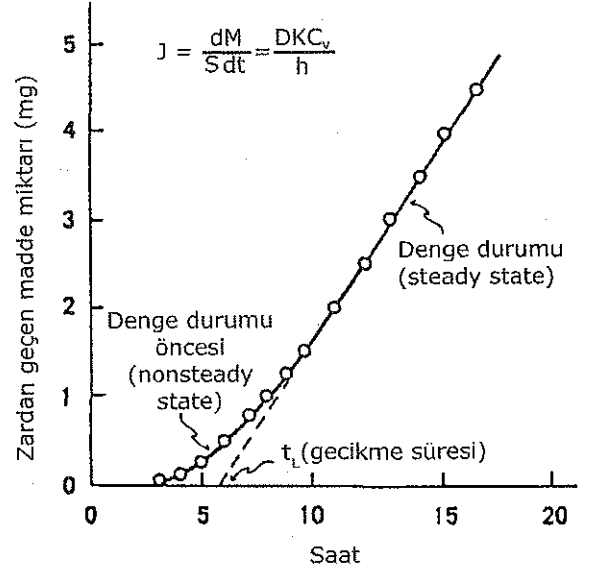
Şekil 8.4'ten de anlaşılacağı gibi, difüzyonun ilk zamanları, denge durumuna ulaşılması için geçen zamandır. Elde edilen grafiğin doğrusal kısmının  $X$  eksenini kestiği nokta "gecikme süresi,  $t_l$ " olarak adlandırılır. Gecikme süresi, zarın etkin madde ile doyması için geçen süredir ve 8.13 eşitliği ile matematiksel olarak hesaplanabilir:

$$t_l = \frac{h^2}{6D} \quad (8.13)$$

Bu eşitlik yardımıyla veya grafikten bulunan " $t_l$ " değerinden hareketle " $h$ " kalınlığındaki bir zar için maddenin difüzyon katsayısı kolayca hesaplanabilir.

Geçikme süresinin olduğu durumlarda, 8.10 eşitliği aşağıdaki şekilde kullanılmalıdır:

$$M = \frac{S C_v D K}{h} (t - t_l) \quad (8.14)$$



**Şekil 8.4** Difüzyon deneyi sırasında maddenin zardan difüzlenermesi, denge durumuna ulaşılması ve gecikme süresi<sup>2</sup>

#### Kaynaklar

1. Wesselingh JA, "Controlling diffusion", J.Cont.Rel., 24, 47-60, 1993.
2. Martín A, Bustamante P, Chun AHC, "Diffusion and dissolution", Physical Pharmacy, 4<sup>th</sup> Ed., (Ed: A Martin, P Bustamante, AHC Chun), Lea-Febiger, London, 1993, s. 324-361.
3. Flynn GL, Yalkowsky SH, Roseman TJ, "Mass transport phenomena and models: Theoretical concepts", J.Pharm.Sci., 63, 479-510, 1974.
4. Proudfoot SG, "Factors influencing bioavailability: Factors influencing drug absorption from GIT", Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, (Ed: ME Aulton), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988, s. 135-173.
5. Addics WJ, Weiner ND, Curl RL, Flynn GL, "Drug delivery from topical formulations: Theoretical prediction and experimental assessment", Topical Drug Delivery Formulations, (Ed: DW Osborne and AH Amann), Marcel Dekker, New York, 1990, s. 221-244.
6. Flynn GL, "Cutaneous and transdermal delivery-processes and systems of delivery", Modern Pharmaceutics, 4th Ed., (Ed: GS Banker and CT Rhodes), Marcel Dekker, New York, 2002, s. 187-235.
7. Chien YW, "Fundamentals of controlled release drug administration", Novel Drug Delivery, (Ed: YW Chien), Marcel Dekker, New York, 1982, s. 465-573.
8. Chien YW, "Developmental concepts and practice in transdermal therapeutic system", Transdermal Controlled Systemic Medications, (Ed: YW Chien), Marcel Dekker, New York, 1987, s. 25-80.

9. Martin A, Bustamante P, Chun AHC, "Drug product design", *Physical Pharmacy*, 4<sup>th</sup> Edt, (Ed: A Martin, P Bustamante, AHC Chun), Lea-Febiger, London, 1993, s. 512-555.
10. Gonda I, "Therapeutic aerosols", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, (Ed: ME Aulton), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988, s. 341-358.
11. Franklin MR, Franz DN, "Drug absorption, action and disposition", *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 29th Ed., (Ed: AR Gennaro), Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000, s.1098-1126.
12. Kim CJ, "Diffusion", *Advanced Pharmaceutics – Physicochemical Principles*, (Ed: CJ Kim), CRC Press, Washington D.C., 2004, s. 341-408.
13. Flynn GL, "Dermal diffusion and delivery principles", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, (Ed: J Swarbrick and J Doylan), Marcel Dekker, New York, 1991, s. 457-503.
14. Florence AT, Atwood D, "Physicochemical properties of drugs in solution", *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 2<sup>nd</sup> Ed., (Ed: AT Florence and D Atwood), MacMillan Press, London, 1988, s. 47-80.
15. Barry BW, "Topical preparations", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, (Ed: ME Aulton), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988, s. 381-411.
16. Atkins PW, "Molecules in motion: The kinetic theory of gases", *Physical Chemistry*, (Ed: PW Atkins), Oxford Univ. Press, London, 1978, s. 789-817.