

## تأثیر سدیم کربوکسی متیل سلولز بر نفوذپذیری روده ای فورسماید

هادی ولیزاده<sup>۱</sup>، هادی فهیم فر<sup>۱</sup>، زیبا اسلامبولچیلار<sup>۲</sup>، پروین ذاکری میلانی<sup>۳</sup>\*

<sup>۱</sup>دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. <sup>۲</sup>مرکز تحقیقات نانو تکنولوژی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. <sup>۳</sup>دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران. <sup>۴</sup>مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۰/۸، تاریخ پذیرش: ۸۹/۲/۸

## Effect of sodium carboxyl methylcellulose on intestinal permeability of furosemide

Valizadeh H<sup>1,2</sup>., Fahimfar H<sup>1</sup>., Islambolchilar Z.<sup>3</sup>, Zakeri Milani P.<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. <sup>2</sup>Pharmaceutical Nanotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. <sup>3</sup>Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

<sup>4</sup> Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 25 Dec. 2009, Accepted: 28 Apr.2010

**Objectives:** The aim of this project was determination of intestinal absorption of furosemide in the presence of anionic macromolecules. **Methods:** In the present study the SPIP technique was used for permeability determination in rat intestine. We conduct the experiment on a 10 cm cannulated jejunal segment of anesthetized rats. The segment was filled with perfusion solution. Perfusion rate was 0.2 ml/min and lasted for 90 minutes. Outlet tubing samples were gathered in defined time intervals (every 10 min) and the remaining drug was measured in samples. Samples were analyzed by HPLC system. The calculation of  $P_{eff}$  was based on outlet perfusate steady-state concentrations and the initial concentration of drug solution. **Results:** Obtained data indicated that the intestinal permeability increased by increasing the NaCMC concentration ( $P < 0.001$ ). The increasing could be explained by donnan equilibrium and influence of anionic polymer on tight junctions. Poly electrolytes (like NaCMC) enhance the transport rate of ionic drugs with same electrical charge. **Conclusion:** Anionic polymers could be used as absorption enhancers for anionic drugs like furosemide in defined concentrations.

**Key words:** Donnan equilibrium, intestinal permeability, sodium carboxy methylcellulose.

**زمینه و هدف:** هدف این تحقیق بررسی میزان نفوذپذیری روده ای فورسماید در حضور ماکرومولکولهای آنیونی است. **روشها:** در روش پرفیوژن روده به روش یکبار عبور، یک بخش حدوده سانتیمتری از ژژونوم رت بیهوش کانوله شد و محلول دارو از این قسمت عبور داده شد. سرعت پرفیوژن ۰/۲ ml/min و مدت زمان نمونه گیری ۹۰ دقیقه بود. نمونه های خروجی در فواصل ۱۰ دقیقه ای برای اندازه گیری مقدار داروی باقی مانده جمع شده و میزان داروی باقیمانده در نمونه ها توسط HPLC تعیین مقدار شد و نهایتاً  $P_{eff}$  (نفوذپذیری مؤثر روده ای) بر اساس غلظت ثابت یکنواخت محلول خروجی و نیز غلظت اولیه ورودی محاسبه گردید. **یافته ها:** نتایج حاصله نشان داد که افزایش غلظت پلیمر سدیم کربوکسی متیل سلولز، میزان نفوذپذیری روده ای داروی مورد نظر را به طور معنی داری افزایش می دهد (۰/۰۰۱  $P <$ ). افزایش نفوذپذیری با پدیده دونان و تأثیر ماکرومولکول آنیونی روی اتصالات محکم بین سلولی با واکنش با یون کلسیم قابل توجیه است یعنی پلی الکترولیت آنیونی باعث افزایش نفوذ داروی آنیونی میگردد. **نتیجه گیری:** بر اساس نتایج به دست آمده ماکرومولکولهای آنیونی تا یک غلظت خاصی می توانند به عنوان افزایش دهنده های جذب در فرمولاسیون داروهای آنیونی مورد استفاده قرار گیرند. **واژه های کلیدی:** دونان، نفوذپذیری روده ای، سدیم کربوکسی متیل سلولز، فورسماید، SPIP.

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

\*نویسنده مسئول: پروین ذاکری میلانی، استادیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۴۱۱-۳۳۹۲۵۹۳، نمابر: ۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

## ۱- مقدمه

آنها کافی نیست، بنابراین لازم است عملاً میزان نفوذپذیری داروها در موجود زنده تعیین گردد. به عنوان یک فاکتور پیش‌بینی کننده می‌توان از نفوذپذیری روده ای نام برد که تخمینی از توانایی انتخابی اپی‌تلیوم روده در جذب گوارشی داروها را فراهم می‌کند. بنابراین سعی بر آن بوده است که با بررسی تأثیر ماکرومولکولهای آنیونی بر روی نفوذپذیری فورسماید در شرایط *in situ* بتوان اثرات ماکرومولکولهای موجود در فرمولاسیون دارویی را بر روی دارو بررسی و پیش‌بینی کرد. این امر زمینه را برای تهیه فرمولاسیون‌های مناسب جهت کارایی بیشتر، نتیجه‌بخشی بهتر و مطلوب‌تر فراهم می‌کند. از میان روشهای مختلفی که برای بررسی تأثیر متقابل بین ماکرومولکول وجود دارد، روش که <sup>۱</sup> SPIP روشی ساده و در عین حال دقیق و تأیید شده است، انتخاب شده است که با این روش می‌توان اثر ماکرومولکول آنیونی بر نفوذپذیری محلول‌های فورسماید مورد مطالعه قرار داد (۱۱).

## ۲- مواد و روش‌ها

## ۲-۱: مواد مورد استفاده

پودر فورسماید (Pondichery, India)، سدیم کربوکسی متیل سلولز (FinlandFluka)، سدیم فسفات مونوبازیک، سدیم فسفات دی‌بازیک، سود سوزآور، استونیتریل، متانول، استیک اسید گلیسیال، تری اتیلن آمین، سدیم پنتوباریتال (همگی از شرکت (Merck, Germany):

## ۲-۲: تجهیزات و وسایل مورد استفاده

دستگاه HPLC (Shimadzu, Japan)، ستون کروماتوگرافی Shimpack VP-ODS 5  $\mu$ m, 4.6x250 mm (Shimadzu, Japan)، دستگاه اولتراسوند (Ultrasonic 35 از Liarre ایتالیا)، ترازوی حساس با دقت ۰/۰۰۱ گرم (Shimadzu, Japan)، دستگاه pH سنج (Corning, England)، پمپ اینفیوژن (Palmer, England)، میز جراحی، سرنج 50cc و سرنج انسولین، تیوب پلاستیکی، ترازوی آنالیتیکی با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم (JapanShimadzu)، همزن مغناطیسی.

## ۲-۳: کارهای عملی

## ۲-۳-۱: روش انجام آزمایش

برای انجام آزمایش، رت‌های نر از نژاد Wistar (۲۰۰-۳۰۰ گرم) انتخاب و چند روز در آزمایشگاه به منظور عادت کردن به محیط نگهداری شدند. این رت‌ها حدود

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 می‌شوند (۳-۱). از جمله به عنوان سوسپانسیون‌کننده، عامل فلوکولان، چسباننده، مواد کمکی امولسیون‌کننده، متلاشی کننده، روکش‌دهنده، افزاینده محلولیت مواد، اصلاح خصوصیات ریزش‌گردها، تهیه‌ی پوسته‌ی کپسولهای ژلاتینی نرم و سخت (۲ و ۱) و پایدارکننده (۴) به کار می‌روند. همچنین در سیستم‌های جدید دارورسانی از جمله ماتریکس‌های هیدروفیل (۵)، پمپ‌های اسموتیک Elementry (۶)، سیستم‌های تعادلی هیدرودینامیک (۷)، فرآورده‌های مخاط چسب (۸) و اشکال داروئی آهسته رهش نیز کاربرد وسیعی دارند. بنابراین با مصرف گسترده‌ی پلیمرها در فرمولاسیون داروئی، باید به این نکته توجه شود که همراهی دارو و پلیمر، خالی از اثرات متقابل بین این دو نمی‌باشد. یعنی وجود پلیمرها نه تنها بر دارو بی‌اثر نیست، بلکه در بسیاری موارد به نحوی بر روی دارو اثر می‌کند و باعث ایجاد تغییراتی در جذب و بازدهی بدنی می‌شود. این مسئله در حالتی که داروی مورد بحث یک داروی باردار (آنیونی یا کاتیونی) بوده و ماکرومولکول به کار رفته نیز دارای بار همانم با دارو (آنیونی یا کاتیونی) باشد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌شود. در این حالت می‌توان اثرات بین دارو و پلیمر را از نظر ایجاد کمپلکس دارو با پلیمر، افزایش ویسکوزیته محیط به علت وجود پلیمر، جذب سطحی دارو بر روی پلیمر، پدیده‌ی دونان و واکنش‌های متقابل بین بارهای الکتریکی موجود در ماکرومولکولها و داروی مورد نظر مورد بررسی قرار داد. فورسماید که یک داروی اسیدی و از مشتقات سولفانامیدها است (۹) جزء داروهای کلاس چهار IV سیستم طبقه‌بندی بیوفارماسیوتیکسی داروها می‌باشد که دارای محلولیت و نفوذپذیری روده‌ای پایین است (۱۰). این دارو در درمان ادم حاد ریوی، نارسایی حاد کلیوی، افزایش پتاسیم و افزایش کلیسم خون به کار می‌رود (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 - Donnan صورت گرفته است. از آنجائیکه خصوصیات فیزیکوشیمیایی مولکولهای دارویی برای پیش‌بینی جذب و بدنبال آن فراهمی زیستی

<sup>۱</sup> SPIP: Single Pass Intestinal Perfusion.

میلی گرم در لیتر) و هر غلظت روی گروه های ۴ تایی از حیوانات مورد بررسی قرار گرفت. دسته آزمایش کاملاً مشابه دسته کنترل بود با این تفاوت که از همان غلظت های دارو به همراه ماکرو مولکول های آنیونی در غلظت های ۱، ۲ و ۵ گرم در لیتر استفاده شده است. به تمامی محلول ها هم از محلول استوک فنل رد به عنوان معرف به مقداری اضافه شد که غلظتش در محلول نهایی ۲۵۰ میلی گرم در لیتر شود. نمونه های جمع آوری شده توسط HPLC آنالیز شد و غلظت های تصحیح شده محاسبه شده و نفوذپذیری محاسبه گردید. برای محاسبه نفوذپذیری مؤثر از فرمول زیر استفاده شد:

$$P_{eff} = \frac{-Q_{in} \ln \left( \frac{C_{out}}{C_{in}} \right)}{2 \pi r l C_{in}}$$

که در این فرمول،  $C_{in}$

$C_{out}$  غلظت دارو در محلول خروجی و ورودی،  $Q_{in}$  سرعت جریان محلول دارویی در روده (۰/۲ میلی لیتر بر دقیقه) و  $2\pi r l$  سطح تماس ظاهری روده با محلول می باشد که  $r$  شعاع روده رت (۰/۱۸ سانتی متر) و  $l$  طول قسمت ایزوله شده می باشد (۱۲). نهایتاً نتایج حاصل از دو گروه تست کوکترول با استفاده از آزمون دوطرفه t-test مورد بررسی قرار گرفت.

### ۲-۳-۲: آنالیز نمونه ها

برای آنالیز دارو از روش HPLC (کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا) در این تحقیق استفاده گردید که مشخصات آن در زیر آمده است: نوع ستون:  $C_{18}$ , 7 $\mu$ m Shimpak VP-ODS (250 x 4.6 mm)، ستون گارد: (4.6 x 50 mm)، فاز متحرک: cc ۴۱/۵ استونیتریل، cc ۵۷/۴ آب مقطر، cc ۰/۹ استیک اسید گلاسیال و cc ۰/۱ تری اتیل آمین، زمان بازداری برای فورسماید: ۹/۸ دقیقه، زمان بازداری برای فنل رد: ۴/۵ دقیقه، سرعت جریان: ۱ میلی لیتر در دقیقه، طول موج: ۲۸۰ نانومتر، حجم تزریق: ۳۰ میکرولیتر.

### ۳- نتایج

نتایج حاصل از آزمایشات بررسی نفوذپذیری روده ای فورسماید در حضور درصد های مختلف از پلیمر سدیم کربوکسی متیل سلولز در شکل ۱ و ۲ و جدول ۱ آورده شده است. همانگونه که مشاهده می شود با افزایش غلظت ماکرومولکول موجود در محلول دارو در هر دو غلظت کار شده از دارو، غلظت دارو در محلول خروجی از روده رت کاهش یافته و بنابراین نفوذپذیری روده ای دارو افزایش می یابد.

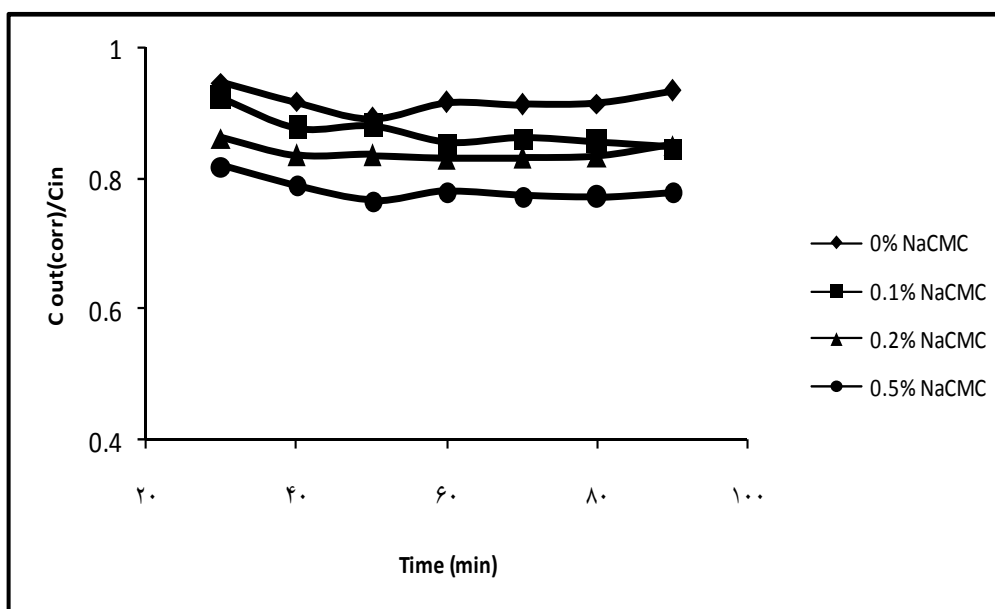
۱۸-۱۲ ساعت قبل از انجام آزمایش گرسنه ماندند تا روده آنها از محتویات خالی گردد. اگر چه آب در اختیار آنها تا یک ساعت قبل از جراحی قرار داشت. بیهوشی حیوان توسط تزریق داخل صفاقی فنوباریتال به میزان ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم صورت گرفت. در طی آزمایش به منظور حفظ دمای بدن، حیوان روی تشک برقی قرار گرفت. ابتدا توسط پنبه آغشته به سالین، محل برش خیس گردید تا از پراکندگی موها جلوگیری شود. برش پوست و لایه عضلانی شکم رت، از روی خط وسط شکم انجام شد. با توجه به اینکه رگهای بزرگ خونی از این ناحیه عبور نمی کنند بنابراین خونریزی مشاهده نگردید. سپس حدود ۱۰ سانتیمتر از قسمت ابتدایی ژژنوم کانوله شده و بعد از گذاشتن سرنگ حاوی سالین نرمال، هوای داخل لوله ها با purge کردن دستگاه خالی شد. سالین نرمال  $37^{\circ}C$  از میان آن به منظور شستشوی روده به مدت ۱۰ دقیقه عبور داده شد تا مواد موجود در روده کاملاً تخلیه گردد که با مشاهده زلالی سالین خروجی این زمان مشخص شد. به وسیله گیره، لوله ورودی مسدود شده و سرنگ حاوی محلول دارو در دستگاه وارد شد. به منظور کم کردن تبخیر از سطح جراحی شده، آن قسمت با پارافیلیم و گاز استریل مرطوب پوشانده شد و هر چند دقیقه یکبار گاز استریل توسط سالین نرمال، مرطوب گردید. سپس محلول دارو با سرعت ۰/۲ میلی لیتر در دقیقه عبور داده شد که در ۲۰ دقیقه اول نمونه گیری انجام نشد تا به حالت پایدار Steady State برسد بعد به مدت حدوداً ۹۰ دقیقه نمونه ها جمع آوری شدند. در انتها از محلول دارویی موجود در بالن و محلول دارویی موجود در سرنگ نمونه گرفته شد، تا میزان جذب دارو در سرنگ نیز مشخص شود. حجم نمونه ها هر بار حدود ۲ میلی لیتر بود. به علت حساسیت فورسماید به نور و تخریب آن تمام ابزارهای آزمایش از قبیل بالن و سرنگ و لوله ها و میکروتیوبها با فویل پوشانده شدند. پس از اتمام آزمایش طول قسمت کانوله شده اندازه گیری شد و سپس حیوان از طریق تزریق آمپول هوا در قلبش کشته شد. نمونه ها در دمای  $20^{\circ}C$  تا زمان آنالیز نگهداری شدند. محلول های مورد استفاده به دو دسته کنترل و آزمایش تقسیم شدند. در دسته کنترل محلول دارو در ۲ غلظت مختلف (۳/۳۱ و ۶/۶۲

جدول ۱. ضرایب نفوذپذیری روده‌ای فورسماید با غلظت ۳/۳۱ mg/L در حضور غلظت های مختلف پلیمر سدیم کربوکسی متیل سلولز

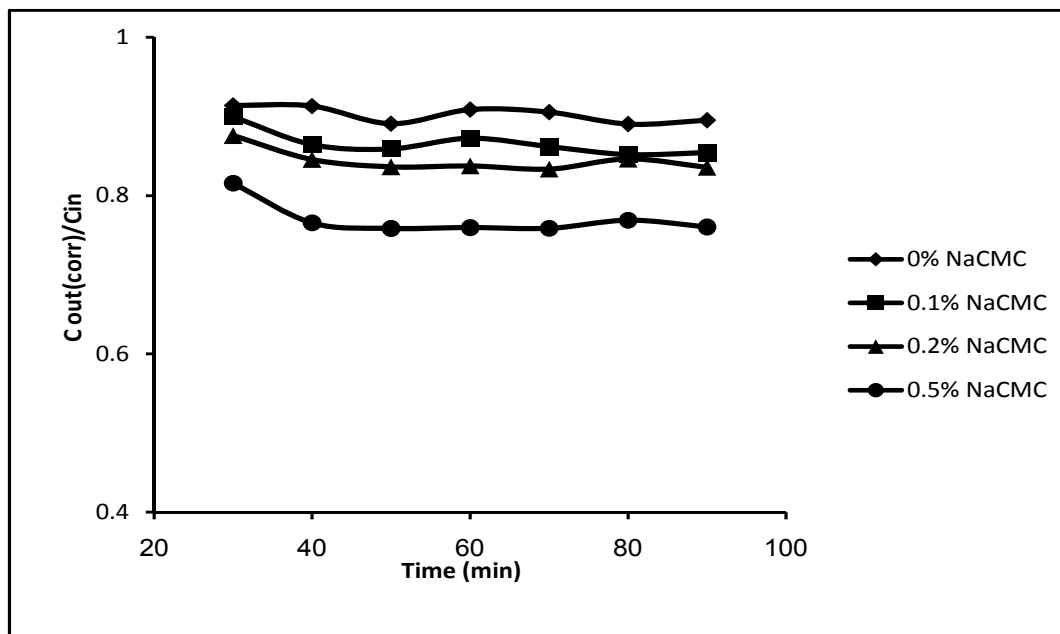
غلظت NaCMC (mg/L)	شماره رت	میانگین $C_{cor}/C_{in}$	طول سگمنت (cm)	$P_{eff}$ (cm/sec)	میانگین $P_{eff}$ (cm/sec) ( $\pm$ SD)
۰	۱	۰/۹۰۸۵۳	۱۱/۵	$۲/۴۵ \times 10^{-۵}$	$۲/۴۲ \times 10^{-۵}$ ( $\pm ۱/۰۵ \times 10^{-۶}$ )
	۲	۰/۹۳۲۷۴	۹	$۲/۲۸ \times 10^{-۵}$	
	۳	۰/۹۲۱۰۱	۱۰	$۲/۴۲ \times 10^{-۵}$	
	۴	۰/۹۱۳۸۰	۱۰/۵	$۲/۵۳ \times 10^{-۵}$	
۱	۱	۰/۸۶۵۰۰	۱۳/۵	$۳/۱۷ \times 10^{-۵}$	$۳/۴۶ \times 10^{-۵}$ ( $\pm ۲/۷۵ \times 10^{-۶}$ )
	۲	۰/۸۷۴۲۸	۱۰/۵	$۳/۷۷ \times 10^{-۵}$	
	۳	۰/۸۷۴۱۳	۱۲	$۳/۳۴ \times 10^{-۵}$	
	۴	۰/۸۷۴۲۶	۱۱	$۳/۶۰ \times 10^{-۵}$	
۲	۱	۰/۸۱۷۲۸	۱۲/۵	$۴/۷۵ \times 10^{-۵}$	$۴/۷۰ \times 10^{-۵}$ ( $\pm ۲/۱۱ \times 10^{-۶}$ )
	۲	۰/۸۴۲۰۸	۱۱	$۴/۶۱ \times 10^{-۵}$	
	۳	۰/۸۵۲۶۹	۱۰/۵	$۴/۴۸ \times 10^{-۵}$	
	۴	۰/۸۳۰۸۱	۱۱	$۴/۹۷ \times 10^{-۵}$	
۵	۱	۰/۸۰۲۷۷	۱۲/۵	$۵/۱۸ \times 10^{-۵}$	$۶/۳۱ \times 10^{-۵}$ ( $\pm ۷/۶۷ \times 10^{-۶}$ )
	۲	۰/۷۸۱۲۸	۱۱	$۶/۶۲ \times 10^{-۵}$	
	۳	۰/۷۶۵۲۷	۱۲	$۶/۵۷ \times 10^{-۵}$	
	۴	۰/۷۸۲۵۴	۱۰/۵	$۶/۸۹ \times 10^{-۵}$	

جدول ۲. ضرایب نفوذپذیری روده‌ای فورسماید با غلظت ۶/۶۲ mg/L در حضور غلظت های مختلف پلیمر سدیم کربوکسی متیل سلولز

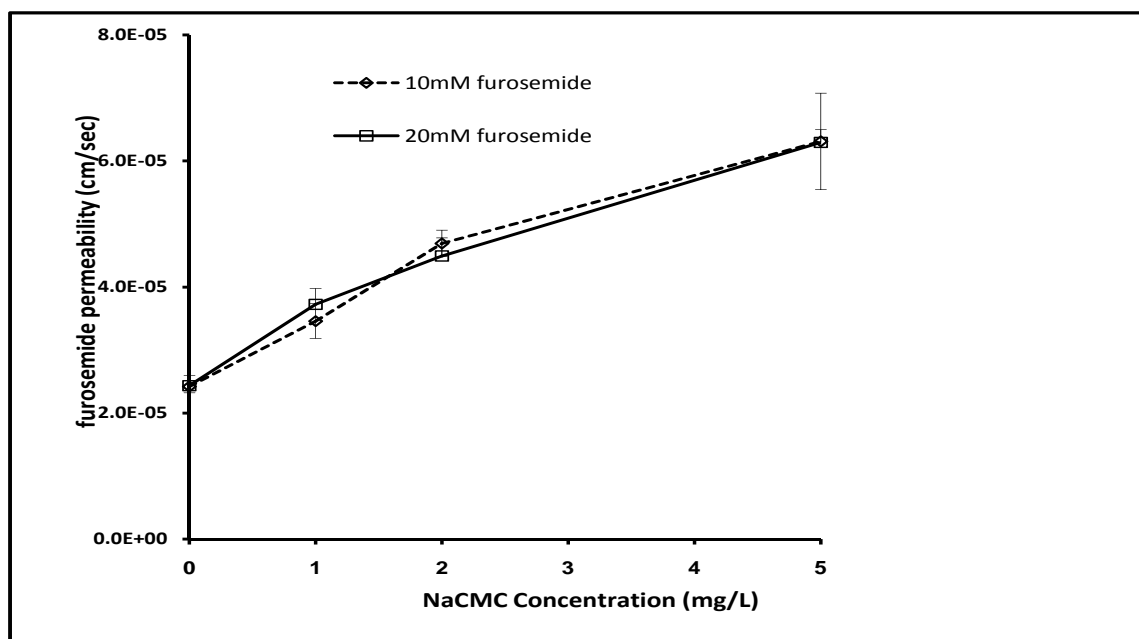
غلظت NaCMC (mg/L)	شماره رت	میانگین $C_{corr}/C_{in}$	طول سگمنت (cm)	$P_{eff}$ (cm/sec)	میانگین $P_{eff}$ (cm/sec) ( $\pm$ SD)
۰	۱	۰/۹۱۰۴۸	۱۲	$۲/۳۰ \times 10^{-۵}$	$۲/۴۴ \times 10^{-۵}$ ( $\pm ۱/۵۸ \times 10^{-۵}$ )
	۲	۰/۹۰۵۴۴	۱۱	$۲/۶۶ \times 10^{-۵}$	
	۳	۰/۸۹۵۱۶	۱۳/۵	$۲/۴۲ \times 10^{-۵}$	
	۴	۰/۹۰۱۰۹	۱۳	$۲/۳۶ \times 10^{-۵}$	
۱	۱	۰/۸۳۳۷۸	۱۰/۵	$۳/۴۷ \times 10^{-۵}$	$۳/۷۳ \times 10^{-۵}$ ( $\pm ۲/۴۹ \times 10^{-۵}$ )
	۲	۰/۸۵۴۸۰	۱۳	$۳/۵۶ \times 10^{-۵}$	
	۳	۰/۸۵۸۲۲	۱۱/۵	$۳/۹۲ \times 10^{-۵}$	
	۴	۰/۸۶۲۶۸	۱۱	$۳/۹۶ \times 10^{-۵}$	
۲	۱	۰/۸۳۷۵۵	۱۲	$۴/۳۵ \times 10^{-۵}$	$۴/۴۹ \times 10^{-۵}$ ( $\pm ۲/۸۶ \times 10^{-۵}$ )
	۲	۰/۸۲۹۲۴	۱۳	$۴/۲۵ \times 10^{-۵}$	
	۳	۰/۸۶۱۱۵	۹	$۴/۹۰ \times 10^{-۵}$	
	۴	۰/۸۳۹۹۷	۱۱/۵	$۴/۴۷ \times 10^{-۵}$	
۵	۱	۰/۷۶۵۱۶	۱۳	$۶/۰۷ \times 10^{-۵}$	$۶/۳۰ \times 10^{-۵}$ ( $\pm ۱/۹۶ \times 10^{-۵}$ )
	۲	۰/۷۶۱۴۸	۱۲/۵	$۶/۴۳ \times 10^{-۵}$	
	۳	۰/۷۷۹۴۱	۱۱/۵	$۶/۳۹ \times 10^{-۵}$	



شکل ۱. نمودار نسبت غلظت تصحیح شده فورسماید در محلول خروجی به غلظت آن در محلول ورودی در برابر زمان (غلظت محلول تهیه شده ۳/۳۱ است).



شکل ۲. نمودار نسبت غلظت تصحیح شده فورسماید در محلول خروجی به غلظت آن در محلول ورودی در برابر زمان (غلظت محلول تهیه شده ۶/۶۲ میلیگرم در لیتر است).



شکل ۳. نمودار غلظت NaCMC موجود در محلول ورودی فورسماید در برابر نفوذپذیری روده ای دارو

#### ۴- بحث و بررسی

حاصل از گروههای تست با غلظتهای مختلف ماکرومولکول می باشد. اثرات متقابل بین یک ماکرومولکول آنیونی و فورسماید در سه بخش مقایسه می شود: ۱- اثر ویسکوزیته ی محلول بر نفوذپذیری محلولهای فورسماید ۲- اثر بارالکتریکی ماکرومولکول بر نفوذپذیری فورسماید ۳- اثر ماکرومولکول بر

مقایسه آماری نتایج حاصل در دو گروه تست و کنترل با استفاده از آزمون دوطرفه t-test با فاصله اطمینان ۹۰٪ نشان می دهد که کلیه مقادیر P-value حاصله زیر ۰/۰۵ بوده است. این امر بیانگر معنی دار بودن اختلافات مشاهده شده در نفوذپذیریهای گروه تست و کنترل و نیز نفوذپذیریهای

شلاته کردن یون های کلسیم باعث افزایش جذب دارو شود. مکانیسم بعدی که اثر منفی روی نفوذپذیری دارد ویسکوزیته محلول است. ویسکوزیته ی محلول با افزایش غلظت ماکرومولکول بالا رفته و باعث کاهش سرعت انتشار دارو به محیط و در نتیجه کاهش نفوذپذیری می شود (۱۷،۱۶). لیکن نهایتاً برآیند این سه اثر تعیین کننده چگونگی تاثیر نهایی حضور ماکرومولکول بر نفوذپذیری دارو می باشد. در مطالعه ی مشابهی که اثر ماکرومولکول آنیونی سدیم کربوکسی متیل سلولز بر روی سرعت دیالیز فورسماید بررسی شده است نیز روند مشابهی مشاهده شده است (۱۸).

### ۵- نتیجه گیری

نفوذپذیری فورسماید در حضور ماکرومولکول های آنیونی با افزایش غلظت پلیمر، افزایش یافته است. پس می توان از سدیم کربوکسی متیل سلولز به عنوان افزایش دهنده جذب برای فورسماید استفاده کرد.

### ۶- تقدیر و تشکر

در پایان از ریاست محترم مرکز تحقیقات نانو تکنولوژی دارویی که با حمایت مالی خود در قالب طرح تحقیقاتی ما را در انجام این مطالعه یاری دادند و همچنین از حمایت های معنوی جناب آقای دکتر محمد برزگر جلالی صمیمانه تقدیر و تشکر می گردد.

اتصالات محکم بین سلولی (Tight Junction ها). البته باید توجه نمود که برآیند این اثرات تعیین کننده ی مقدار نفوذپذیری فورسماید است. چنانچه در شکل ۱ و ۲ ارائه شده است نتایج آزمایشات نشان دهنده ی افزایش نفوذپذیری فورسماید در حضور ماکرومولکول آنیونی نسبت به نفوذپذیری فورسماید در عدم حضور ماکرومولکول آنیونی می باشد. نتایج بدست آمده را می توان به اثرات متقابل اثر دوانان و اثر ماکرومولکول ها روی اتصالات محکم بین سلولی و ویسکوزیته نسبت داد. افزایش غلظت ماکرومولکول آنیونی از یک به دو و سپس پنج میلی گرم بر لیتر، با افزایش دافعه ی الکترواستاتیکی بین یونهای فورسماید و ماکرومولکول بکاررفته (پدیده ی دوانان) باعث افزایش معنی دار نفوذپذیری فورسماید (شکل ۳) از خلال غشای دیالیز می گردد ( $P < 0.05$ ) (۱۴،۱۳،۲). مکانیسم اثر دیگر می تواند احتمالاً "تأثیر ماکرومولکول روی اتصالات محکم بین سلولی باشد که تحت تأثیر یون کلسیم است. اگر یون کلسیم در محیط خارج سلولی با موادی واکنش دهد یا کمپلکس تشکیل دهد (مانند EDTA) غلظت یون کلسیم کاهش یافته و چسبندگی بین سلولی کاهش می یابد و اتصالات محکم بین سلول ها شل شده و اجازه عبور مواد قطبی را می دهند. پس کمبود موقت کلسیم باعث القاء باز شدن اتصالات محکم بین سلولی از طریق شکستن چسبندگی بین سلولی می شود (۱۵). با توجه به اینکه سدیم کربوکسی متیل سلولز دارای بار منفی است بنابراین می تواند با

### References:

- Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, London, 2003, 97-100, 386-389, 543-545.
- Remington, the Science and Practice of Pharmacy. Lipinkott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006, 194-210, 1073,1074,1159,1160.
- Hussain M.A., Aungst B.J., Maurine M.B., Wu L.S. Injectable Suspensions for Prolonged Release Nalbuphine. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1991, 17 (1): 67-76.
- Oza K.P., Frank S.G. Microcrystalline Cellulose Stabilized Emulsions. Journal of Dispersion Science Technology, 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., Vyas S.P. Effect of Hydrophilic Polymers on the Release of Diltiazem Hydrochloride from Elementary 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.
- Andrews G.P., P.Laverty T.P., Jones D.S. Mucoadhesive Polymeric Platforms for Controlled Drug Delivery. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009, 71(3): 505-18.
- Martindale, the Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, London, 2007, 1159-1163.
- Valizadeh H., Zakeri-Milani P., Islamlblchilar 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.
- Fagerholm V., Johansson M., Lennernas H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum. Pharmaceutical Research, 1996, 13: 1336-42.
- Yuasa H., Matsuda K., Watanabe J. Influence of anesthetic regimens on intestinal absorption in rats. Pharmaceutical Research, 1993, 10: 884-88.
- Martin A. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and

- Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences, Lipinkott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006, 273-295, 485, 486, 615-619.
14. Higuchi T., Kuramoto J. Possible Utilization of Polyelectrolytes in Enhancing Drug Absorbtion. American Pharmaceutical Association Scientists, 1954, 43: 645-651.
  15. Ward P., Tippin T., Thakker D. Enhancing paracellular permeability by modulating epithelial tight junctions. Pharmaceutical Science and Technology Today, 2000, 3(10): 346-358.
  16. Shargel L., Wu-Pong S., Yu B.C.A. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, cgraw-Hill, New York, 2004, 412-450.
  17. Gibaldi M. Biopharmaceutics & Clinical Pharmacokinetics, Lea and Febiger, Philadelphia, 1991, 40-60.
  18. Ebrahimpoor S.H. The effect of anionic macromolecules on dialysis rate of furosemide. PharmD thesis, Tabriz University of Medical Sciences, 2009, 58-60.