

درباره مزالازین

تهیه و تدوین:
دکتر اسماعیل شب انگیز

فهرست مطالب

مقدمه

۱- مزالازین

۱-۱- مصرف

۲-۱- فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

۳-۱- سیستم‌های دارورسانی

۲- مطالعات انجام شده

۱-۲- مطالبی پیرامون محصولات موجود در بازار دارویی

۲-۲- مقایسه آژادسازی در فرآورده‌های مختلف

۳-۲- مقایسه دو سیستم دارورسانی

۳- مسائل مربوط به تولید

۱-۳- انتخاب سیستم دارورسانی

۳-۳- انتخاب بهترین دوز دارویی و روش مصرف

۳-۳- درباره تغییر رنگ مزالازین

۴-۳- پایداری و محافظت

۵-۳- بررسی و نقد روش‌ها و فرمول‌های جاری

مقدمه:

در فروردین ماه سال ۱۳۹۵ مطالبی درباره مزالازین، گردآوری و در نشریه داخلی بخش تحقیقات شرکت داروسازی آریا منتشر شد.

از آنجا که در تولید قرص مزالازین تکنیک‌های مختلف و روش‌های دارورسانی متنوعی به کار برده شده است، اطلاع از چگونگی این موارد می‌تواند برای کسانی که با این محصول در ارتباط هستند، جالب و مفید باشد (بیماران، پزشکان و داروسازان).

از این رو مطالب نشریه داخلی بخش تحقیقات با اندک تغییراتی تحت عنوان **درباره مزالازین** باز نشر و در اختیار علاقه مندان قرار می‌گیرد.

۱- مزالازین :

۱-۱- مصرف :

مزالازین به صورت خوراکی یا از طریق رکتال و به شکل تنقیه برای کنترل و درمان التهاب و زخم روده بزرگ (Ulcerative Colitis) به کار می‌رود. بعضی از محصولات برای درمان حمله‌های شدید بیماری و برخی فقط برای کنترل و ادامه بهبودی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۱-۲- فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

مکانیسم اثر: مکانیسم اثر مزالازین شناخته شده نیست اما مشخص است که اثر موضعی آن بیشتر از اثر سیستمیک است. این احتمال وجود دارد که مزالازین در اثر مهار سیکلواکسیژناز و توقف تولید پروستاگلاندین‌ها در کولن باعث کاهش التهاب این ناحیه می‌شود.

در مورد فرآورده‌های خوراکی ۳۰ تا ۵۰ درصد جذب دارو در افراد سالم گزارش شده است و در مورد فرآورده‌های رکتال نیز حدود ۱۰ تا ۳۰ درصد جذب گزارش شده است. عواملی مثل مقدار مصرف (دوز دارو) فرمولاسیون و pH در مقدار جذب دارو نقش عمده‌ای دارند.

مزالازین جذب شده در جداره روده و کبد استیل شده و به استیل ۵-آمینوسالیسیلیک اسید تبدیل می‌شود. متابولیت استیل بی اثر بوده و عمدتاً از طریق ادرار همراه آثاری از داروی اصلی دفع می‌شود.

مقدار بسیار جزئی مزالازین از جفت عبور می‌کند و مقدار آن در شیر مادر بسیار ناچیز است. نیمه عمر پلاسمائی مزالازین ۴۰ دقیقه گزارش شده و به میزان ۴۰ تا ۵۰ درصد آن با پروتئین‌های پلاسما باند می‌شود.

متابولیت استیل نیمه عمری ۷۰ دقیقه‌ای دارد و به میزان ۸۰ درصد با پروتئین‌های پلاسما باند می‌شود. در حالی که نیمه عمر دفع مزالازین کوتاه (۰/۵ تا ۱/۵ ساعت) است، متابولیت استیل نیمه عمر دفع ۵ تا ۱۰ ساعت دارد.

۱-۳- سیستم‌های دارورسانی

از آنجا که تصور می‌شود مزالازین به صورت موضعی روی التهابات روده‌ای بیشتر موثر است تا از طریق سیستمیک، محصولات خوراکی عموماً طوری فرموله شده‌اند که دارو را در ناحیه Terminal ileum و کولن آزاد کنند. اگر مزالازین به صورت فرمولاسیون‌های متداول و معمولی تهیه شود، مقدار زیادی دارو در قسمت‌های ابتدایی دستگاه معدی-روده‌ای جذب می‌شود و مقدار کمی از آن به کولن می‌رسد.

برای اینکه دارو بتواند به قسمت انتهایی روده باریک و ابتدای روده بزرگ برسد و در آنجا آزاد شده و اثرات موضعی بیشتری داشته باشد، از سه روش در فرمولاسیون‌های خوراکی استفاده شده است:

- فرمولاسیون‌هایی که آزادسازی دارو در آنها وابسته به pH محیط است: در این نوع فرمولاسیون‌ها عمدتاً از پلیمرهای حساس به pH بالای ۶ استفاده شده و تکنیک روکش انتریک کوتد (Enteric Coated: EC) به کار گرفته شده است.

- فرمولاسیون‌هایی که آزادسازی دارو در آنها وابسته به زمان بوده و تابع pH خاصی نیست (Time Dependent): در این فرمولاسیون‌ها سعی می‌شود سرعت آزادسازی به گونه‌ای تنظیم شود که داروی خوراکی فرصت کافی برای عبور از معده و روده باریک را داشته باشد و دارو را در محل اثر آزاد کند.
 - فرمولاسیون‌هایی که در آنها از مولکول‌هایی استفاده شده که در محل روده بزرگ به مزالازین تبدیل می‌شوند.
- برای بررسی محصولات با فرمولاسیون‌هایی که آزادسازی دارو در آنها وابسته به pH و یا زمان است، مطالعاتی انجام شده که به آن‌ها می‌پردازیم.

۲- مطالعات انجام شده

۱-۲- مطالبی پیرامون محصولات موجود در بازار دارویی:

یک گزارش تهیه شده در انگلستان، برندهای مطرح در بازار دارویی را از زوایای مختلف مورد مقایسه و بررسی قرار داده است. این فرآورده‌ها عبارتند از:

- Urotir
- Ipolol
- Asacol 400, 800
- Pentasa SR 500, 1000
- Octasa
- Mezavant XL
- Salofalk 250, 500

در این فرآورده‌ها مکانیسم آزادسازی عموماً از طریق پوشش روده‌ای قرص‌ها (EC: Enteric coated) حاصل شده است و هدف رساندن دارو به نقطه مشخصی از روده بوده است. قرص Mesren تا ۳۱ دسامبر ۲۰۱۲ در بازار وجود داشته و پس از آن همان فرمول به نام Octasa ۴۰۰ میلی‌گرمی به بازار ارایه شده است.

این محصولات در موارد مصرف، مقدار ماده موثره، دفعات مصرف، تداخلات دارویی و مشخصات دارویی فارماکولوژی و فارماکوکینتیکی با هم تفاوت دارند:

الف- موارد مصرف

همه محصولات مورد بررسی برای درمان حالات خفیف تا حاد کولیت اولسراتیو^۱ و ادامه مصرف برای بهبودی پایدار، مجوز مصرف دریافت کرده‌اند.

اما تنها دو محصول آساکول و اوکتاسا برای مصرف در مورد ابتلا به بیماری کرون^۲ نیز مجوز مصرف دریافت کرده‌اند.

^۱ کولیت اولسراتیو (Ulcerative-colitis) یک بیماری التهابی مزمن روده بزرگ است.

^۲ بیماری کرون (Crohn's ileo-colitis) یک بیماری التهابی مزمن است که می‌تواند هر بخش از دستگاه گوارش از زبان گرفته تا مری و معده را درگیر کند و منحصر به روده بزرگ و راست روده نیست.

ب- مقدار در یک قرص و مقدار مصرف

مقدار مزالازین در قرص‌های مختلف متنوع است. به عنوان مثال Ipocol MR ۴۰۰ میلی‌گرمی، Asacol MR و Octasa MR به شکل ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرمی، Mezavant XL ۱۲۰۰ میلی‌گرمی، Pentasa SR ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرمی و Salofalk ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی.

بیشترین مقدار مصرف برای بزرگسالان: ۲/۴ گرم روزانه برای محصولات ۴۰۰ میلی‌گرمی، ۴/۸ گرم روزانه برای محصولات ۸۰۰ میلی‌گرمی، ۴/۸ گرم روزانه برای محصولات ۱۲۰۰ میلی‌گرمی، حدود ۴ گرم روزانه برای Pentasa SR ۵۰۰ میلی‌گرمی و ۱ گرمی و حدود ۳ گرم در روز برای Salofalk ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی در نظر گرفته شده است.

پ- دفعات مصرف

برای قرص‌های Asacol MR، Ipocol MR، Octasa MR ۴۰۰ میلی‌گرمی و Salofalk کل مصرف روزانه برای درمان و نیز دوز نگهدارنده روزانه ۲ تا ۳ قرص است.

مصرف Mezavant XL روزانه یک قرص برای همه موارد مصرف در نظر گرفته شده و مجموع مقادیر مصرف برای درمان با Octasa MR ۸۰۰ میلی‌گرمی و Pentasa SR ۲ تا ۳ قرص در روز است. در صورتی که برای دوز نگهدارنده یک قرص در روز از این دو محصول توصیه می‌شود.

ت- تداخلات دارویی

برای Asacol MR و Ipocol MR هر دو تصریح شده است که قرص نباید همراه با لاکتوز یا محصولات مشابه که باعث کاهش pH مدفوع شده و ممکن است مانع آزاد سازی مزالازین شوند مصرف شود. در مورد سایر قرص‌های مزالازین چنین تذکری در تداخلات دارویی داده نشده است. این یک نظریه است و در مورد آن سند یا توصیه‌ای که بصورت بالینی این نظریه را تأیید کند، وجود ندارد.

ث- مطالعات فارماکولوژیک / دارویی

برای اطمینان از این که مزالازین به مقصد نهایی یعنی ترمینال ایلئوم (Terminal ileum) محل اتصال روده باریک به روده بزرگ و روده بزرگ (Colon) می‌رسد، روکش‌های مختلف یا روش‌های خاصی برای محافظت آن در نظر گرفته شده است. به جدول ۱ مراجعه شود.

متاکریلات کوپلیمر (از جمله اودرژایت S و L) برای روکش کردن قرص‌ها استفاده شده است. این مواد به pH حساس بوده و در شرایط pH اسیدی باز نمی‌شوند. بنابراین قرص تا رسیدن به محل روده کور و روده بزرگ باز نشده و مزالازین آزاد نمی‌شود.

مقایسه بین اثر بخشی و ایمنی قرص‌های مزالازین که با اودرژایت L و اتیل سلولز روکش شده بودند، نشان داد که در بیماران مبتلا به التهاب روده بزرگ به شکل ضعیف یا متوسط هر دو محصول به خوبی تحمل شده و نتیجه به دست آمده در بهبود بیماری در طول ۸ هفته قابل مقایسه است.

جدول ۱

دارو	فرمول	آزاد شدن کامل دارو در pH	محل آزاد شدن دارو
Asacol MR 400 mg 800 mg	روکش شده با اودراژیت S روکش شده با اودراژیت L و S	>۷	ترمینال ایلئوم و روده بزرگ (کولن و رکتوم)
Ipocol (Urotir) MR	روکش شده با اودراژیت S	>۷	ترمینال ایلئوم و کولون
Mezavant XL	روکش شده با متاکریلات نوع A و B	>۷	کولون
Octasa MR	روکش شده با اودراژیت S	>۷	ترمینال ایلئوم و کولون
Pentasa SR	ذرات روکش شده با اتیل سلولز	-	دوازدهه تا رکتوم
Salofalk	روکش شده با اودراژیت L	>۶	ترمینال ایلئوم و کولون

بریتیش نشنال فرمولری تصریح کرده است که ویژگی‌های دارورسانی محصولات روده‌ای مزالازین ممکن است متفاوت باشد. از این رو این فرآورده‌ها قابل جایگزینی نیستند و نباید جایگزین یکدیگر شوند.

مقایسه کلینیکی Ipocol MR با Asacol MR نشان داده است که تجویز مزالازین باید بر اساس انتخاب یک فرمولاسیون ویژه، در نظر گرفتن موثر بودن و تحمل خوب آن صورت گیرد و مریض ملزم به ادامه مصرف همان محصول بدون تغییر دادن برنامه درمان باشد.

ج- فارماکوکینتیک

اندازه‌گیری ۵-آمنیو سالیسیلیک اسید در ادرار و مدفوع نشان داده است که ضرایب فارماکوکینتیک فرآورده‌های مزالازین و پیش‌داروهای آن که برای درمان UC به کار می‌روند، قابل مقایسه است. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ و بر روی ۴۰۰ Asacol میلی‌گرمی (و ژنریک‌های آن) و Pentasa SR و Salofalk صورت گرفته است، موید این مطلب است.

Ipocol MR و Octasa MR ۴۰۰ mg اشکال ژنریک ۴۰۰ mg Asacol MR است. پروفایل حلالیت Octasa مشابه Asacol ۴۰۰ mg است، در حالی که پروفایل حلالیت Ipocol با آن‌ها تفاوت دارد.

جدول ۲

	Asacol MR 400 Mg	Ipocol MR	Octasa MR
	آزادسازی		
۲ ساعت ۱-۱/۲ pH*	٪ ۰	٪ ۰	٪ ۰
۱ ساعت ۶/۴ pH*	کمتر از ٪ ۱	٪ ۱۳ تا ۴۰	کمتر از ٪ ۱
۱ ساعت ۷/۲ pH*	۳۰ تا ۶۰ دقیقه ٪ ۹۸	۳۰ تا ۶۰ دقیقه ٪ ۵۹	۳۰ تا ۶۰ دقیقه حدود ٪ ۹۹

* pH ۱ تا ۱/۲ مربوط به معده، pH ۶/۵ - ۶/۴ مربوط به روده کوچک و pH ۷/۲ تا ۷/۵ مربوط به ناحیه روده کور و روده بزرگ است.

مطالعه بر روی ۸۸ بیمار UC در طول ۸ هفته نشان داد که Ipecol MR و Asacol MR ۴۰۰ هر دو در کنترل و درمان موارد خفیف و متوسط بیماری موثر بوده‌اند. نشانه بهبود بیماری در بیماران تحت درمان با Ipecol و آساکول از نظر آماری تفاوت معناداری نشان نمی‌دهد. بیماران بهبود یافته در پایان مطالعه برای Ipecol ۲۶/۱ درصد و برای آساکول ۲۸/۶ درصد بوده است که از نظر آماری قابل توجه نیست. پردنیزولون خوراکی برای تعداد بیشتری از بیمارانی که آساکول ۴۰۰ مصرف کردند، مورد نیاز بود (۱۱/۹ درصد در مقابل ۶/۵ درصد اما اختلاف معنی‌دار نیست). در جایی که تعداد کمتری از آن‌ها که آساکول ۴۰۰ مصرف کردند، استروئید موضعی لازم داشتند (۱۱ درصد در مقابل ۱۷/۴ درصد که باز هم اختلاف معنی‌دار نیست).

اثرات مضر غیر قابل پیش بینی وجود نداشت و تاثیرات ناخوشایند هر دو دارو یکسان بود.

- در بولتن دارو درمان در ژانویه ۲۰۱۱، بررسی فرمولاسیون‌های ۵-آمینوسالیسیلات در درمان اولسراتیوکولیتیس نشان داده است که اختلاف اندکی در اثر بخشی (Terms of efficacy) محصولات مختلف وجود دارد. بنابراین انتخاب باید بر اساس فاکتورهایی که ممکن است به درمان کمک کنند، صورت گرفته باشد. برای مثال در تعدادی از محصولات نشان داده شده است که دفعات کمتر مصرف، موثرتر از مصرف روزانه به دفعات زیادتر است.
- راهنمای انجمن متخصصین معده و روده انگلستان برای کنترل ضایعه التهابی روده تفاوتی بین برندهای مختلف مزالازین قائل نیست. راهنمای مصرف خاطر نشان می‌سازد که تاثیر آمینو سالیسیلات‌ها ممکن است بیشتر به مقدار مصرف مربوط باشد تا روش دارورسانی.

۲-۲- مقایسه آزادسازی در فرآورده‌های مختلف

آزادسازی مزالازین در فرمولاسیون‌های در دسترس در pH های مختلف فیزیولوژیک مورد بررسی قرار گرفته است. نمونه‌های مورد آزمایش عبارتند از:

- Apriso کارخانه سالیکس
- Asacol انگلیس و آمریکا
- Mesavant XL
- Pentasa انگلیس
- Salofalk

هدف از آزمایش، بررسی فرمولاسیون‌های مختلف برای به حداقل رساندن جذب دارو قبل از رسیدن به کولون بوده است. آزمایش بر اساس دستورالعمل‌های USP برای تست آزادسازی صورت گرفته است. فرآورده‌های مورد آزمایش هر کدام، به ترتیب شرایط مذکور در ذیل مورد آزمایش قرار گرفته‌اند:

- ۲ ساعت در pH = ۱
- ۱ ساعت در pH = ۶
- ۸ ساعت در pH = ۶/۸
- ادامه بررسی در pH = ۷/۲

خلاصه نتایج حاصل در نمودار ۱ و جدول ۳ نمایش داده شده است.
نتیجه کار نشان می‌دهد که:

۱- Pentasa : ۴۸٪ در pH = ۱، جمعاً ۵۶٪ در pH = ۶، جمعاً ۹۲٪ پس از ۶-۸ ساعت در pH = ۶/۸ دارو را آزاد کرده است. هیچ کدام از داروهای دیگر در pH = ۱ بیش از ۱٪ آزاد سازی نداشته‌اند.

۲- Apriso : ۳۶٪ در pH = ۶ و پس از سه ساعت ۱۰۰٪ در pH = ۶/۸ دارو را آزاد کرده است.

۳- Salofalk : ۱۱٪ در pH = ۶ و پس از یک ساعت ۱۰۰٪ در pH = ۶/۸ دارو را آزاد کرده است.

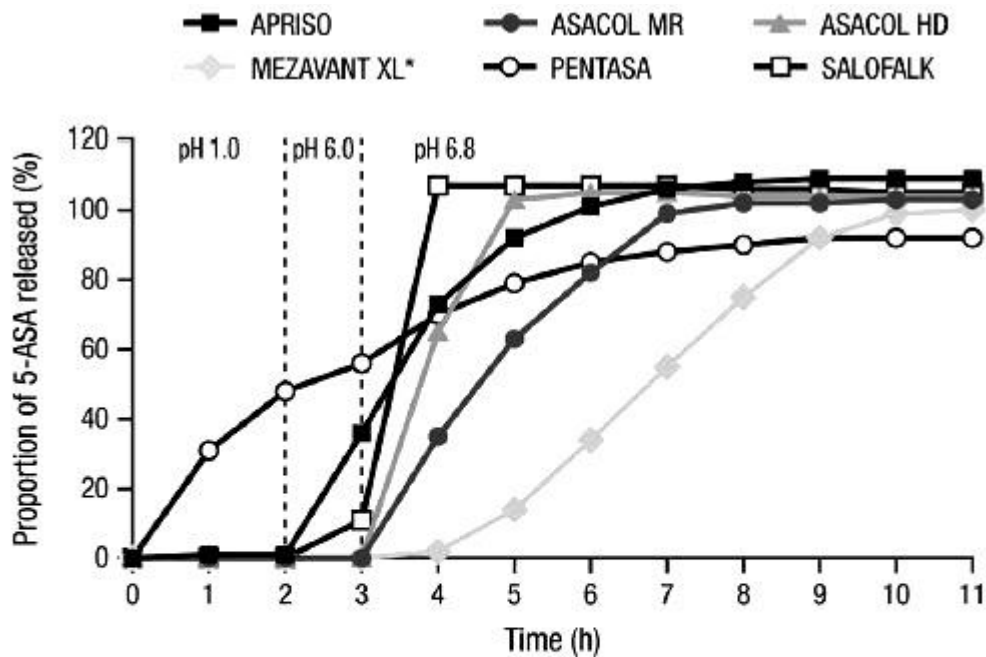
۴- Mesavant و Asacol : در pH = ۶ دارویی را آزاد نکردند.

۵- Asacol : در pH = ۶/۸، یک نمونه پس از ۴ ساعت و نمونه دیگر پس از ۲ ساعت ۱۰۰٪ دارو را آزاد کردند.

۶- Mesavant : در pH = ۶/۸ پس از ۶ تا ۷ ساعت همه دارو را آزاد کرده است.

قرص‌های آساکول در pH = ۶/۸ (کمتر از ۷) دارای آزادسازی یکسان نبودند اما در pH = ۷/۲ ثابت‌تر بوده و همه داروی خود را آزاد کرده‌اند.

نمودار ۱



Dissolution of 5-ASA formulations in simulated gastrointestinal pH ranges. * $n = 12$ for MEZAVANT XL; $n = 6$ for all other formulations.

5-ASA 5-aminosalicylic acid

جدول ٢

Average and tablet-to-tablet variability in dissolution at pH 6.8

Time, h	1	2	3	4	5	6	7	8
Formulation	Mean (SD) dissolution, %							
APRISO	73.46 (2.88)	92.17 (3.20)	101.43 (3.40)	106.20 (3.62)	108.08 (3.72)	108.82 (3.81)	109.08 (3.81)	109.06 (3.81)
ASACOL MR	34.83 (41.61)	63.01 (42.71)	81.81 (32.60)	98.57 (8.91)	101.74 (5.23)	101.87 (3.15)	103.03 (2.14)	103.33 (1.89)
ASACOL HD	65.00 (44.65)	102.70 (4.61)	104.50 (0.66)	104.55 (0.36)	104.47 (0.6)	103.98 (0.7)	103.63 (0.58)	103.65 (0.55)
SALOFALK	107.40 (2.00)	106.95 (1.82)	106.59 (1.79)	106.56 (1.76)	106.32 (1.75)	105.94 (1.77)	105.43 (1.82)	104.80 (1.89)
PENTASA	69.88 (7.79)	78.59 (5.47)	84.52 (3.96)	87.82 (2.73)	90.00 (2.13)	91.51 (1.72)	91.86 (1.66)	92.19 (1.65)
MEZAVANT XL	2.22 (0.87)	13.73 (2.76)	34.10 (5.29)	55.25 (6.42)	74.77 (6.51)	91.79 (5.87)	99.12 (1.90)	99.69 (0.83)

SD standard deviation

۲-۳- مقایسه دو سیستم دارورسانی مزالازین

دو فرآورده با دو روش دارورسانی متفاوت یکی با مکانیسم وابسته به pH (pH-Dependent Release) و دیگری با مکانیسم وابسته به زمان (Time-Dependent Release) مورد مقایسه قرار گرفته‌اند. فرآورده‌هایی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفته‌اند عبارتند از:

قرص آساکول ۴۰۰ میلی‌گرمی روکش شده با اودراژیت S با مکانیسم آزادسازی وابسته به pH و دیگری قرص پنتاسا ۲۵۰ میلی‌گرمی با روکش اتیل سلولز با مکانیسم آزادسازی وابسته به زمان

بیماران مبتلا به اولسراتیوکولیتیس با استفاده از این فرآورده‌ها به روش دبل بلایند (Double-Blind)، به صورت رندوم مورد درمان قرار گرفته‌اند. تعداد بیماران ۱۳۱ نفر بوده که به دو گروه ۶۵ نفر و ۶۶ نفر تقسیم شده‌اند.

گروه اول ۶۵ نفر با مزالازین فرمول شده وابسته به pH تحت درمان قرار گرفتند و روزانه ۲/۴ گرم مزالازین دریافت کردند. این گروه را تحت عنوان (pH-2.4g) نامگذاری می‌کنیم.

گروه دوم ۶۶ نفر با مزالازین فرمول شده وابسته به زمان (Time-dependent) تحت درمان قرار گرفته و روزانه ۲/۲۵ گرم مزالازین دریافت کردند. عنوان این گروه (Time - 2.25g) است.

تجویز دارو در هر دو گروه روزانه در سه نوبت صورت گرفته و درمان برای ۴۸ روز ادامه داشته است. در پایان نسبت بیمارانی که مدفوع خونی نداشتند به کل بیماران مورد توجه بوده است.

نتیجه نهایی مطالعه:

در گروه اول ۷۶/۹ درصد و در گروه دوم ۶۹/۲ درصد مدفوع خونی نداشتند. این موضوع نشان داد که سیستم وابسته به pH مزیتی به سیستم وابسته به زمان در فرمولاسیون‌های مقایسه شده ندارد.

با وجود این که مدت زمان وجود خون در مدفوع در گروهی که داروی وابسته به pH دریافت کردند به سمت طولانی‌تر شدن می‌رفت و همین موضوع در عود بیماری هم مشاهده می‌شد، اما اختلاف آماری معناداری در وضعیت زمان وجود خون در مدفوع در دو سیستم مورد اشاره دیده نمی‌شود (p=0.27, log-rank test).

بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که فرمولاسیون‌های مزالازین با "آزادسازی وابسته به pH" و "آزادسازی وابسته به زمان" اثر بخشی و ایمنی مشابه دارند. با توجه به این نکته که فاز بهبود در گروه دریافت کننده وابسته به pH میل به طولانی‌تر شدن دارد.

۳- مسائل مربوط به تولید:

۳-۱- انتخاب سیستم دارورسانی

با بررسی مطالعات صورت گرفته، مشاهده نتایج دیسلوشن و نتایج بالینی به دست آمده در فرآورده‌های مختلف، مشکل بتوان بر مزیت یک سیستم ویژه دارورسانی را تاکید کرد. نتایج آماری بیشتر بر مشابهت‌ها تا وجوه افتراق تاکید دارد. راهنمای انجمن متخصصین گوارش انگلستان برای کنترل ضایعه التهابی روده خاطر نشان می‌سازد که ممکن است تاثیر آمینوسالسیلات‌ها بیشتر به مقدار مصرف مربوط باشد تا روش دارورسانی در عین حال اختلافات اندکی در اثر بخشی محصولات وجود دارد. از این رو برای تجویز دارو انتخاب باید بر اساس فاکتورهایی که ممکن است به درمان کمک کنند صورت گیرد. برای مثال نشان داده شده است که دفعات کمتر مصرف برای تعدادی از محصولات موثرتر از مصرف روزانه به دفعات زیادتر است.

اما از آنجا که هنوز بر تاثیر موضعی آمینوسالسیلات‌ها در درمان التهاب روده بزرگ تاکید می‌شود، بیشتر برندهای موجود در بازار با توجه به این نکته و عدم تاکید بر تاثیر سیستمیک دارو، رساندن دارو به ترمینال ایلئوم را هدف اول فرمولاسیون قرار داده‌اند. در نتیجه هدف رساندن دارو به محل ضایعه به منظور استفاده حداکثری از تاثیر موضعی و بی اثر شدن دارو در اثر رها شدن آن دورتر از نقطه هدف در کانون توجه طراحان سیستم دارورسانی قرار دارد. تقریباً همه محصولات موجود این موضوع را رعایت کرده و با استفاده از روش‌های وابسته به pH و یا زمان سعی در رساندن دارو به روده بزرگ داشته‌اند. هر چند موفقیت آن‌ها یکسان نبوده و تفاوت‌هایی در این امر دیده می‌شود.

۳-۲- انتخاب بهترین دوز دارویی و روش مصرف:

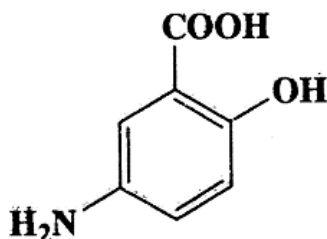
درمان التهاب روده بزرگ (U.C) از نظر زمانی طولانی است و بیماران برای قرار گرفتن در شرایط مناسب بهبودی باید به طور ادامه دار دارو را مصرف کنند. از این منظر استفاده از فرآورده‌های خوراکی برای مدت طولانی انتخاب مناسب‌تری است و مشکلات ناشی از استفاده از اشکال دیگر مثل استفاده رکتال را ندارد. مقدار در هر واحد دارویی با توجه به دو یا سه بار مصرف روزانه باید تعیین شود. با توجه به تاکید بر مقدار مصرف و رابطه آن با اثر بخشی دارو در کنار سیستم دارورسانی، به نظر می‌رسد که استفاده از مقادیر کم در یک واحد دارویی مثل واحدهای خوراکی ۲۵۰ میلی گرمی به خصوص در موارد حاد شاید انتخاب مناسبی نباشد و از نظر مقداری برای بهبود بیماری کفایت نکند. استفاده از مقادیر بالای یک گرم در هر واحد نیز به لحاظ اندازه و شکل محصول که ممکن است بلع آن را مشکل کند، چندان مطلوب نیست. تلاش برای فشرده کردن ماده موثره به صورتی که ابعاد و اندازه محصول را کوچکتر کند، می‌تواند مورد نظر باشد و یک مزیت محسوب شود. به شرط آن که بتوان نشان داد تغییراتی که در اثر فشردگی حاصل می‌شود بر تاثیرات دارویی اثر منفی نخواهد داشت.

۳-۳- درباره تغییر رنگ مزالازین :

تجربه تولید قرص مزالازین نشان داده است که همواره حساسیت خاصی بین همکاران، در جریان تولید نسبت به رنگ مزالازین وجود داشته است، لذا برای شناخت این موضوع مختصری به خواص فیزیکی و شیمیایی ملکول اشاره می‌کنیم.

مسائل مربوط به تولید و ماده موثره:

- مزالازین یا مزالامین با رنگ قهوه‌ای روشن تا خاکستری، فرمول ملکولی $C_7H_7NO_3$ و نام شیمیایی ۵-آمینوسالیسیلیک اسید شناخته می‌شود. نام دیگر آن ۵-آمینو-۲-هیدروکسی-بنزوئیک اسید است که به شکل زیر نمایش داده می‌شود.

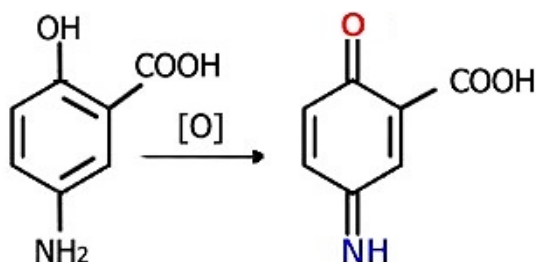


مزالازین ۱/۷ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در محلول بافر فسفات (pH 7.2)، ۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در دی‌متیل فرم‌آمید، ۱/۶ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در DMSO حل می‌شود. در اسیدهای رقیق و هیدروکسیدهای قلیایی (به میزان یک میلی‌گرم در میلی‌لیتر در ۲۰ درجه سانتی‌گراد) حل می‌شود. با توجه به ضریب یونیزاسیون عامل کربوکسیل، هیدروکسیل و آمین بهترین pH برای پایدار بودن مزالازین بین ۳/۵ تا ۵/۵ است.

مزالازین در محیط‌های با pH ۷ به بالا به خوبی حل می‌شود و رنگ محلول از قهوه‌ای به قهوه‌ای تیره تمایل پیدا می‌کند. از این رو در فرمولاسیون اشکال دارویی مایع (سوسپانسیون آبی) مزالازین pH محلول بین ۳ تا ۵ تنظیم می‌شود. در عین حال از یک آنتی‌اکسیدان و یک عامل شلات کننده نیز استفاده می‌شود و برای جلوگیری از اثر اکسیژن محصول در حضور گاز ازت بسته بندی می‌شود.

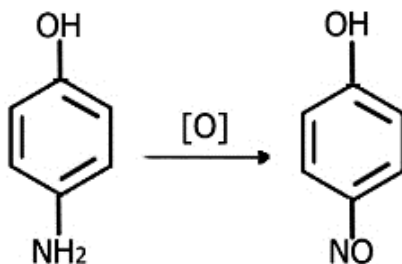
هر چند مزالازین در حالت خشک و به صورت پودر در مجاورت هوا و نور نسبتاً پایدار است، اما رطوبت و هوا می‌تواند بر آن اثر بگذارند.

- از آنجا که مزالازین از لحاظ شیمیایی از دسته فنل‌ها است، مهمترین راه تجزیه اکسیداسیون آن به کینون ایمین است.



این واکنش با آنتی‌اکسیدان‌ها قابل جلوگیری است. در مقالات موجود موادی مانند اسید اسکوربیک، سیستئین و تربیتوفان برای جلوگیری از اکسیداسیون و حتی برگشت فرم اکسید شده به فرم اصلی استفاده شده است.

- به دلیل مشابهت ساختمان مزالازین با پارآمینوفنل احتمال N-oxidation عامل آمین وجود دارد که با سدیم متابی سولفیت کاملاً قابل مهار است.



- در حین سنتز مزالازین، وجود ناخالصی‌های فلزی از قبیل یون آهن و نیز pH قلیایی باعث تغییر رنگ مزالازین از رنگ کرم به قهوه ای تیره می‌شود. هر چند این تغییر رنگ در Assay مزالازین تاثیری ندارد.

۳-۴- پایداری و محافظت :

با توجه به ساختمان شیمیایی مزالازین و ملاحظات فوق بهتر است با تنظیم pH انتخاب آنتی اکسیدان مناسب، استفاده از ماده‌ای برای محافظت عامل آمین به پایداری ملکول در محصول دارویی کمک کرد. استفاده از اسید اسکوربیک، پرهیز از pH های قلیایی، به کارگیری یک اسید آمینه مناسب، سدیم متا بی سولفیت و سدیم اتیلن دی آمین ترا استیک اسید می‌تواند موثر باشد.

۳-۵- بررسی و نقد روش‌ها و فرمول‌های جاری:

جدول ۴ مقایسه فرمول هسته چند قرص را نشان می‌دهد که در آنها انتخاب و به کارگیری مواد قابل توجه است. براساس اطلاعات حاصل از ساختار ملکول مزالازین مشاهده می‌شود که در فرمولاسیون‌های مقایسه شده کمتر تلاشی برای محافظت ملکول و جلوگیری از اکسید شدن عامل آمین صورت گرفته است.

- از متا بی سولفیت تنها در یک مورد استفاده شده است.

- از گلاسیسین در چند مورد استفاده شده است، اما متاسفانه گلاسیسین به اندازه سیستئین و تریپتوفان نمی‌تواند عامل آمین را محافظت کند (سیستئین ۶۷ درصد، تریپتوفان ۱۹ درصد و گلاسیسین کمتر از ۵ درصد). انتخاب اسید آمینه اگر به خاطر ممانعت از تشکیل کینون ایمین باشد، ترکیبات جایگزین مناسب‌تری می‌تواند داشته باشد.

- با توجه به واکنش بین لاکتوز با گروه آمین بر اساس واکنش میلارد (Maillard) بهتر است که از این ماده در کنار مزالازین استفاده نشود.

- توجیهی برای استفاده از سدیم کربنات وجود ندارد.

Mesalazine Tablets Formulations																				
Product Name	Mesalazine (mg)	Lactose	Calcium Stearate	Microcrystalline Cellulose	PVP	Sodium Carbonate	Glycine	Ethyl Cellulose	Talc	Magnesium Stearate	Colloidal Silicone Dioxide	Sodium Starch Glycolate	Croscarmellose Sodium	Carnauba Wax	Mannitol	Corn Starch	Sodium Carboxy Methyl Starch	Sodium Carboxy Methyl Cellulose	Stearic Acid	Sodium Metabisulphite
Asacol MR 400	400	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Asacol MR 800	800	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Octasa MR 400	400	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Octasa MR 800	800	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ipocol MR 400	400	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-
Pentasa SR 500	500	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mezavant XL 1200	1200	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Mezavant ER 1200	1200	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-
Salofalk 250	250	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salofalk 500	500	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Arya 1	500	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Arya 2	500	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-

منابع:

- 1) "Release of 5-Aminosalicylic Acid (5-ASA) from Mesalamine Formulations at Various pH Levels" *Adv Ther*, 2015; 32(5): 477-84.
- 2) "Stable liquid form of 5-aminosalicylic acid" Patent US5010069.
- 3) "Reaction of 5-aminosalicylic acid with peroxy radicals: protection and recovery by ascorbic acid and amino acids" *Pharm. Res.* 22 (2005) 1642–1648.