

تأثیر سدیم کربوکسی متیل سلولز بر سرعت دیالیز فورزماید

محمد برزگر جلالی، هادی ولیزاده، شعله ابراهیم پور، پروین ذاکری میلانی*

مرکز تحقیقات نانو تکنولوژی دارویی و دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۲/۳، تاریخ پذیرش: ۸۸/۷/۷

Effect of sodium carboxy methylcellulose on dialysis rate of furosemide

Barzegar Jalali M., Valizadeh H., Ebrahimpoor Sh., Zakeri Milani P.*

Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 21 Feb. 2009, Accepted: 1 Oct. 2009

Objectives: Drug delivery of impermeable drugs through biological membrane is currently one of the major interests in pharmaceutical research. It has been shown that there are different absorption enhancers which can provide rapid absorption in the gastrointestinal tract. The aim of the present project is determining of intestinal absorption of furosemide, an anionic drug, in the presence of sodium carboxy methyl cellulose (NaCMC), an anionic macromolecule. Methylcellulose is used as a chargeless macromolecule to show the influence of polymer viscosity in dialysis process. **Methods:** The polymers were used at the concentrations of (NaCMC : 0.5% , 2% , 3% , 6% , 8%) , (MC : 0.5 , 4% , 8% w/v%) and drug concentration in all cases were 12.5 µg/ml. The whole process was performed in a receptor chamber in which a dialysis bag was placed as a donor medium. The temperature was kept in 37 °C and samples were collected at different time points up to 4 hours. Finally the samples were analyzed by ultraviolet spectrophotometry at 277.5 nm. **Results:** Obtained data indicated that the dialysis rate increased by increasing the NaCMC amount up to a certain concentration. This could be explained by donnan equilibrium. Poly electrolytes (like NaCMC) enhance the transport rate of ionic drugs with same electrical charge. However the increased medium viscosity in the dialysis process would limit the donnan effect. **Conclusion:** The result showed that anionic polymers could be used as absorption enhancers for anionic drugs like frusemide in specific concentrations.

Key words: Donnan equilibrium, dialysis, sodium carboxy methylcellulose, methylcellulose, furosemide.

زمینه و هدف: امروزه یکی از موضوعات مورد توجه در علم داروسازی تلاش در جهت بهبود جذب و نفوذ داروهای با نفوذپذیری کم است. در این راستا هدف این پروژه بررسی سرعت دیالیز فورزماید در حضور ماکرومولکولهاست. این بررسی براساس معادله دونان صورت گرفته است. اساس انتخاب ماکرومولکول بار یونی آن است. پلیمر آنیونی سدیم کربوکسی متیل سلولز به عنوان کاندیدای مطرح جهت افزایش جذب روده ای داروی آنیونی و متیل سلولز به عنوان پلیمر بدون بار جهت بررسی اثرات ویسکوزیته مورد استفاده قرار گرفتند. **روشها:** به این منظور، پلیمرهای به کار رفته با غلظت های (۰/۸٪، ۰/۶٪، ۰/۳٪، ۰/۲٪، ۰/۱۵٪ NaCMC) و (۰/۸٪، ۰/۴٪، ۰/۵٪ MC) و غلظت دارو در تمامی مراحل ۱۲/۵µg/ml بوده است. تمامی پروسه در یک محفظه گیرنده که کیسه دیالیز حاوی پلیمر و دارو در آن (محیط دهنده) قرار گرفته بودند صورت گرفت و دمای محیط دیالیز در ۳۷ °C ثابت نگه داشته شد. نمونه های برداشته شده از محیط گیرنده تا ۴ ساعت جمع آوری شده و نهایتاً " در طول موج ۲۷۷/۵ نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتری UV آنالیز شدند. **نتایج:** نتایج حاصله نشان داده است که افزایش غلظت پلیمر آنیونی تا یک مقدار معین، سرعت دیالیز داروی مورد نظر افزایش می دهد. این مشاهده با پدیده دونان قابل توجیه است. یعنی پلی الکترولیت آنیونی باعث افزایش نفوذ داروی آنیونی میگردد. لیکن با افزایش بیشتر غلظت پلیمر به دلیل افزایش ویسکوزیته محیط، سرعت دیالیز کاهش می یابد. **نتیجه گیری:** بر اساس نتایج به دست آمده ماکرومولکولهای یونی می توانند به عنوان افزایش دهنده های جذب در فرمولاسیون داروهای یونی مورد استفاده قرار گیرند.

واژه های کلیدی: دونان، دیالیز، سدیم کربوکسی متیل سلولز، متیل سلولز، فورزماید.

*Corresponding Author: Parvin Zakeri-Milani, Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3392593; Fax: +98-411-3344798; E-mail: pzakeri@tbzmed.ac.ir

*نویسنده مسئول: پروین ذاکری میلانی، استادیار، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۲۵۹۳، نمابر: ۰۳۳۴۴۷۹۸-۰۴۱۱

۱- مقدمه

Donnan صورت گرفته است. بنابراین سعی بر آن بوده است که با بررسی تأثیر ماکرومولکولهای آنیونی بر روی سرعت دیالیز فورسماید در شرایط برون تن بتوان اثرات ماکرومولکولهای موجود در فرمولاسیون داروئی را بر روی دارو بررسی و پیش بینی کرد. این امر زمینه را برای تهیه فرمولاسیونهای مناسب جهت کارائی بیشتر، نتیجه بخشی بهتر و مطلوب تر فراهم می کند. از میان روشهای مختلفی که برای بررسی تأثیر متقابل بین ماکرومولکول وجود دارد، روش دیالیز که روشی ساده و در عین حال دقیق و تأیید شده است، انتخاب شده است که با این روش می توان علاوه بر بررسی اثر ماکرومولکول آنیونی بر سرعت دیالیز محلولهای فورسماید (۲،۱۱،۱۲)، احتمال کمپلکسهای بین دارو و پلیمر را نیز مورد مطالعه قرار داد (۲،۱۱،۱۳،۱۴-۱۵). پدیده ی دیالیز بر این واقعیت استوار شده است که مولکولها و یونها ی دارو به علت داشتن ابعاد کوچک، قادر به عبور از غشاء دیالیز می باشند، در حالی که ماکرومولکولها به دلیل ابعاد بزرگ، قادر به عبور از غشاء دیالیز نیستند (۲،۱۱،۱۲). از طرف دیگر وجود بار الکتریکی همنام و منفی در ذرات پلیمر و دارو سبب شده است که نیروهای بین مولکولی از نوع دافعه الکتریکی نیز در این دیالیز دخیل باشند.

۲- مواد و روش ها

۱-۲: مواد مورد استفاده

پودر فورسماید (Pondichery, India) پتاسیم فسفات مونوبازیک (Fluka, Germany)، سود سوزآور (Germany)، سدیم کربوکسی متیل سلولز (Merck, Finland)، سدیم آلزینات (Fluka, BOH Limited poole England)، متیل سلولز (Sigma, Germany).

۲-۲: تجهیزات و وسایل مورد استفاده

ترمومتر، اجاق گرمکن مجهز به همزن مغناطیسی (Italy Velp)، بشر ۲۵۰ میلی لیتری، پیپت، لوله آزمایش، پرل شیشه ای، ترازوی آنالیتیکی با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم (Japan Shimadzu)، کیسه دیالیز (Visking, Tubing)، اسپکتروفوتومتر (Shimadzu UV 160)، همزن مغناطیسی.

۳-۲: کارهای عملی

۱-۳-۲: روش انجام آزمایش

سیستم طراحی شده در این تحقیق از یک بشر ۲۵۰ میلی لیتری بلند تشکیل شده است که در داخل آن ۲۲۵ میلی لیتر محلول بافر فسفات پتاسیم مونوبازیک (۶/۸

با پیشرفت روزافزون علم داروسازی کاربرد ماکرومولکولها در اشکال مختلف داروئی، رو به افزایش است. ماکرومولکولها صرف نظر از نوع و منشأ، به میزان وسیعی و برای تأمین اهداف مختلف به فرمولاسیونهای داروئی خوراکی، موضعی و تزریقی افزوده می شوند (۱،۲،۳). از جمله به عنوان سوسپانسیون کننده، عامل فلوکولان، چسباننده، مواد کمکی امولسیون کننده، دزنتگران، روکش دهنده، افزاینده محلولیت مواد، اصلاح خصوصیات ریزش گردها، تهیه ی پوسته ی کپسولهای ژلاتینی نرم و سخت (۱،۲) و پایدارکننده (۴) به کار می روند. همچنین در سیستم های جدید دارورسانی از جمله ماتریکس های هیدروفیل (۵)، پمپ های اسموتیک Elementry (۶)، سیستم های تعادلی هیدرودینامیک (۷)، فرآورده های مخاط چسب (۸) و اشکال داروئی آهسته رهش نیز کاربرد وسیعی دارند. بنابراین با مصرف گسترده ی پلیمرها در فرمولاسیون داروئی، باید به این نکته توجه شود که همراهی دارو و پلیمر، خالی از اثرات متقابل بین این دو نمی باشد. یعنی وجود پلیمرها نه تنها بر دارو بی اثر نیست، بلکه در بسیاری موارد به نحوی بر روی دارو اثر می کند و باعث ایجاد تغییراتی در جذب و بازدهی بدنی می شود. این مسئله در حالتی که داروی مورد بحث یک داروی باردار (آنیونی یا کاتیونی) بوده و ماکرومولکول به کار رفته نیز دارای بار همنام با دارو (آنیونی یا کاتیونی) باشد از اهمیت ویژه ای برخوردار می شود. در این حالت می توان اثرات بین دارو و پلیمر را از نظر کمپلکسهای دارو با پلیمر، افزایش ویسکوزیته محیط به علت وجود پلیمر، جذب سطحی دارو بر روی پلیمر، پدیده دونا و واکنش های متقابل بین بارهای الکتریکی موجود در ماکرومولکولها و داروی مورد نظر مورد بررسی قرار داد. فورزماید که یک داروی اسیدی و از مشتقات سولفانامیدها است (۹) جزء داروهای کلاس چهارم IV سیستم طبقه بندی بیوفارماسیوتیکسی داروها می باشد که دارای محلولیت و نفوذپذیری روده ای پایین است (۱۰). این دارو در درمان ادم حاد ریوی، نارسائی حاد کلیوی، افزایش پتاسیم و افزایش کلیسم خون به کار می رود (۹). امروزه یکی از موضوعات مورد توجه در علم داروسازی تلاش در جهت بهبود جذب و نفوذ داروهای با نفوذپذیری کم است. در این راستا هدف این پروژه بررسی سرعت دیالیز فورسماید در حضور ماکرومولکولهاست. این بررسی براساس معادله Gibbs -

یخچال خارج شده و بعد از رسیدن به دمای آزمایشگاه جذب محلول‌ها در طول موج ۲۷۷/۵ نانومتر سنجیده می‌شود. برای اطمینان از صحت آزمایش و کاهش درصد خطا، هر آزمایش سه بار تکرار می‌شود و سپس از نتایج حاصله میانگین گرفته می‌شود.

۲-۳-۲: بررسی امکان تشکیل کمپلکس بین دارو و پلیمر

۱-۲-۳-۲: دیالیز تعادلی

برای بررسی امکان تشکیل کمپلکس بین فورزماید و هر کدام از پلیمرهای به کار رفته، غلظت‌های معینی از هر یک از پلیمرهای مورد آزمایش انتخاب می‌شود. ۵ میلی‌لیتر از محلول پلیمر داخل کیسه دیالیز ریخته می‌شود. ۵ میلی‌لیتر از محلول فورزماید به آن اضافه می‌گردد. انتهای کیسه بسته شده و طبق روش آزمایش، کیسه در داخل محیط دیالیز غوطه ور می‌شود، تا جاییکه دارو در داخل و خارج کیسه به تعادل برسد (دیالیز تعادلی). بعد از ۲۴ ساعت نمونه‌های مورد نیاز از محیط دیالیز برداشته می‌شود و جذب آن خوانده می‌شود. چنانچه غلظت‌های به دست آمده، مساوی و یا تقریباً مساوی با غلظت تئوری (غلظتی که از افزودن همان میزان فورزماید به حجم کل محیط دیالیز به دست می‌آید) باشد، نشان دهنده عدم تشکیل کمپلکس بین دارو و پلیمر است ولی چنانچه غلظت محاسبه شده کمتر از غلظت تئوری باشد، دلیل بر تشکیل کمپلکس بین دارو و پلیمر است.

۲-۳-۲-۲: بررسی امکان کمپلکس‌اسیون به روش

طیف سنجی با UV

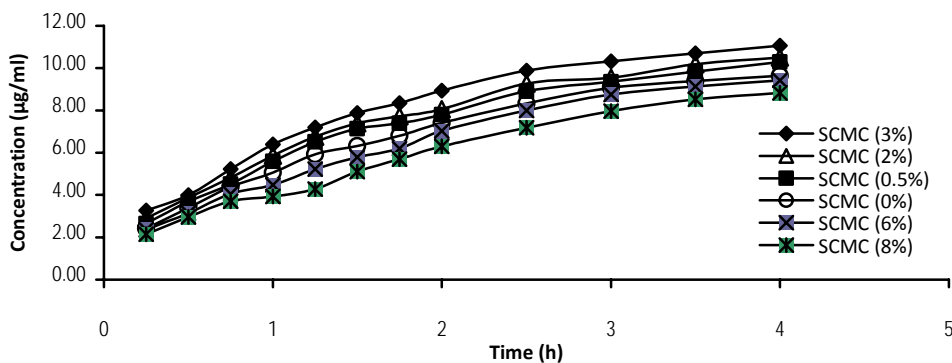
برای این کار ابتدا محلولی از فورزماید به صورت خالص در محلول بافر به غلظت ۱۰ mg/ml تهیه می‌شود، طیف جذبی فورزماید را در طول موج ۲۷۷/۵ ثبت می‌کنیم. سپس طیف UV مخلوط محلول فورزماید و NaCMC که غلظت نهایی فورزماید و NaCMC در آن به ترتیب ۱۰ mg/ml و ۰/۰۵٪ است، بعد از ۷ ساعت ثبت می‌شود. در منحنی دیگری، طیف جذبی مربوط به فورزماید خالص در کنار طیف جذبی مربوط به مخلوط فورزماید و NaCMC ثبت می‌شود، اگر تفاوت واضحی در طیف‌های UV مخلوط فورزماید و NaCMC با طیف فورزماید دیده نشود، کمپلکس‌اسیون وجود ندارد. آزمایش بالا دقیقاً برای مخلوط فورزماید و متیل سلولز ۰/۰۵٪ تکرار می‌شود، چنانچه طیف‌های مربوط به مخلوط فورزماید و پلیمر مورد نظر با طیف فورزماید تفاوتی نباشد، امکان تشکیل کمپلکس رد می‌شود.

(pH=) با درجه حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد به عنوان محوطه خارجی کیسه دیالیز، ریخته می‌شود. جهت به هم زدن محیط، در داخل بشر، یک همزن مغناطیسی قرار می‌گیرد. درجه اجاق برقی طوری تنظیم می‌شود که درجه حرارت آب داخل بشر، 37 ± 1 درجه سانتیگراد باشد. کیسه‌های دیالیز به صورت آماده و در رول‌های ۱۵ متری و به عرض ۳ سانتی‌متر موجود هستند. برای آماده کردن این کیسه‌ها، ابتدا در ابعاد ۲۰ سانتی‌متری بریده می‌شوند و سپس در داخل یک بشر حاوی آب مقطر به مدت ۲۴ ساعت و سپس در یک بشر حاوی محلول بافر باز هم به مدت ۲۴ ساعت خیسانده می‌شود، تا کاملاً اطمینان حاصل شود که مواد اضافی از این کیسه‌ها در محیط آزاد نشود و اختلال در جذب ایجاد نکنند چون این کیسه‌های دیالیز، حاوی آب، گلیسرول (به عنوان مرطوب‌کننده) و مقادیر جزئی از ترکیبات گوگردی هستند. کیسه‌ها را از محیط بافر خارج کرده و با بافر چندین بار شستشو می‌دهیم، بعد دو گره کوچک و به فواصل خیلی نزدیک به هم در یک انتهای کیسه زده می‌شود، تا از نشست احتمالی محلول داخل کیسه دیالیز به محوطه خارجی جلوگیری شود. کیسه‌ها در محیط آزمایشگاه قرار داده می‌شوند تا خشک شوند. هنگام استفاده از این کیسه‌ها، از انتهای دیگر کیسه داخل آن دمیده می‌شود تا به شکل پاکت درآید. جهت تنظیم نوسانات داخل کیسه، ۲۰ عدد پرل شیشه‌ای در داخل کیسه قرار می‌گیرد. در مرحله بعد ۵ میلی‌لیتر از محلول فورزماید ۱۰۰ mg/ml و ۵ میلی‌لیتر از محلول ماکرومولکول مورد نظر با غلظت معین در داخل کیسه دیالیز ریخته می‌شود، انتهای کیسه با نخ محکم بسته می‌شود، کیسه از سوراخ وسطی صفحه یونولیت به صورت معلق در داخل بشر قرار می‌گیرد. یک ترمومتر از سوراخ دیگر صفحه یونولیت عبور داده می‌شود تا از ثابت بودن درجه حرارت در طول آزمایش اطمینان حاصل شود. بعد از شروع کار، در زمان‌های مشخص، یعنی ابتدا هر ربع ساعت یکبار و بعد از ۲ ساعت، هر نیم ساعت یکبار، ۲ میلی‌لیتر از محلول داخل بشر توسط پیپت حبابدار ۲ میلی‌لیتری، برداشته می‌شود و به جای آن ۲ میلی‌لیتر محلول بافر ۳۷ درجه سانتیگراد به محلول داخل بشر اضافه می‌شود. نمونه ۲ میلی‌لیتری برداشته شده، در لوله آزمایش تمیزی که با فویل آلومینیومی پیچیده شده است ریخته می‌شود، سپس درب آن را بسته و در یخچال نگهداری می‌گردد. بعد از ۴ ساعت که آزمایش خاتمه یافت، نمونه‌ها از

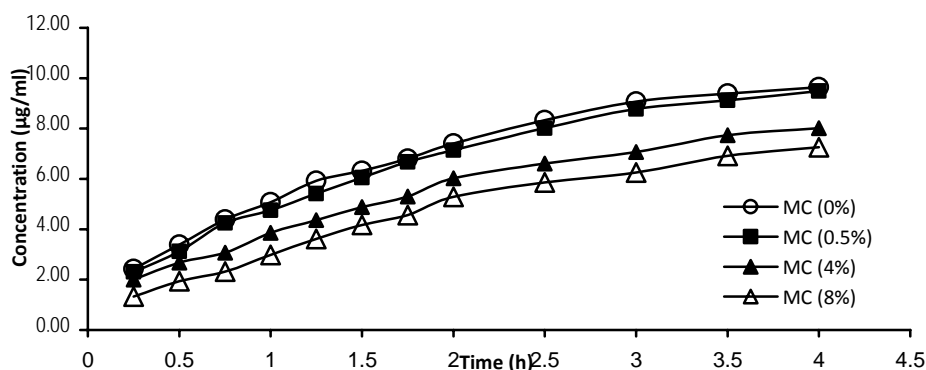
۳- نتایج

دیالیز تعادلی فورزماید در حضور پلیمرهای به کار رفته نیز که به منظور بررسی پدیده‌ی کمپلکس‌اسیون انجام گرفته است، در جدول ۱ نشان داده شده است. بعلاوه طیف UV دارو در حضور پلیمرها نیز برای تأیید نتایج حاصل از دیالیز تعادلی، در شکل ۳ آورده شده است.

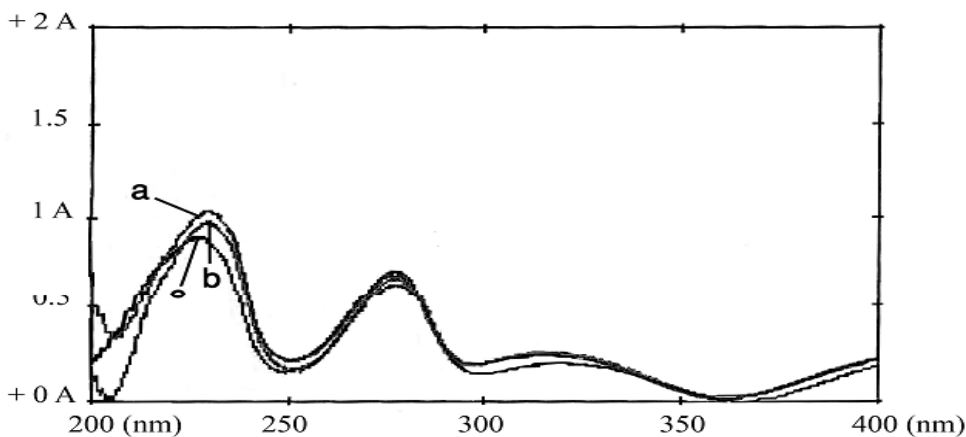
نتایج حاصل از آزمایشات بررسی سرعت دیالیز فورزماید در حضور درصد‌های مختلف از پلیمرهای به کار رفته (سدیم کربوکسی متیل سلولز، متیل سلولز) در شکل ۱ و ۲ آورده شده است. نتایج حاصل از آزمایشات



شکل ۱. نمودار تأثیر غلظت‌های مختلف سدیم کربوکسی متیل سلولز در سرعت دیالیز محلول فورزماید



شکل ۲. نمودار تأثیر غلظت‌های مختلف سلولز در سرعت دیالیز محلول فورزماید



شکل ۳. (a) طیف UV مربوط به محلول فورزماید (10 µg/ml) (در عدم حضور ماکرومولکول)، (b) طیف UV مربوط به محلول فورزماید (10 µg/ml) (در حضور 0.5% NaCMC)، (c) طیف UV مربوط به محلول فورزماید (10 µg/ml) (در حضور 0.5% MC)

جدول ۱. نتایج حاصل از دیالیز تعادلی محلول فورزماید (۲۵۰ μg/ml) در حضور پلیمرهای مختلف

RSD (%)	SD (μg/ml)	میانگین (μg/ml)	غلظت اندازه گیری شده در محفظه دیالیز بر حسب (μg/ml)			پلیمر (W/V%)
			۳	۲	۱	
۰/۷۷	۰/۰۹	۱۱/۶۴	۱۱/۶۴	۱۱/۵۹	۱۱/۴۷	NaCMC (3%)
۱/۳۶	۰/۱۴	۱۰/۵۰	۱۰/۴۷	۱۰/۳۸	۱۰/۶۶	MC (0.25%)

مقدار تئوری: ۱۰/۶۴ μg/ml

۴- بحث

دیالیز فورزماید از نمونه‌ی ماکرومولکولی بدون بار متیل سلولز نیز استفاده شده است. در این بررسی با حذف اثر دونان به بررسی روند افزایشی ویسکوزیته بر سرعت دیالیز فورزماید پرداخته شد با توجه به نتایج حاصل از شکل ۲ روند کاهش دیالیز فورزماید با افزایش ویسکوزیته مشهود است. یعنی در تمام غلظت‌های بکار رفته از متیل سلولز (۰/۵) یافته است. جهت بررسی کمپلکس‌اسیون از دو روش بررسی طیف UV فورزماید و دیالیز تعادلی استفاده شد چون با تشکیل کمپلکس طیف UV تغییر خواهد کرد (۱۹،۱۲). با توجه به نتایج حاصل از شکل ۳ طیف UV فورزماید در حضور ماکرومولکولها نسبت به فورزماید تغییر محسوسی نشان نداده است و این یافته بیانگر عدم تشکیل کمپلکس بین دارو و ماکرومولکول‌های به کار رفته است. در ادامه جهت اطمینان از عدم تشکیل کمپلکس بین یون‌های دارو و ماکرومولکول‌های به کار رفته از روش دیالیز تعادلی که یک روش رایج جهت بررسی کمپلکس‌اسیون بین یون‌های کوچک و ماکرومولکول‌ها (که قادر به عبور از عرض غشای نیمه تراوا نیستند) می‌باشد، استفاده شد (۱۵،۱۴،۱۱،۲). در این روش چنانچه غلظت‌های به دست آمده، مساوی و یا تقریباً مساوی با غلظت تئوری (غلظتی که از افزودن همان میزان فورزماید به حجم کل محیط دیالیز به دست می‌آید) باشد، نشان دهنده‌ی عدم تشکیل کمپلکس بین دارو و پلیمر است ولی چنانچه غلظت محاسبه شده کمتر از غلظت تئوری باشد، دلیل بر تشکیل کمپلکس بین دارو و پلیمر است (۱۵-۱۴،۱۱،۲). نتایج حاصل از جدول ۱ نشان می‌دهد که مقدار داروی دیالیز شده در حضور ماکرومولکول‌های آنیونی به دلیل پدیده‌ی دونان بیشتر از حالت تئوری بوده است ولی در مورد متیل سلولز تقریباً با مقدار تئوری برابر است، این نتایج مؤید عدم تشکیل کمپلکس بین ماکرومولکول و فورزماید است. لذا در دیالیز فورزماید در

چنانچه قبلاً ذکر شد اثرات متقابل بین یک ماکرومولکول آنیونی و فورزماید در سه بخش مقایسه می‌شود: ۱- اثر ویسکوزیته‌ی محیط بر دیالیز محلول‌های فورزماید ۲- اثر بار الکتریکی ماکرومولکول بر دیالیز فورزماید ۳- کمپلکس‌اسیون فورزماید و ماکرومولکولها. البته باید توجه نمود که برآیند این اثرات تعیین کننده‌ی سرعت دیالیز فورزماید است. چنانچه در شکل ۱ ارائه شده است نتایج آزمایشات دیالیز نشان دهنده‌ی افزایش سرعت دیالیز فورزماید تا غلظت ۳ درصد از ماکرومولکول آنیونی نسبت به سرعت دیالیز فورزماید در عدم حضور ماکرومولکول آنیونی می‌باشد. با بالا رفتن غلظت ماکرومولکول و متعاقباً افزایش ویسکوزیته (۱) روند کاهش در سرعت دیالیز فورزماید دیده می‌شود. نتایج بدست آمده را می‌توان به اثرات متقابل اثر دونان و ویسکوزیته نسبت داد. افزایش غلظت ماکرومولکول آنیونی با افزایش دفعه‌ی الکترواستاتیکی بین یون‌های فورزماید و ماکرومولکول بکاررفته (پدیده‌ی دونان) باعث افزایش سرعت دیالیز فورزماید از خلال غشای دیالیز می‌گردد (۱۲،۱۱،۲) لیکن افزایش غلظت ماکرومولکول آنیونی باعث افزودن بر ویسکوزیته محیط و کاهش سرعت انتشار دارو به سمت غشای دیالیز، سرعت دیالیز دارو را کاهش می‌دهد (۱۸،۱۷،۱۶). لذا اثر متقابل پدیده دونان و افزایش ویسکوزیته کنترل کننده‌ی سرعت دیالیز دارو می‌باشند. در غلظت‌های بیشتر از ۳٪ در مورد NaCMC به علت افزایش ویسکوزیته، اثرات ویسکوزیته چشمگیرتر از نیروی رانش ناشی از پدیده‌ی دونان خواهد بود و به همین جهت سیر کاهش در سرعت دیالیز دارو مشاهده می‌گردد. در مطالعه‌ی ای که اثر ماکرومولکول‌های آنیونی سدیم آلژینات و سدیم کربوکسی متیل سلولز بر روی سرعت دیالیز دیکلوفناک سدیم بررسی شده است نیز روند مشابهی مشاهده شده است (۱۶). جهت تأیید اثر کاهنده‌ی ویسکوزیته بر سرعت

باشد و لیکن برای بروز اثر بازدارنده‌ی ماکرومولکول آستانه‌ی غلظتی معینی مطرح است به طوری که در غلظتهای پایین‌تر می‌توان از ماکرومولکول‌های آنیونی برای افزایش دیالیز فورزماید و افزایش جذب گوارشی آن استفاده نمود.

حضور ماکرومولکول‌ها پدیده‌ی کمپلکس‌اسیون به عنوان یک پدیده‌ی بی‌اثر عمل می‌کند.

۵- نتیجه‌گیری

در دیالیز فورزماید در حضور ماکرومولکول آنیونی، ویسکوزیته‌ی ماکرومولکول به عنوان یک عامل ممانعتی در تقابل با اثر پدیده‌ی دونان در افزایش دیالیز دارو می

References:

- Handbook of Pharmaceutical Excipients 4th ed, Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, London., 2003, 97-100, 386-389, 543-545.
- Remington, The Science and Practice of Pharmacy. 21th ed, Lipinkott Williams and Wilkins ,Philadelphia.,2006,194-210,1073,1074,1159,1160.
- Hussain MA, Aungst BJ, Maurine MB,WU LS., Injectable Suspensions for Prolonged Release Nalbuphine. Drug Dev Ind Pharm, 17 1991 ,(1): 67-76.
- Oza KP, Frank SG., (1986). Microcrystalline Cellulose Stabilized Emulsions. J disper Sci Technol, 1986, 7 (5): 543-561.
- Conti S., Maggi L., Ochoamachiste E., Conte U., Grenier P., Verganult G.,. Matrices Containing NaCMC and HPMC. International Journal of Pharmaceutics., 2007,333, 136-142.
- Prabakaran D, Singh P, Kanaujia P, P.Vyas S., Effect of Hydrophilic Polymers on the Release of Diltiazem Hydrochloride from Elementry Osmotic Pumps. International Journal of Pharmaceutics., 2003, 259, 173-179.
- Bardonnet P.L, Faivre V, Pugh W.J, Piffaretti J.C, Falson F., Gastrointestinal Dosage Forms: Overview and Special Case of Helicobacterpylori. Journal of Controlled Release., 2006, (111): 1-18.
- P.Andrews G. P.,Lavery Th, S., Jones D., Mucoadhesive Polymeric Platforms for Controlled Drug Delivery. Europen Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, "In press",2008.
- Martindale, The Complete Drug Reference 35th ed, Pharmaceutical Press, London., 2007, (2): 1159-1163.
- Valizadeh H., Zakeri-Milani H., Islamlchilar Z., Tajerzadeh H., A., Simple and Rapid High-Performance Liquid Chromatography Method for Determining Furosemide, Hydrochlorothiazide, and Phenol Red: Applicability to Intestinal Permeability Studies. Journal of AOAC International., 2006, 89 (1): 88-93.
- Martin A., Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences,5th ed.Lipinkott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006,273-295, 485, 486, 615-619.
- Higuchi T., Kuramoto J., Possible Utilization of Polyelectrolytes in Enhancing Drug Absorbtion. Am Pharm. Assoc, Sci.,1954 ,(43): 645-651.
- Osman A., Abu-Eittah. Complex Formation between Copper (II) & Thiobarbitorate. J Pharm Sci., 1980,(69): 1164.
- Tozer T.N., Gambertoglio J.G, Furst D.E, Avery D.S., Holford N.H.G., Volume Shifts & Protein Binding Estimates Using Equilibrium Dialysis : Application to Prednisolone in Humans. J Pharm Sci., 1983,(72), 1442.
- Briggs C.J, Hubbard J.W., Savage C., Smith D., Improved Procedure for Determination of Protein Binding by Conventional Equilibrium Dialysis. J Pharm Sci., 1983,(72): 918.
- Hemayat Sh., The Effect of Anionic Macromolecules on Dialysis Rate of Sodium Diclofenac, Pharm D., Thesis, Tabriz University of Medical Sciences, Faculty of Pharmacy., 1993.
- Shargel L, Wu-Pong S., B.C.,Yu A., Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5th ed, Mcgraw-Hill, New York., 2004, 412-450.
- Gibaldi m., Biopharmaceutics & Clinical Pharmacokinetics, 4th ed, Lea & Febiger, Philadelphia., 1991, 40-60.
- Slifkin M.A., Charge Transfer Interaction of Biomolecules, Academic Press, New York., 1971, 18-34.