تهیه اشکال غیر تزریقی از آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی

دکتر نسیم صدری علمداری
شرکت داروسازی جابرابن‌حیان

در این مقاله دو روش برای تهیه شکل خوراکی سفتریاکسون ارایه می‌شود:

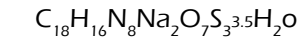
■ روش اول

شکل دارویی خوراکی جدیدی، برای انتقال سفتریاکسون به روده از طریق انکپسوله کردن آن در هسته مرکزی و احاطه نمودن هسته توسط لایه خارجی است که انحلال و یا تخریب آنزیمی ترکیب دارویی را تا رسیدن به روده کوچک و جذب آن توسط موکوس روده‌ای مهار می‌نماید.

سفتریاکسون یک سفالوسپورین وسیع‌الطیف نسل سوم می‌باشد و تا پیش از این‌که FDA برای اولین بار در سال ۱۹۸۵ این آنتی‌بیوتیک را تایید نماید، پزشکان بیش از ۱۰۰ میلیون بیمار را در سراسر جهان با استفاده از این دارو درمان نموده بودند. سفتریاکسون سدیم برای از بین بردن عوامل بیماریزای باکتریایی مانند عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی، عفونت‌های پوست و ضمایم آن عفونت‌های دستگاه ادراری، گونوره آ، بیماری‌های التهابی لگن، سپتی سمی باکتریایی، عفونت‌های استخوان و مفاصل، عفونت‌های داخل شکمی مننژیت، پروفیلاکسی قبل از جراحی، اوتیت باکتریایی حاد و ... به کار می‌رود. متأسفانه علم مولکولی متداول هنوز سیستم خوراکی موثری برای مصرف سفتریاکسون در بیماران فراهم نکرده است. فرمولاسیون‌های خوراکی سفتریاکسون هزینه‌های

تحمیل شده به بیمار و مراکز درمانی را کاهش می‌دهند و علاوه بر این می‌توان با مصرف دوزهای کمتر به سطح خونی بالاتری از دارو دست یافت. مصرف خوراکی سفتریاکسون به توانایی شکل دارویی در انتقال آنتی‌بیوتیک به موکوس روده‌ای و جلوگیری از باز شدن زود هنگام آن در مایعات گوارشی معده بستگی دارد.

مولکول سفتریاکسون سدیم در دمای ۲۵°c به‌صورت پودر کریستالی سفید تا زرد مایل به نارنجی می‌باشد. فرمول شیمیایی آن به‌صورت زیر است:



$$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3{}^{3.5}H_2o$$

به راحتی در آب حل می‌شود، به میزان کم در متانول و اتانول حل می‌گردد و نسبت به اجزای لیپیدی غشاهای سلولی نفوذناپذیر است. نفوذناپذیری نسبی سفتریاکسون نتیجه یونیزاسیون و درجه مقاومت الکتریکی آن می‌باشد. فعالیت باکتریوسیدال سفتریاکسون در اثر مهار سنتز دیواره سلولی انجام می‌گیرد. سفتریاکسون در برابر بتالاکتامازهای باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت بسیار پایدار است.

حداقل سه خصوصیت مولکولی در محدود نمودن روش‌های مصرف سفتریاکسون به شکل IM و IV دخیل می‌باشند:

- مولکول سفتریاکسون قطبیت بسیار بالایی دارد. اگرچه بسیاری از مولکول‌های قطبی از طریق انتقال غیرفعال از منافذ غشا دولایه لیپیدی موکوس عبور می‌کنند، جذب سفتریاکسون با استفاده از این مکانیسم بسیار ضعیف می‌باشد.
- سفتریاکسون سدیم یک مولکول یونیزه است و عدم انحلال آن در چربی مانعی در برابر نفوذ به چربی سفتریاکسون از خلال دو لایه لیپیدی می‌باشد. انتقال مولکول‌ها از کانال‌های پروتئینی که در دو لایه لیپیدی وجود دارند نیز معمولاً به یون‌های بسیار کوچک‌تر از مولکول سفتریاکسون محدود می‌شود.
- مولکول سفتریاکسون مقاومت الکتریکی بسیار بالایی نسبت به دو لایه لیپیدی نشان می‌دهد که این امر ناشی از میزان قطبیت آن می‌باشد.

با این وجود، اگر این سه مانع برای جلوگیری از انتقال مواد از دو لایه لیپیدی کافی بود، ارزش درمانی و تأثیرات بسیاری از عوامل فعال دارویی که به‌صورت متداول مصرف می‌شوند، بسیار ناچیز بود.

جذب دارو توسط گرادیان غلظت و در مورد مولکول‌های دارای بار توسط تفاوت پتانسیل الکتریکی در غشای سلولی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. جدول (۱)، متوسط غلظت پلاسمایی سفتریاکسون را بعد از مصرف تک دوز IV و جدول (۲)، متوسط غلظت آن را بعد از مصرف تک دوز IM نشان می‌دهد. غلظت پلاسمایی دارو با گذشت زمان کاهش می‌یابد و باعث کاهش گرادیان غلظت در مجاورت دیواره موکوس می‌شود.

۶۷-۳۳ درصد دوز سفتریاکسون به‌صورت بدون تغییر از ادرار دفع می‌گردد، باقیمانده دوز وارد صفرا شده و در نهایت به شکل غیرفعال از مدفوع دفع می‌گردد. چنین اطلاعاتی توانایی جذب شدن پایین سفتریاکسون را نشان می‌دهد. پیدا کردن روشی برای حفظ اثرات درمانی سفتریاکسون در ضمن این‌که امکان مصرف خوراکی آن هم فراهم باشد

جدول ۱ ـ غلظت پلاسمایی (میکروگرم بر میلی‌لیتر) سفتریاکسون بعد از مصرف تک دوز IV

Dose	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	16 hr	24 hr
1.0 g	151	111	88	67	53	43	28	18	9

جدول ۲ ـ غلظت پلاسمایی (میکروگرم بر میلی‌لیتر) سفتریاکسون بعد از مصرف تک دوز IM

Dose	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	16 hr	24 hr
1.0 g	40	68	76	68	56	44	29	ND	ND

ND = Not Detected

بسیار سودمند خواهد بود.

شکل دارویی خوراکی سفتریاکسون باید خصوصیات فیزیکی و شیمیایی خود را تا زمان رسیدن به روده کوچک حفظ نماید.اگر این شکل دارویی پیش از موعد باز شود، به‌عنوان مثال در معده، توانایی جذب سفتریاکسون نسبت به شکل IM و IV آن کاهش می‌یابد. ترکیبات دی‌ساکاریدی شکل دارویی خوراکی توسط آنزیم‌های روده هیدرولیز شده و سبب آزاد شدن سفتریاکسون می‌شوند و نهایتاً سفتریاکسون در تماس با سطح موکوس روده‌ای قرار می‌گیرد. باید به این نکته توجه کرد که احتمال شکسته شدن مولکول سفتریاکسون توسط ترکیبات آنزیمی مایعات روده‌ای نیز وجود دارد. بنابراین، باید مهار آنزیمی در محدوده‌ای از روده که شکل دارویی باز می‌شود، تا زمان انتقال سفتریاکسون از موکوس روده انجام پذیرد.

به دو علت منطقه ژژنوم روده کوچک محیطی ایده‌آل برای باز شدن شکل دارویی خوراکی سفتریاکسون و آزادسازی آن می‌باشد:

- روده کوچک برای هضم و متعاقب آن جذب مواد هضم شده اختصاص یافته است.
- روده کوچک سطح بسیار بزرگی برای جذب دارد که احتمال انتقال دارو را افزایش می‌دهد.
- باز شدن زودهنگام شکل دارویی در معده سفتریاکسون را در معرض واکنش‌های تخریبی قرار می‌دهد و باعث کاهش جذب آن و عدم بروز اثرات درمانی مناسب می‌شود. هم‌چنین باز گردیدن شکل دارویی در روده بزرگ باعث می‌شود بیشتر دوز دارو به‌صورت دست نخورده دفع گردد. بنابراین شکل دارویی خوراکی نباید در معده باز شود اما به آسانی در روده کوچک قابل انحلال باشد. در اینجا هدف تهیه شکل دارویی خوراکی با روش انکپسولاسیون است که برای انتقال داروهای محلول در آب و محلول در چربی به منطقه ژژنوم روده کوچک به کار می‌رود. وقتی دارو از دوازدهه عبور می‌کند، شکل دارویی در تماس با آنزیم‌های گوارشی روده کوچک باز شده و ماده دارویی خود را آزاد می‌نماید. شکل دارویی انکپسوله شامل دو منطقه با عملکرد مجزا و مشخص می‌باشد. هسته

مرکزی و لایه خارجی. هسته مرکزی متشکل از ترکیبات دارویی مانند سفتریاکسون به همراه مولکوهای خاص می‌باشد. این مولکول‌ها با گیرنده‌های پروتئینی که در انتقال فعال نقش داشته و در سطح سلول‌های روده‌ای جای دارند، ارتباط برقرار می‌کنند. این مولکول‌ها انتقال فعال دارو از خلال دو لایه لیپیدی سلول‌ها را که باعث جذب دارو به خون و لنف می‌شود، تحریک می‌نمایند. علاوه بر این مولکول‌ها، هسته مرکزی شامل مولکول‌های محافظ می‌باشد که مانعی بین دارو و ترکیبات آنزیمی روده تا زمان تماس هسته مرکزی با سطح روده ایجاد می‌کنند.

دارو باید قبل از رسیدن به جریان خون سیستمیک از چندین سد غشایی عبور نماید. لیپیدهای موجود در غشاها علاوه بر این‌که باعث پایداری غشا می‌شوند، پروتئین‌هایی با اندازه و ترکیبات مختلف دارند که در روندهایی از جمله جذب مواد غذایی، تنظیم سلولی، انتقال مولکول‌ها از دو لایه لیپیدی و ... نقش دارند. داروها توسط انتشار غیرفعال، انتشار غیرفعال تسهیل شده انتقال فعال و پینوسیتوز از سدهای غشایی عبور می‌کنند. شرط لازم برای انتشار ساده، میزان حلالیت در چربی دارو، درجه یونیزاسیون آن، وزن مولکولی و مساحت سطح جذب آن می‌باشد. یکی از عملکردهای هسته مرکزی شکل دارویی خوراکی، ایجاد یک ترکیب محلول در چربی برای انتقال دارو توسط انتشار ساده می‌باشد.

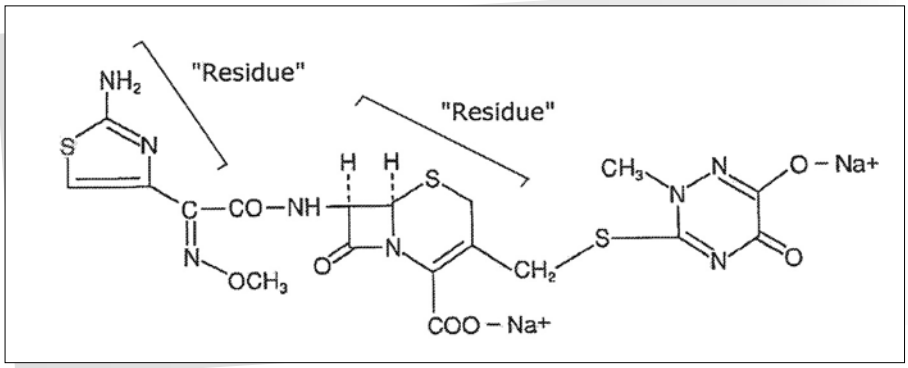
انتشار غیرفعال تسهیل شده توسط شکل مولکول دارو و در دسترس بودن حامل، محدود می‌شود و در مورد اشکال دارویی متداول بسیار نادر است اما این روش، مهم‌ترین روش برای جذب خوراکی سفتریاکسون می‌باشد. مولکول‌های خاصی که در هسته مرکزی شکل دارویی وجود دارند با انواعی از حامل‌های پروتئینی سطح غشا اتصال برقرار می‌کنند که این امر باعث جذب سفتریاکسون و ایجاد غلظت خونی مناسب آن برای درمانی موفق می‌گردد. انتقال فعال نیز در روند جذب سفتریاکسون خوراکی موثر می‌باشد. پینوسیتوز نقش بسیار کمی در جذب داروها بازی می‌کند. اگرچه در مورد داروهای پروتئینی، پینوسیتوز نقش مهمی در جذب آن‌ها ایفا می‌کند، در مورد جذب سفتریاکسون تأثیر چندانی ندارد. همان‌طور که قبلاً گفته شد، جذب روده‌ای سفتریاکسون تحت تأثیر قطبیت مولکول، درجه یونیزاسیون و مقاومت الکتریکی آن نسبت به دو لایه فسفولیپیدی تا حدودی محدود می‌شود. علاوه بر این، پیوند آمیدی که بخش سفالوسپورین را به زنجیره جانبی سفتریاکسون متصل می‌کند، خصوصیات پیوند پپتیدی را دارا می‌باشد و مولکول را نسبت به شکسته شدن توسط پروتئاز موجود در مایعات روده‌ای و هم‌چنین پلاسما حساس می‌نماید.

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH-C-R$$

شکل ۱

بررسی ساختار مولکول سفتریاکسون دو بخش را که شبیه اسیدهای آمینه می‌باشد، نشان می‌دهد.

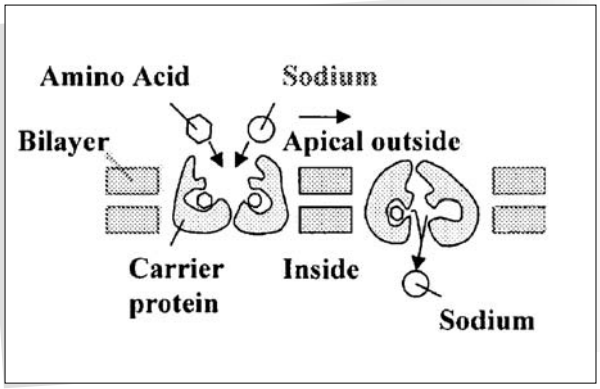
با ایجاد شرایط مناسب، سفتریاکسون می‌تواند مانند یک اسیدآمینه یا یک دی یا تری‌پپتید عمل



شکل ۲

نماید و توسط حامل‌های داخل غشا که در انتقال چنین موادی نقش دارند، از خلال سلول‌ها عبور نماید. حداقل چهار نوع اصلی ناقل وابسته به سدیم برای اسیدهای آمینه در غشا پلاسمایی سلول‌های جاذب شناخته شده است. این ناقل‌ها بعد از اتصال یک مولکول سدیم به اسیدهای آمینه متصل می‌شوند. حامل‌ها می‌توانند یک یا چند جایگاه اتصال داشته باشند که بعد از اتصال اولیه یون سدیم با حامل، وارد عمل می‌شوند. شکل (۳) یک مدل شماتیک از ناقل‌های وابسته به سدیم اسیدهای آمینه را نشان می‌دهد.

جذب سفتریاکسون می‌تواند توسط انتقال فعال مولکول به واسطه روند انتقال وابسته به سدیم اسیدهای آمینه صورت پذیرد. از آن‌جایی که جذب دارو وابسته به غلظت سدیم روده‌ای در مایع احاطه‌کننده غشا می‌باشد، ممکن است تغییراتی در دوز داروی جذب شده دیده شود. علاوه بر انتقال وابسته به سدیم، مکانیسم انتقال وابسته



شکل ۳ ـ مدل شماتیک ناقل‌های وابسته به سدیم اسیدهای آمینه

جدول ۳ ـ ترکیب فرمولاسیون‌های F1، F2 و F3

Formulation	Outer Shel mol/1L	Inner Core
F1	CaAlginate 0.17	Ceftriaxone 0.00002-0.002mol
	Glycerin 0.043	Tween 20*
	Fructose 0.1	
	Water 55.0	
F2	CaAlginate 0.17	Ceftriaxone 0.00002-0.002mol
	Glycerin 0.043	Tween 20*
	Fructose 0.1	NaCl 0.00002-0.002mol
	Water 55.0	
F3	CaAlginate 0.17	Ceftriaxone 0.00002-0.002mol
	Glyccrin 0.043	Tween 20*
	Fructose 0.1	NaCl 0.00002-0.002mol
	Water 55.0	Citric Acid 0.031mol/Kgbw

* Tween 20 is used in minimal amount as emulsifier.

به کلسیم نیز می‌تواند در جذب سفتریاکسون از غشا موثر باشد.

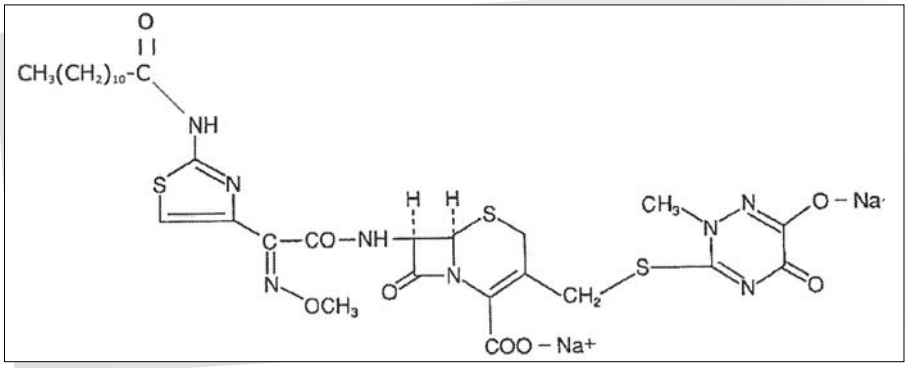
فرمولاسیون‌های دارویی مختلفی از سفتریاکسون برای ارزیابی روند انتقال آن از روده تهیه شده است. فرمول F1 شامل انکپسولاسیون مولکول سفتریاکسون می‌باشد به نحوی که سیستم دارویی در مجرای روده باز شود. F1 فاقد هرگونه عامل افزاینده یا تعدیل‌کننده می‌باشد. F1 به سادگی مولکول سفتریاکسون را که در برابر شرایط محیط معده محافظت شده، به روده کوچک منتقل می‌کند. فرمول F2 نیز شامل انتقال روده‌ای سفتریاکسون محافظت شده با اضافه کردن سدیم کلراید به هسته مرکزی شکل دارویی با عنوان عاملی جهت بالا بردن میزان انتقال دارو می‌باشد. سدیم کلراید به‌عنوان عامل افزاینده برای بالا بردن انتقال مولکول سفتریاکسون توسط ناقل‌های وابسته به سدیم اسیدهای آمینه به فرمولاسیون اضافه شده است. F2 نه تنها برای افزایش فراهم زیستی سفتریاکسون سدیم بلکه برای ایجاد سطح ثابتی از جذب دارو از غشا سلولی به کار می‌رود. فرمول F3 نیز علاوه بر انتقال دارو از موکوس روده و استفاده از سدیم کلراید به‌عنوان افزاینده، شامل یک تنظیم‌کننده pH است که فعالیت پروتئاز در مایع روده‌ای را بلافاصله بعد از باز شدن شکل دارویی مهار می‌کند. پیوند پپتیدی موجود در مولکول سفتریاکسون در برابر شکسته شدن توسط پروتئاز روده‌ای حساس می‌باشد. بنابراین، تغییرات دوز دارو و فراهم زیستی آن می‌تواند تا حدودی تحت تأثیر

جدول ٤ ـ ترکیب فرمول‌های F4 و F5

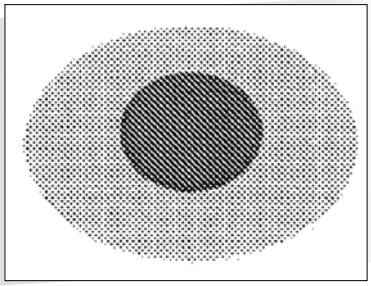
Formulation	Outer Shel mol/1L	Inner Core
F4	CaAlginate 0.17	Ceftriaxone 0.00002-0.002mol
	Glycerin 0.043	
	Fructose 0.1	Lionoleic Acid 0.2mol/L
	Water 55.0	
F5	CaAlginate 0.17	Ceftriaxone Lin A 0.00002-0.002mol
	Glyccrin 0.043	
	Fructose 0.1	

فعالیت پروتئاز قرار گیرد. تنظیم‌کننده‌های pH (مانند اسید سیتریک و ...) که در اینجا استفاده می‌شوند، از طریق کاهش pH مایع روده‌ای در محیط احاطه‌کننده مولکول سفتریاکسون و مهار برگشت‌پذیر روند شکسته شدن آنزیمی دارو، عمل می‌نمایند.

چربی‌ها پس از ورود به دستگاه گوارش توسط نمک‌های صفراوی امولسیفیه می‌شوند. سپس، لیپاز پانکراس مولکول چربی را می‌شکند و دو اسید چرب آزاد و یک مولکول ۲ – منواسیل گلیسرول ایجاد می‌نماید که توسط پروتئین‌های ناقل اسیدهای چرب که در غشا وجود دارند، انتقال می‌یابند و وارد انتروسیت‌ها می‌شوند. دو فرمولاسیون دیگر خوراکی سفتریاکسون یعنی F4 و F5 نیز جهت افزایش فراهم زیستی دارو طراحی شده‌اند. در فرمول F4 سفتریاکسون اتصال ضعیفی با یک مولکول اسید چرب مانند لینولئیک اسید برقرار می‌کند و از این طریق توسط ناقل‌های اسیدهای



شکل ٤

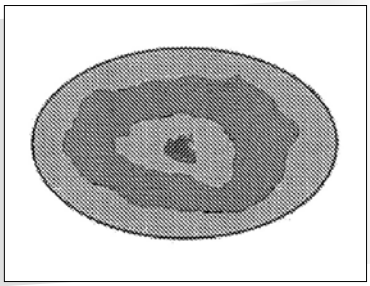


شکل ۵

چرب که در غشا دو لایه لیپیدی وجود دارند، انتقال می‌یابند. ارتباط این دو مولکول توسط نیروهای جذبی خواهد بود و پیوند کووالان بین آن‌ها ایجاد نمی‌شود. در فرمول F5 مولکول سفتریاکسون مستقیماً توسط پیوند کووالان به مولکول اسید چرب متصل می‌شود و از این طریق انتقال می‌یابد (شکل ۴).

از فرمولاسیون‌های ارایه شده می‌توان برای انکپسولاسیون و انتقال به روده طیف وسیعی از مولکول‌های فعال دارویی هیدروفیل و هیدروفوب استفاده نمود. علاوه بر این، با ایجاد تغییرات کوچکی در فرمولاسیون می‌توان پروتئین‌ها و مولکول‌های DNA و RNA را نیز از این طریق انتقال داد. با استفاده از این روش‌ها می‌توان مولکول‌های دارو را به‌صورت فرمولاسیون‌های با رهش سریع و یا رهش کنترل شده (CR) در مدت زمانی ۲۴-۱ ساعت انتقال داد. همان‌طور که گفته شد شکل دارویی از دو منطقه مشخص با عملکرد مجزا تشکیل شده یعنی هسته مرکزی که توسط لایه دوم که همان غشا محافظ خارجی می‌باشد احاطه شده است.

هسته مرکزی علاوه بر ترکیبات دارویی می‌تواند شامل عوامل افزاینده میزان انتقال مانند سدیم کلراید یا کلسیم کلراید، اسیدهای چرب مانند لینولئیک اسید و عوامل تنظیم‌کننده pH مانند اسید سیتریک باشد. عوامل تنظیم‌کننده pH با اثر برگشت‌پذیر بر روی pH، فعالیت آنزیم‌های روده را مهار می‌کنند و شکسته شدن سفتریاکسون قبل از جذب را کاهش می‌دهند. مهارکننده‌های پروتئاز نیز می‌توانند در هسته مرکزی به کار روند و در نهایت هسته مرکزی می‌تواند شامل مقادیر کمی از امولسیفایرها مانند توین ۲۰ باشد. هسته مرکزی می‌تواند یک محیط مایع با ویسکوزیته بیشتر از شیر و یا به فرم جامد یا نیمه جامد باشد. لایه دوم که همان لایه محافظ خارجی احاطه‌کننده هسته مرکزی می‌باشد از آلژینات‌ها ترجیحاً سدیم آلژینات تشکیل شده که بعداً تبدیل به شکل کلسیمی (کلسیم آلژینات) نامحلول در معده می‌شود. مقادیر کمی فروکتوز و گلیسیرین نیز برای افزودن پلیمریزاسیون و پایداری غشا به آن اضافه می‌شود. غشا خارجی بافتی مانند مواد



شکل ۶

پلاستیکی دارد و در برابر باز شدن در محیط معده مقاوم می‌باشد اما پس از ورود به روده کوچک انحلال می‌یابد. به خاطر این خصوصیت منحصر به فرد لایه دوم می‌تواند به شکل CR برای تحویل دوز دارو در مدت زمان ۲۴ ساعت به کار رود. این امر توسط ایجاد لایه‌های متوالی پلیمر آلژینات بر روی لایه خارجی میسر می‌گردد.

برای تهیه غشا خارجی مواد مخلوط شده و یک محلول استوک تهیه می‌گردد. سپس به مدت ۵-۱ دقیقه در دمای ۱۰۰°c می‌ماند. در انتهای روند گرم شدن، ۱۰۰ میلی‌لیتر از محلول گرم سریعاً به داخل قالب‌های کپسول ریخته می‌شود و پس از آن فوراً در محلول کلسیم کلراید فرو برده می‌شود. متعاقب فرو رفتن در کلسیم کلراید، یون‌های سدیم مولکول آلژینات با یون‌های کلسیم محلول کلسیم کلراید، جایگزین می‌شوند. این تغییر یونی باعث ایجاد بیوپلیمر آلژینات مقاوم در برابر شرایط معده می‌گردد. سپس، سریعاً محلولی شامل سفتریاکسون برای ایجاد هسته مرکزی وارد آن می‌شود. هسته مرکزی به سادگی توسط ایجاد امولسیونی از ماده دارویی، افزاینده انتقال، تنظیم‌کننده pH و مقداری توین ۲۰ و هم زدن آن به مدت ۶۰ ثانیه آماده می‌گردد. تزریق هسته مرکزی به لایه خارجی باید سریعاً بعد از غوطه‌ور شدن پوسته خارجی در محلول کلسیم کلراید، یعنی ظرف ۶۰-۳۰ ثانیه صورت پذیرد. بعد از وارد شدن هسته مرکزی به داخل پوسته خارجی، کپسول مجدداً در محلول کلسیم کلراید فرو می‌رود و حدود ۱۰-۳ دقیقه در آن باقی می‌ماند تا میزان رطوبت پوسته خارجی کاهش یابد. برحسب محتوای رطوبت مورد نیاز کپسول‌ها می‌توانند مدت زمان کمتری یعنی حدود ۲۰-۱۰ ثانیه در محلول کلسیم کلراید باقی بمانند. وقتی کپسول‌های اولیه با این روش تهیه شدند می‌توانند به وسیله لایه‌هایی که نقش عملکردی یا غیرعملکردی دارند، پوشانده شوند.

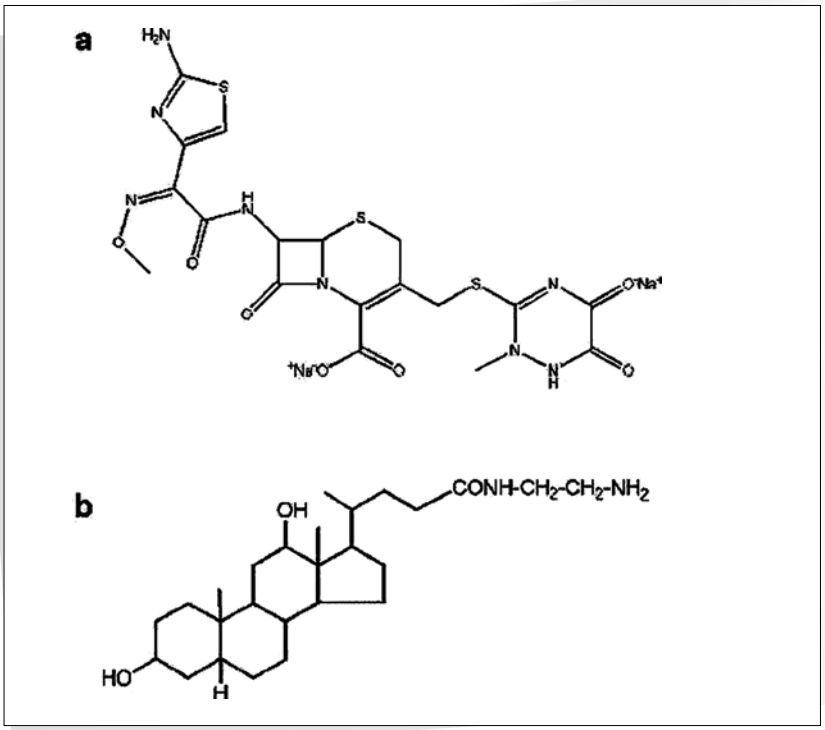
فرمولاسیون‌های خوراکی سفتریاکسون تهیه شده و اطلاعات به دست آمده نشان می‌دهند که این روش می‌تواند غلظت پلاسمایی مناسبی از سفتریاکسون را برای بروز اثرات درمانی در پستانداران از جمله انسان ایجاد نماید.

■ روش دوم

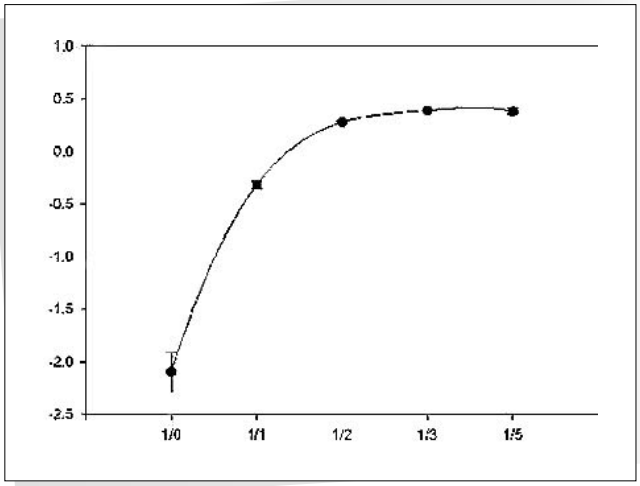
بسیاری از داروهایی که امروزه مورد استفاده قرار می‌گیرند و نیز داروهایی که در کلاس III BCS (Biopharmaceutical Classification System) قرار دارند، پتانسیل درمانی بالایی دارند اما نمی‌توانند به‌صورت خوراکی مصرف شوند. در این روش، آنالوگ کاتیونی داکسی‌کولیک اسید سنتز شده است و کارآیی آن به‌عنوان حامل برای انتقال خوراکی داروهای آنیونی کلاس III مانند سفتریاکسون مورد ارزیابی قرار گرفته است. Deoxycholylethylamine (DCEA) کاتیونی یکی از آنالوگ‌های کاتیونی داکسی‌کولیک اسید می‌باشد که سنتز شده و با سفتریاکسون آنیونی یک کمپلکس فیزیکی ایجاد نموده است. این کمپلکس دارویی با PG فرموله شده و فراهم‌زیستی خوراکی آن مورد ارزیابی قرار گرفته است. وقتی نسبت مولی حامل در کمپلکس افزایش می‌یابد، سفتریاکسون که حلالیت بالایی در آب دارد، به‌صورت هیدروفوب در می‌آید. وقتی فرمولاسیون DCEA/Ceftriaxone

در حیوانات مورد استفاده قرار گرفته، Cmax (حداکثر غلظت پلاسمایی دارو) و AUC (سطح زیر منحنی) به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته و فراهم زیستی دارو تا ۷۰ درصد بهبود یافته است. حامل کاتیونی که در این روش مورد استفاده قرار می‌گیرد، می‌تواند جذب داروهای کلاس III را در روده افزایش دهد. در ضمن، فعالیت بیولوژیک آن‌ها را نیز حفظ می‌نماید.

در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های پزشکی مهمی در زمینه انتقال داروها با توسعه اشکال دارویی نوین و تکنیک‌های جدید ایجاد شده است. از بین راه‌های مختلف مصرف دارو، مصرف خوراکی ارجحیت دارد، چون اثرات درمانی و پذیرش بیمار را افزایش می‌دهد. عامل محدودکننده مصرف خوراکی داروها نفوذپذیی آن‌ها از دیواره روده می‌باشد. یک روش برای بالا بردن نفوذپذیری داروها از روده، استفاده از عوامل افزاینده نفوذپذیری می‌باشد. اسیدهای صفراوی می‌توانند جذب ضعیف داروها از روده را بالا ببرند. در این روش یک حامل با بار مثبت برای انتقال خوراکی داروها، از طریق ترکیب



شکل ۷ ـ ساختار (a) سفتریاکسون و (b) داکسی‌کولیل اتیلن دی آمین ـ DCEA



شکل ۸ ـ تأثیر DCEA بر Partition Coefficient سفتریاکسون

اسیدهای صفراوی با اتیلن‌دی‌آمین، طراحی شده که می‌تواند مولکول‌های آلی کوچک با بار منفی را که حلالیت بالا و نفوذپذیری پایین دارند، منتقل نماید. در این روش، سفتریاکسون به‌عنوان داروی مدل انتخاب شده است. سفتریاکسون در حالت عادی جذب ضعیفی از غشا موکوسی روده دارد و بنابراین، وقتی از راه خوراکی مصرف می‌شود بی‌تأثیر است. سفتریاکسون دو گروه کربوکسیل با بار منفی دارد که باعث حلالیت بالا و نفوذپذیری پایین آن می‌شوند.

مشتق کاتیونی داکسی‌کولیک اسید، DCEA با استفاده از داکسی‌کولیک اسید و اتیلن دی آمین سنتز شده است. همان‌طور که در شکل دیده می‌شود.

خصوصیت هیدروفوبی DCEA ناشی از داکسی‌کولیک اسید و بار مثبت آن به سبب اتصال اتیلن‌دی‌آمین می‌باشد، به همین خاطر می‌تواند با داروهای آنیونی واکنش دهد. DCEA به‌عنوان یک حامل دارو با بار مثبت می‌تواند از طریق پیوند الکترواستاتیک با سفتریاکسون دارای بار منفی کمپلکس تشکیل دهد. تشکیل کمپلکس برگشت‌پذیر بوده و به نسبت مولی سفتریاکسون و DCEA بستگی دارد. Partition Coefficient کمپلکس Ceftrixone/DCEA برای ارزیابی حلالیت آن در بافت‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. ایجاد این کمپلکس Partition Coefficient سفتریاکسون را به‌طور قابل ملاحظه‌ای بالا می‌برد اما باید به این نکته توجه کرد که این افزایش فقط تا نسبت مولی ۱:۲ دیده می‌شود.

از آن‌جایی که کمپلکس Ceftriaxone/ DCEA حلالیت پایینی در آب دارد، کمپلکس لیوفیلیزه دارو با افزودن پروپیلن گلیکول فرموله

می‌شود. PG اثر افزاینده بر جذب سفتریاکسون در روده دارد. داکسی‌کولیک اسید یک ماده اندوژن می‌باشد که در کبد از کلسترول ساخته می‌شود و از طریق مجرای صفرا وارد روده کوچک می‌شود که از آن‌جا به وسیله جذب توسط ناقل‌های اسید صفراوی دوباره به کبد باز می‌گردد. ایده استفاده از کمپلکس Ceftriaxone/ DCEA در این روش برای طراحی حاملی بر پایه خصوصیات مولکول‌های اسید صفراوی بود که بتواند با داروهای با بار مخالف واکنش دهد و در نتیجه، بتواند جذب داروها در روده را با افزایش خاصیت لیپوفیلی آن‌ها بالا ببرد. این حامل سنتز شده می‌تواند علاوه بر حفظ اثرات بیولوژیک داروها، دوز آن‌ها را نیز کاهش دهد.

DCEA می‌تواند خاصیت لیپوفیلی سفتریاکسون را افزایش دهد و باعث افزایش نفوذپذیری دارو از غشا سلول‌ها شود چون توسط ناقل‌های اسیدهای صفراوی در غشا روده شناخته می‌شود و می‌تواند باعث جذب دارو گردد. خاصیت لیپوفیلی سفتریاکسون از طریق کمپلکس شدن آن با DCEA افزایش می‌یابد اما چون حلالیت آن کاهش می‌یابد، یک ماده جانبی مناسب جهت افزایش حلالیت دارو باید انتخاب شود تا فراهم زیستی آن را بالا ببرد که در این روش، از PG استفاده می‌شود. DCEA خاصیت لیپوفیلی و هم‌چنین پایداری دارو را افزایش می‌دهد. افزایش لیپوفیلیسیتی باعث افزایش نفوذپذیری و جذب دارو از غشا موکوسی می‌شود و افزایش پایداری سبب طولانی شدن اثرات درمانی دارو می‌گردد. به دو علت احتمالی، DCEA به‌عنوان حامل جهت انتقال دارو طراحی شد.

- افزایش خاصیت لیپوفیلی و در نتیجه افزایش جذب دارو از غشا
- انتقال فعال آن توسط ناقل‌های اسیدهای صفراوی موجود در دیواره روده. در نتیجه، کونژوگه کردن دارو ـ اسید صفراوی، نفوذپذیری را توسط انتقال فعال افزایش می‌دهد. اطلاعات به دست آمده نشان می‌دهد که حامل سنتز شده می‌تواند نفوذپذیری و فراهم زیستی خوراکی داروها را بدون از بین بردن اثرات درمانی آن‌ها افزایش دهد. انتظار می‌رود با استفاده از این روش بتوان داروهای تزریقی یونیزه دیگری را نیز به شکل خوراکی تهیه نمود.

منابع

1. DeBrouse DR. Oral dosage form of Ceftriaxone and methods of use. 2009 May 14. United States patent application 2009/0123537A1.

2. DeBrouse DR. Methods and compositions for gastric resistant oral fomulations for intestinal delivery. 2009 August 27. United states patent application 20090214600A1.

3. Lee S. Kim SK. Lee DY. Park K. Cationic analog of Deoxycholate as an oral delivery carrier for Ceftriaxone. J Pharmaceut Sci. 2005; 94: 2541-2548.