ORIGINAL ARTICLE

Development of a Dual-Targeted Oral Delivery System for Mesalazine and Acetaminophen

Fatemeh Soltani[1],
Reihaneh Arghand[2],
Ghazaleh Mehdipour[2],
Hossein Shahdadi Sardou[1],
Ali Mohammadi[3],
Abbas Akhgari[1]

[1] Associate professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2] PharmD, Faculty of Pharmacy, Islamic Azad university of Damghan, Damghan, Iran
[3] Associate professor, Department of Food and Drug Control, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received October 22, 2024; Accepted December 11, 2024)

Abstract

Background and purpose: Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic and recurrent inflammatory disorders of the gastrointestinal tract, classified into two main categories: ulcerative colitis and Crohn's disease. Mesalazine is the most commonly prescribed drug for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD); however, its rapid absorption in the small intestine reduces its local effects in the colon. The use of mesalazine in coated pellet form as a multi-unit drug delivery system may enhance its effectiveness compared to conventional pharmaceutical forms such as tablets. Arthritis is one of the extra-intestinal manifestations of IBD, which can be alleviated by acetaminophen. The aim of this study is to design a multi-unit oral drug delivery system (pellets) that simultaneously delivers mesalazine to the large intestine and acetaminophen to the stomach.

Materials and methods: In this experimental study, mesalazine pellets were prepared using the extrusion-spheronization method and coated with pH-dependent polymers (Eudragit® L100 and Eudragit® S100) as well as a combination of time-dependent (Eudragit® RS) and pH-dependent polymers (Eudragit® L100). Drug release was evaluated in simulated gastrointestinal environments, and the optimal formulations were identified. Subsequently, acetaminophen was loaded onto the optimized pellets using a fluid bed coater. The drug release profile was assessed using a continuous dissolution testing method. Thermal analysis, infrared spectroscopy, mechanical testing and scanning electron microscopy were performed to evaluate the physicochemical properties and investigate potential interactions.

Results: Pellets coated with 40% Eudragit® RS and 60% Eudragit® L100, as well as those coated with 100% Eudragit® S100, were found to be more suitable for colon drug delivery than other formulations. Continuous dissolution testing showed that acetaminophen was released in a pH 1.2 environment within 2 hours, while mesalazine remained intact and reached the large intestine. Physicochemical tests indicated that the pellets had a smooth surface, uniform coating, and appropriate hardness, with no detectable interactions between the drugs and excipients.

Conclusion: This study demonstrated that the optimized formulation effectively enables the targeted delivery of acetaminophen to the stomach and mesalazine to the colon in a single dosage form.

Keywords: Mesalazine, colon drug delivery, inflammatory bowel disease, acetaminophen, pellet, time-dependent, pH-dependent

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (240): 68-82 (Persian).

Corresponding Author: Abbas Akhgari - Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. (E-mail: akhgaria@mums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و چهارم شماره ۲۴۰ دی سال ۱۴۰۳ (۸۲-۶۸)

طراحی سیستم خوراکی برای دارو رسانی هدفمند همزمان مزالازین و استامینوفن

فاطمه سلطانی[۱]
ریحانه ارغند[۲]
غزاله مهدی پور[۲]
حسین شهدادی ساردو[۱]
علی محمدی[۳]
عباس اخگری[۱]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری‌های التهابی روده (IBD) اختلالات التهابی مزمن و عود کننده دستگاه گوارش هستند که به دو دسته اصلی کولیت اولسراتیو و بیماری کرون تقسیم می‌شوند. مزالازین رایج‌ترین دارو برای درمان بیماری التهابی روده (IBD) است، اما جذب سریع آن در روده کوچک اثرات موضعی آن در کولون را کاهش می‌دهد. استفاده از پلت‌های روکش شده مزالازین به عنوان یک سیستم دارو رسان چند جزئی در مقایسه با اشکال دارویی معمولی مانند قرص‌ها می‌تواند سبب بهینه شدن درمان دارویی با مزالازین شود. آرتریت یکی از تظاهرات خارج روده‌ای IBD است که با استامینوفن تسکین می‌یابد. این مطالعه با هدف طراحی یک سیستم دارورسانی خوراکی چند واحدی (پلت) است که همزمان مزالازین را به روده بزرگ و استامینوفن را به معده برساند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، پلت‌های مزالازین با پلیمرهای وابسته به pH (اودراژیت L100 و S100) و نیز تلفیق پلیمرهای وابسته به زمان (اودراژیت RS) و pH (اودراژیت L100) روکش شدند. رهش دارو در محیط‌های مشابه دستگاه گوارش ارزیابی و فرمولاسیون‌های بهینه تعیین شدند. سپس استامینوفن روی پلت‌های بهینه با دستگاه روکش‌دهی بستر سیال بارگذاری شد. پروفایل رهش داروها با تست انحلال پیوسته ارزیابی شد. تست‌های آنالیز حرارتی، طیف سنجی مادون قرمز، تست مکانیکی و آنالیز تصویری برای بررسی خواص فیزیکوشیمیایی و تداخلات احتمالی انجام شد.

یافته‌ها: پلت‌های با روکش ۴۰ درصد اودراژیت RS و ۶۰ درصد اودراژیت L و نیز پلت‌های با روکش ۱۰۰ درصد اودراژیت S100 برای دارورسانی به کولون مناسب‌تر از سایر فرمولاسیون‌ها بودند. تست انحلال پیوسته نشان داد استامینوفن در محیط با pH ۱/۲ طی ۲ ساعت آزاد شد، در حالی که مزالازین آزاد نشده و به روده بزرگ رسید. تست‌های فیزیکوشیمیایی نشان دادند پلت‌ها دارای سطح صاف، روکش یکنواخت و سختی مناسب هستند و تداخلی بین داروها و مواد جانبی وجود ندارد.

استنتاج: این مطالعه نشان داد فرمولاسیون منتخب توانایی دارورسانی هدفمند استامینوفن به معده و مزالازین به کولون را دارد.

واژه های کلیدی: مزالازین، دارورسانی به کولون، بیماری التهابی روده، استامینوفن، پلت، وابسته به زمان، وابسته به pH

مولف مسئول: عباس اخگری– مشهد: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده داروسازی E-mail: akhgaria@mums.ac.ir
۱. دانشیار، گروه داروسازی صنعتی، دانشکده داروسازی،دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲. دکترای حرفه ای داروسازی، دانشکده داروسازی واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران
۳. دانشیار، گروه کنترل غذا و دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۵/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۹/۱۹ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۹/۲۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

مقدمه

بیماری التهابی روده (IBD) یک بیماری مزمن است که موجب التهاب دستگاه گوارش می‌شود(۱). بیماری کرون (CD) و کولیت اولسراتیو (UC) دو نوع اصلی IBD هستند و علائم این بیماری درد، خون‌ریزی، خستگی و کاهش وزن است(۳،۲). ۵-آمینوسالیسیلیک اسید رایج‌ترین داروی تجویز شده برای درمان IBD است(۴).

جذب فرم خوراکی ۵-ASA معمولاً در ناحیه فوقانی روده، سریع و گسترده است(۵). جذب این دارو در این ناحیه از دستگاه گوارش عامل برخی از عوارض جانبی است و می‌تواند منجر به غلظت کم دارو به صورت موضعی در ناحیه کولون و در نتیجه کارایی کم آن در درمان IBD شود. بنابراین دارو رسانی هدفمند ۵-ASA به روده بزرگ می‌تواند موجب کاهش این مشکلات شود(۶).

تظاهرات خارج روده‌ای (EIMs) در بیماری التهابی روده (IBD) شایع هستند(۷). آرتریت یکی از تظاهرات خارج روده‌ای IBD است که درد از علائم آن می‌باشد و دو مورد از رایج ترین داروهای مورد استفاده برای تسکین درد آرتریت، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) و استامینوفن هستند(۸،۹).

سیستم‌های دارورسانی به کولون برای درمان موضعی بیماری‌های کولون از جمله سرطان کولورکتال، سندرم روده تحریک‌پذیر و بیماری التهابی روده (IBD) مفید هستند(۱۰). آزادسازی هدفمند دارو در محل کولون، از طریق جذب کم‌تر یا عدم جذب دارو در روده کوچک، امکان دستیابی به غلظت بالای دارو در محل بافت‌های آسیب دیده و عوارض جانبی سیستمیک کم‌تر را فراهم می‌کند(۱۱). استراتژی‌های مختلفی برای دارورسانی به کولون مورد استفاده قرار گرفته است که می‌توان به، استفاده از پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر که به تغییرات pH پاسخ می‌دهند، سیستم‌های وابسته به زمان، سیستم‌های دارورسانی وابسته به فشار، فرمول‌های مبتنی بر پلی‌ساکارید، سیستم‌های کنترل اسمزی، سیستم‌های زیست چسب، هدف‌گیری التهاب و پیش داروها، اشاره کرد(۲۰-۱۲). در مطالعه حاضر، از سیستم‌های وابسته به pH، و همچنین تلفیق سیستم‌های وابسته به pH و سیستم‌های وابسته به‌زمان برای دارورسانی به ناحیه کولون استفاده گردید. کوپلیمرهای اودراژیت می‌توانند در دارورسانی هدفمند به کولون مورد استفاده قرار بگیرند(۲۱). دراین مطالعه از اودراژیت L و S به عنوان سیستم وابسته به pH و اودراژیت RS به‌عنوان سیستم وابسته به زمان استفاده شد. یکی از مشکلات بیماران مبتلا به IBD تعدد داروهای مصرفی در طول روز است. بنابراین طراحی یک سیستم دارورسانی که بتواند دو دارو را به طور همزمان به بخش‌های مختلف دستگاه گوارش برساند، مطلوب خواهد بود. پلت‌ها از جمله فرم‌های دارویی هستند که این قابلیت را دارند زیرا می توانند لایه‌های مختلفی در سطح خود داشته باشند، لذا امکان جداسازی مواد ناسازگار را فراهم می‌کنند(۲۲). به علاوه سیستم‌های چند جزئی در مقایسه با اشکال دارویی تک واحدی برای دارورسانی به کولون مطلوب هستند(۲۳). هدف از این مطالعه طراحی یک سیستم دارو رسانی خوراکی چند واحدی (پلت) حاوی مزالازین و استامینوفن به منظور دارورسانی هدفمند استامینوفن به معده و مزالازین به روده بزرگ در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده(IBD) است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش تجربی، بر اساس کد مصوب اخلاق به شماره IR.MUMS.PHARMACY.REC.1400.067 انجام شده است. مزالازین از شرکت داروسازی کوثر (تهران، جمهوری اسلامی ایران) و استامینوفن از شرکت داروسازی عبیدی (تهران، جمهوری اسلامی ایران) تهیه شده است. Eudragit RS PO و Eudragit L100 و Eudragit S100 توسط شرکت اکبریه (تهران، جمهوری اسلامی ایران) اهدا شد. پلی وینیل پیرولیدون (PVP K30) از شرکت فلوکا (شارلوت، ورث کارولینای ایالات متحد) تهیه شد. لاکتوز مونوهیدرات، آویسل PH 101، تری اتیل سیترات (TEC) و تالک از شرکت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

مرک (فرانکفورت، آلمان) خریداری شد. اتانول از شرکت مجتمع شیمیایی صنعتی دکتر مجللی (ساوه، جمهوری اسلامی ایران) خریداری شده است.

تهیه‌ی پلت حاوی مزالازین

مخلوط پودری حاوی ۵۰ درصد مزالازین، ۳۰ درصد آویسل pH۱۰۱، ۱۷ درصد لاکتوز مونوهیدرات و ۳ درصد PVP k30 توسط مخلوط کن مخروطی (Fuma-1877، ژاپن) به مدت ۱۰ دقیقه مخلوط شد. سپس مقدار کافی آب مقطر به آرامی به آن اضافه شد تا توده مرطوبی حاصل شود. خمیر به‌دست آمده به دستگاه اکسترودر (Dorsatech EX-01، ایران) با سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه منتقل شد. اکسترودهای به‌دست آمده سپس به دستگاه اسفرونایزر (Dorsatech EX-01، ایران) با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه انتقال داده شدند و به‌مدت ۳ دقیقه اسفرونایز شدند. اسفروئیدها جهت خشک شدن به مدت ۲۴ ساعت در آون با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند.

تست تعیین محتوای دارویی

مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم پلت با استفاده از ترازوی ۴ صفر توزین و در هاون چینی به خوبی ساییده شدند. مقداری بافر با pH ۶/۸ به نمونه داخل هاون اضافه شد. سپس به بالن حجمی ۱۰۰ میلی‌لیتر انتقال داده شد و به حجم رسانده شد. جهت اطمینان از انحلال کامل نمونه، بالن حجمی به مدت ۱۵ دقیقه در حمام اولتراسونیک قرار داده شد. سپس از کاغذ صافی عبور داده شد. مقدار دارو در ۱ میلی‌لیتر از محلول شفاف به‌دست آمده با روش کروماتوگرافی UV مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی خواص مکانیکی پلت‌های مزالازین

این تست با استفاده از دستگاه تست مواد (Hounsfield H50KS، انگلستان) بر روی ۲۰ عدد پلت مزالازین انجام شد. سرعت حرکت بازوی افقی دستگاه ۱ میلی‌متر بر دقیقه و میزان Load cell ۱۰۰۰ نیوتن بود. پارامترهای Elastic Modulus و سختی در این تست بررسی شدند و نتایج به‌صورت میانگین گزارش شدند.

روکش‌دهی پلت‌های خام مزالازین با محلول پلیمر اودراژیت

محلول‌های مختلف روکش دهی مطابق با جدول شماره ۱ در حلال حاوی آب و اتانول (۴:۱) به‌گونه‌ای تهیه شد که غلظت پلیمر در محلول ۱۰ درصد باشد. به‌منظور ایجاد روکش یکنواخت‌تر و جلوگیری از چسبندگی، تری اتیل سیترات (معادل ۱۰ درصد وزن پلیمر) و تالک (معادل ۵ درصد وزن پلیمر) به این محلول اضافه شد. روکش‌دهی با استفاده از دستگاه روکش‌دهی بستر سیال (Glatt Haltigen-Uniglat، آلمان) تحت شرایط خاص (دمای هوای ورودی ۳۵ درجه سانتی‌گراد، دمای هوای خروجی ۳۰ درجه سانتی‌گراد، قطر نازل ۱ میلی‌لیتر، فشار هوای ورودی ۲ بار و سرعت جریان محلول روکش‌دهی ۵ تا ۱۰ میلی‌لیتر بر دقیقه) انجام گردید.

جدول شماره ۱: ترکیب پلیمرهای مورد استفاده درمحلول روکش‌دهی

نام فرمولاسیون	نوع و درصد اودراژیت		
	RS	S100	L100
F1	۰		۱۰۰
F2	۴۰		۶۰
F3	۸۰		۲۰
F4		۱۰۰	۰
F5		۵۰	۵۰
F6		۳۰	۷۰

تست انحلال پلت‌های روکش شده با اودراژیت

برای تعیین پروفایل رهش مزالازین از پلت‌های روکش شده، تست انحلال در ۹۰۰ میلی‌لیتر از بافر پتاسیم فسفات با pH های ۶/۵، ۷/۲ و ۶/۸ (مشابه قسمت‌های مختلف از روده کوچک و کولون) به‌مدت ۱۰ ساعت و ۹۰۰ میلی‌لیتر اسید HCl با pH۲/۱ (مشابه محیط معده) به مدت ۲ ساعت با استفاده از دستگاه تست انحلال مدل سبد (Electro Farmed Azin Gostar TD06، ایران) انجام شد. دمای محیط انحلال ۳۷±۰/۵ درجه سانتی‌گراد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

و سرعت چرخش سبدها در ۱۰۰ دور در دقیقه بود. میزان ۵ میلی‌لیتر نمونه از محیط انحلال در فواصل زمانی مشخص برداشته و با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV/VIS (S2100UV، آمریکا) در طول موج ۳۳۰ نانومتر برای نمونه‌های بافری و در طول موج ۳۰۳ نانومتر برای نمونه‌های اسیدی ارزیابی شد. با توجه به نتایج به دست آمده فرمولاسیون‌هایی که توانایی حمل مقدار بیش‌تری از دارو به ناحیه ایلئوم و کولون را داشتند، برای ادامه کار انتخاب شدند.

بارگذاری استامینوفن بر روی پلت‌ها

مقدار ۱۵ میلی‌گرم پلی وینیل پیرولیدون (۳۰pvpk) به تدریج به ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر در حال هم خوردن اضافه شد تا محلول شفافی حاصل شود. سپس مقدار ۱۵۰ گرم استامینوفن به این محلول اضافه گردید. مقدار ۴۰ گرم پلت با فرمولاسیون منتخب (فرمولاسیون F2 و فرمولاسیون F4) به دستگاه روکش‌دهی بستر سیال (GlattHaltigen-Uniglat، آلمان) منتقل شده و تحت شرایط خاص (دمای هوای ورودی ۶۰ درجه سانتی‌گراد و دمای هوای خروجی ۵۰ درجه سانتی‌گراد، قطر نازل ۱ میلی‌متر، سرعت جریان هوای ورودی ۲ بار و سرعت جریان سوسپانسیون ورودی ۵ تا ۱۰ میلی‌لیتر بر دقیقه) با ۱۰۰ میلی‌لیتر از سوسپانسیون آماده شده روکش داده شد.

تست انحلال پیوسته پلت‌های روکش شده با استامینوفن

این تست برای ۶۰۰ میلی‌گرم پلت مزالازین روکش شده با استامینوفن با استفاده از روش ذکر شده در متن بالانجام شد. این تست به ترتیب در محیط‌های اسید HCl با pH ۱/۲، بافر پتاسیم فسفات مونوبازیک با pH ۶/۵ به مدت ۱ ساعت، با pH ۶/۸ به مدت ۲ ساعت، با pH۷/۲ به مدت ۱ ساعت و با pH ۸/۶ به مدت ۱۰ ساعت به صورت پیوسته انجام شد. در پایان زمان اقامت در هر محیط، سبد حاوی پلت از یک محیط خارج شده و به محیط بعدی جهت ادامه تست منتقل شد.

آنالیز UV نمونه‌های نهایی با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV (مدل S2100UV، آمریکا) انجام شد. طول موج به‌کار رفته برای بررسی مزالازین در محیط بافری و اسیدی به‌ترتیب ۳۳۰ و ۳۰۳ نانومتر، و برای بررسی استامینوفن در محیط بافری و اسیدی به ترتیب ۲۴۳ و ۲۵۶ نانومتر بود.

بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی پلت‌های روکش‌شده با استامینوفن

بررسی خواص مکانیکی

برای انجام این تست از روش گفته شده در تست تعیین محتوای دارویی، استفاده شد.

گرماسنجی روبشی تفاضلی (DSC) پلت‌ها

این تست توسط دستگاه گرماسنجی روبشی تفاضلی (DSC) (Mattler Toledo DSC822c، سوئیس) انجام شد. مقدار ۳ میلی‌گرم از نمونه‌ها ابتدا به خوبی ساییده شده و سپس به پن‌های آلومینیومی منتقل شدند. بازه دمایی مورد بررسی ۲۵ الی ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد، سرعت افزایش دما ۱۰ درجه بر دقیقه و سرعت جریان گاز نیتروژن ۵۰ میلی‌لیتر بر دقیقه بود.

بررسی طیف مادون قرمز (FTIR)

این تست با استفاده از دستگاه اسپکترومتر FT-IR (Thermo Nicolet-avarat 370، آمریکا) انجام شد. ابتدا قرص پتاسیم برماید (KBr) از نمونه مورد نظر ساخته شد و سپس در محدوده $۴۵۰\ cm^{-1}$ الی ۴۰۰۰ مورد بررسی قرار گرفت.

آنالیز تصویری پلت‌ها با میکروسکوپ الکترونی (SEM)

این آنالیز برای پلت‌های F2 و F4، برش عرضی پلت مزالازین با روکش F2، برش عرضی پلت مزالازین با روکش F4، برش عرضی پلت مزالازین با روکش F2 که با استامینوفن روکش داده شد، برش عرضی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

پلت مزالازین با روکش F4 که با استامینوفن روکش داده شده با استفاده از دستگاه میکروسکوپ الکترونی (Leo-VP1450، آلمان) انجام شد. به این منظور پلت‌ها پس از قرار داده شدن بر روی یک پایه‌ی آلومینیومی با پوششی از طلا روکش داده شدند و سپس توسط میکروسکوپ الکترونی SEM با ولتاژ ۱۰ KV با بزرگنمایی‌های ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها

بررسی خواص مکانیکی پلت‌ها

از آن‌جایی که پلت‌ها در نهایت روکش می‌شوند، باید علاوه بر رهش مناسب دارو خصوصیات مکانیکی مناسبی داشته باشند تا در طی فرایند روکش‌دهی دچار فرسایش و آسیب نشوند. میانگین سختی و الاستیک مدولوس پلت‌ها قبل از روکش‌دهی به‌ترتیب ۰/۷۵۷± ۴/۳۳۵ نیوتن و ۲۵۳/۱۹±۸۱۴/۵۹ مگاپاسکال بود که نشان‌دهنده استحکام مناسب پلت ها برای فرایند روکش‌دهی است.

تست تعیین محتوای دارویی

مشاهده شد که میزان ۱/۶۳۲± ۴۸/۱۰۵ میلی‌گرم از داروی مزالازین در بچ ۱۰۰ گرمی پلت تولید شده وجود دارد. باتوجه به فرمولاسیون، ۵۰ درصد از وزن هر بچ تولید شده مربوط به داروی مزالازین است. لذا یکنواختی محتوای دارویی در بچ‌های ساخته شده برقرار بود. نتایج تست تعیین محتوای مزالازین و استامینوفن در پلت‌های نهایی در جدول شماره ۲ قابل مشاهده است.

جدول شماره ۲: نتایج تست تعیین محتوای دارویی

مقدار مزالازین (mg)		مقدار استامینوفن (mg)	
F2	F4	F2	F4
۱۹۸/۷±۲/۶	۱۹۶/۵±۱/۸	۱۹۵/۲۳±۳/۳۷	۱۹۷±۱/۹

تست انحلال پلت‌های روکش شده با اودراژیت

سیستم دارورسانی هدفمند به کولون باید از انتشار دارو در معده و روده کوچک جلوگیری کند و پس از ورود به کولون باعث آزادسازی دارو می‌شود(۲۴). سیستم‌های وابسته به زمان داروی خود را پس از یک تاخیر زمانی آزاد می‌کنند(۲۵). برای دستیابی به آزادسازی دارو در کولون، زمان تأخیر باید برابر با زمان لازم برای رسیدن سیستم دارویی به کولون باشد و زمان تاخیر چهار ساعته معمولاً کافی در نظر گرفته می‌شود(۲۶).

انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت در محیط اسیدی با ۱/۲pH

بخش(الف) تصویر شماره۱ نتایج تست انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت را در محیط اسیدی طی ۲ ساعت نشان می‌دهد. چنان‌چه مشاهده می‌شود میزان آزادسازی مزالازین از همه فرمولاسیون‌های در این محیط کم‌تر از ۱۰ درصد می‌باشد. با توجه به این‌که هدف مطالعه حاضر از روکش‌دهی پلت‌ها با اودراژیت عدم آزادسازی دارو درقسمت بالای دستگاه گوارش و پیوسته رهش‌کردن آن است، می‌توان نتیجه گرفت که نتایج مطلوب است.

انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت در محیط بافر با ۶/۵pH

بخش (ب) تصویر شماره ۱، نتایج تست انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت را در محیط بافر فسفات با pH معادل ۶/۵ (مشابه بخش دئودنوم روده کوچک) طی ۱۰ ساعت نشان می‌دهد. در این تست نیز پلت‌های مزالازین با فرمولاسیون F1 (L100%) پس از طی ۱۰ ساعت میزان ۸۰ درصد از محتوای مزالازین را آزاد کردند. چنان‌چه مشاهده می‌شود با اضافه شدن میزان اودراژیت RS میزان آزادسازی مزالازین کاهش یافته است به طوری که در پلت‌های با فرمولاسیون F2 (۶۰ درصد اودراژیت L و ۴۰ درصد اودراژیت RS) میزان آزادسازی مزالازین طی ۱۰ساعت ۲۰ درصد بوده و در پلت‌های با فرمولاسیون F3 (۲۰ درصد اودرژیت L و ۸۰ درصد اودراژیت RS) آزادی‌سازی کم‌تر از ۱ درصد بوده است. با توجه به این‌که در فرمولاسیون‌های وابسته به pH و زمان شروع آزادسازی دارو از ناحیه ایلئوم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

مطلوب است، لذا به نظر می‌رسد فرمولاسیون F1 برای این منظور مناسب نیست. در محیط انحلال با ۶/۵pH به مدت ۱۰ ساعت، پلت‌های روکش شده با فرمولاسیون F4 و F5 هیچ‌گونه رهاسازی دارو را نشان ندادند. با توجه به این که اودراژیت S100 در pH بالای ۷ شروع به حل شدن می‌کند، به نظر می‌رسد با افزودن تا ۷۰ درصد اودراژیت L100 به آن نیز هنوز قادر به انحلال در pH۶/۵ نیست. از آن‌جایی‌که هدف از روکش‌دهی پلت با پلیمر اودراژیت وابسته به pH آزاد سازی دارو از ناحیه ایلئوم (pH ۷/۲) است لذا عدم آزاد سازی دارو از پلت‌ها در محیط بافر پتاسیم فسفات با pH ۶/۵ مطلوب است.

انحلال پلت‌ها باروکش اودراژیت در محیط بافر با pH۶/۸

بخش (ج) تصویر شماره ۱، نتایج تست انحلال پلت‌ها با روکش اودراژیت را در محیط بافر فسفات با pH ۶/۸ طی ۱۰ ساعت نشان می‌دهد. هر چند افزایش ۴۰ درصد اودراژیت RS به L100 (فرمولاسیون F2) باعث کند شدن فرآیند آزادسازی دارو در pH ۶/۸ نسبت به فرمولاسیون حاوی ۱۰۰ درصد اودراژیت L100 (F1) خواهد شد، با این حال بعد از ۴ ساعت ۱۰۰ درصد دارو آزاد می‌شود. افزایش مقدار اودراژیت RSتا ۸۰ درصد (فرمولاسیون F3) باعث شد آزاد سازی دارو آنقدر کند شود که رهش دارو در محیط مشابه کولون (pH ۶/۸ طی ۱۰ ساعت) به صورت کامل نباشد.

تصویر شماره ۱، نشان می‌دهد که آزاد سازی دارو از پلت‌های روکش شده با فرمولاسیون روکش‌دهی F4 (S100%) در pH ۶/۸ تقریباً نزدیک صفر است. با افزایش اودراژیت L به میزان ۵۰ و ۷۵ درصد در فرمولاسیون روکش‌دهی، رهش دارو از پلت به میزان قابل توجهی افزایش پیدا می‌کند به طوری که پلت‌های روکش شده با این دو فرمولاسیون (F5 و F6) طی ۲ ساعت حدود ۶۰ درصد از دارو را در این محیط آزاد می‌کنند. باتوجه به این که هدف مطالعه حاضر آزادسازی دارو از ناحیه ایلئوم (pH ۷/۲) می‌باشد فرمولاسیون‌های F5 و F6 مطلوب نیستند زیرا بخش اعظمی از داروی خود را در ناحیه‌ی ژژنوم (pH ۶/۸ و مدت زمان اقامت ۲ ساعت) آزاد می‌کنند.

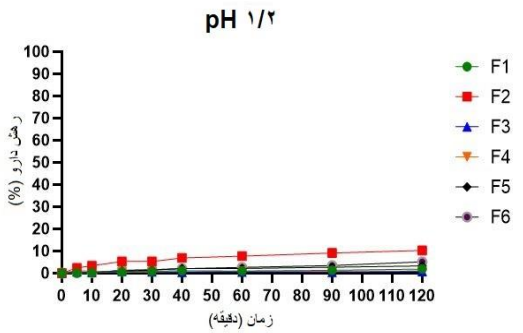
انحلال پلت‌ها باروکش اودراژیت در محیط بافر با pH۷/۲

مطابق تصویر شماره ۱، با افزایش اودراژیت RS به میزان ۴۰ درصد (فرمولاسیون F2) روند آزادسازی کندتر از پلت‌های روکش شده با فرمولاسیون F1 خواهد بود. هم‌چنین با افزایش مقدار اودراژیت RS تا ۸۰ درصد (فرمولاسیون F3) میزان آزادسازی دارو به ۵ درصد طی ۱۰ ساعت کاهش می‌یابد. در فرمولاسیون با روکش ۱۰۰ درصد از اودراژیت L (F1) حدود ۷۰ درصد از دارو در محیط مشابه ایلئوم (pH ۷/۲) آزاد شده و بنابراین دارو به میزان کافی به کولون نمی‌رسد. اما فرمولاسیون با روکش ۶۰ درصد از اودراژیت L و ۴۰ درصد از اودراژیت RS (F2) فقط ۲۶/۶ درصد از دارو را طی ۱ ساعت در ایلئوم آزاد می‌کند و باقی دارو به‌طور پیوسته در طول کولون آزاد می‌شود. بنابراین این فرمولاسیون گزینه مناسبی برای دارو رسانی به ناحیه کولون خواهد بود. فرمولاسیون‌های F4، F5 و F6 در محیط انحلال pH ۷/۲ طی ۷ ساعت تمام محتوای دارویی خود را آزاد کردند. هر چند فرایند آزادسازی دارو از فرمولاسیون F4 آهسته‌تر بوده است. از آن‌جاکه فرمولاسیون F4 بر خلاف فرمولاسیون‌های F5 و F6 قبل از رسیدن به ناحیه ایلئوم آزادسازی چندانی ندارد، به نظر می‌رسد این فرمولاسیون نیز می‌تواند گزینه مناسبی برای دارو رسانی به ناحیه کولون باشد.

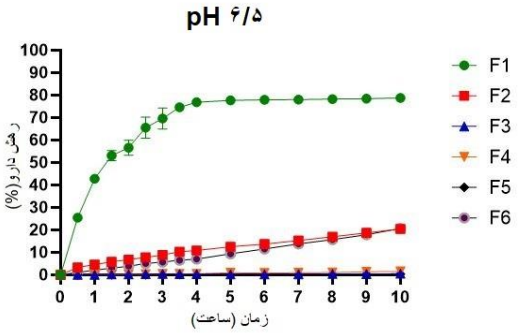
تست انحلال پیوسته پلت‌های روکش شده با استامینوفن

تصویر شماره ۲، پروفایل رهش دو داروی استامینوفن و مزالازین را در تست انحلال پیوسته به ترتیب برای فرمولاسیون F2 و F4 نشان می‌دهد. استامینوفن بعداز ۲ ساعت در pH ۱/۲ به طور کامل در محیط انحلال اسیدی از هر دو فرمولاسیون آزاد شد. پلت‌های فرمولاسیون F2 آزاد سازی دارو را به صورت پیوسته از

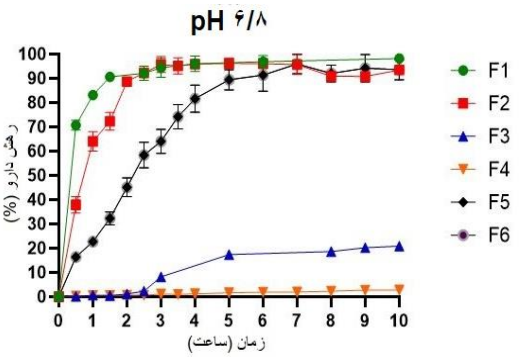
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]



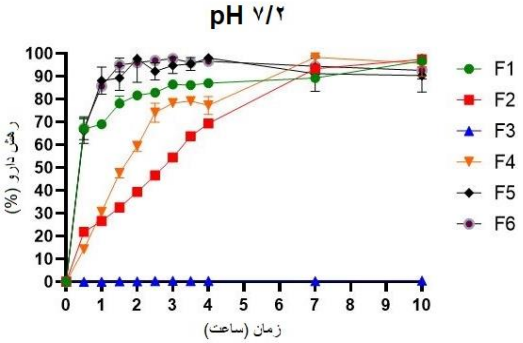
(الف)



(ب)



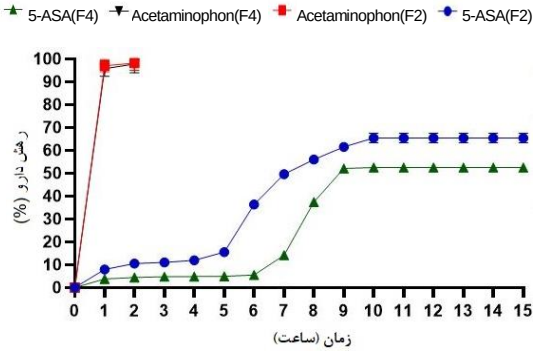
(ج)



(د)

تصویر شماره ۱: نمودار رهش مزالازین از پلت‌های مزالازین روکش شده بااودراژیت در (الف) pH ۱/۲(ب)pH ۶/۵ (ج) pH ۶/۸ (د) pH ۷/۲ (n=۶)

ابتدای روده کوچک شروع می‌کنند و پس از رسیدن به pH ۷/۲ میزان رهش دارو افزایش یافته و پس از آن در طی کولون به صورت پیوسته ادامه می‌یابد. اما پلت‌های فرمولاسیون F4 تا قبل از رسیدن پلت به ناحیه‌ی ایلئوم رهشی از دارو ندارند و به محض رسیدن به این pH دارو را به‌صورت ناگهانی آزاد می‌کنند. از آن‌جایی که هدف مطالعه حاضر آزادسازی به صورت پیوسته است لذا فرمولاسیون F2 گزینه مناسب‌تری برای دارورسانی به کولون به نظر می‌رسد.



تصویر شماره ۲: نمودار تست انحلال پیوسته پلت‌های مزالازین روکش شده با اودراژیت و استامینوفن (n=۶)

بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی پلت‌های مزالازین روکش شده با استامینوفن

بررسی خواص مکانیکی

میانگین سختی و الاستیک مدولوس پلت‌ها بعد از روکش‌دهی با اودراژیت و استامینوفن برای فرمولاسیون F2 به‌ترتیب۰/۲۶۶±۹/۲۶۷ نیوتن و ۲۵۳±۱۳۰۲ مگاپاسکال و برای فرمولاسیون F4 به‌ترتیب ۰/۱۹۳±۸/۱۱۸ نیوتن و ۲۴۹±۱۲۹۳ مگاپاسکال بود. افزایش این مقادیر نسبت به پلت روکش نشده با توجه به قرارگیری لایه روکشی در سطح پلت‌ها بدیهی می‌باشد.

گرماسنجی روبشی تفاضلی (DSC) پلت‌ها

نتایج تست DSC از نمونه‌های مختلف در تصویر شماره۳ قسمت الف تا د نشان داده شده است.

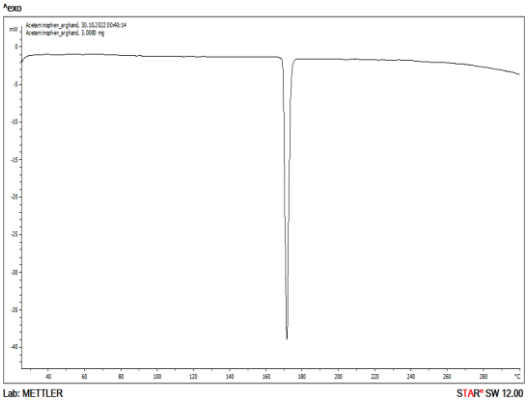
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

در ترموگرام پودر استامینوفن (بخش الف) یک پیک تیز در ۱۶۹°C مشاهده می‌شود که مربوط به نقطه ذوب دارو است(۲۷). در ترموگرام پودر مزالازین یک پیک تیز در ۲۸۳°C مشاهده می‌شود (بخش ب) که مربوط به نقطه ذوب مزالازین است(۲۸). وجود پیک تیز مربوط به مزالازین در ترموگرام مربوط به فرمولاسیون‌های F2 و F4 (بخش ج و د) مبین عدم تغییر در کریستالیتی این دارو در فرمولاسیون نهایی حاوی استامینوفن است. هرچند کاهش ارتفاع پیک مزالازین در هر دو ترموگرام را می‌توان مربوط به رقیق شدن دارو با اکسیپانت‌های موجود در فرمولاسیون دانست. انتقال پیک تیز مربوط به استامینوفن به دماهای پایین تر در بخش فرمولاسیون‌های نهایی روکش شده با استامینوفن می‌تواند مبین کاهش میزان کریستالیتی این دارو به دلیل تشکیل پراکندگی‌های جامد در سطح پلت باشد.

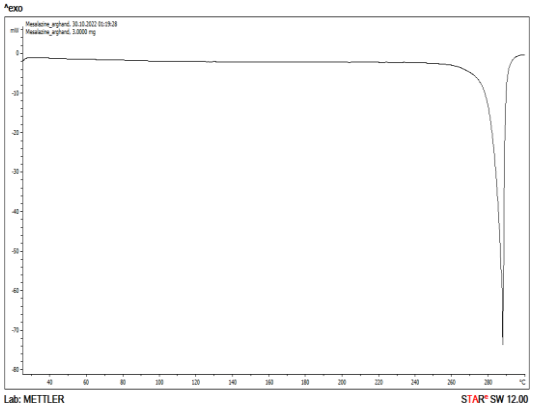
نتایج تست FTIR (Fourier transform infra-red)

طبق تصویر شماره ۴ استامینوفن در ۱۵۶۲/۷ و ۱۱۷۲/۹ دارای پیک جذبی بود که به ترتیب مربوط به پیوند NH (گروه آمیدII) و پیوند کششی C-O می‌باشد(۲۹). هم‌چنین پیک‌های جذبی در ۳۳۲۲/۵، ۱۶۵۳/۳، ۱۳۶۹/۷، ۱۴۴۱/۶ و ۱۱۷۲/۹ مشاهده شد که به ترتیب مربوط به پیوندهای OH، C=O، C=C آروماتیک، CH3 و C-O کششی می‌باشند(۳۰).

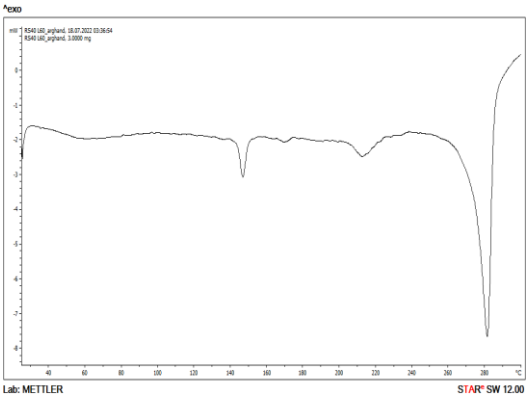
طیف مادون قرمز مزالازین دارای چندین پیک جذبی در ۱۷۹۳/۶ (مربوط به گروه کربوکسیلیک اسید) و در ۱۶۶۱ (مربوط به پیوند کششی NH)، پیک جذبی در ۱۴۵۳ (مربوط به پیوند کششی C-C در حلقه فنیل) و پیک جذبی در ۱۱۳۱/۲ (مربوط به پیوند کششی CO) بود(۳۱). مشاهده شد که پیک‌های مربوط به مزالازین و استامینوفن، مجددا در فرمولاسیون‌های نهایی مشاهده شدند، لذا بین داروها و اجزای فرمولاسیون تداخلی مشاهده نشد.



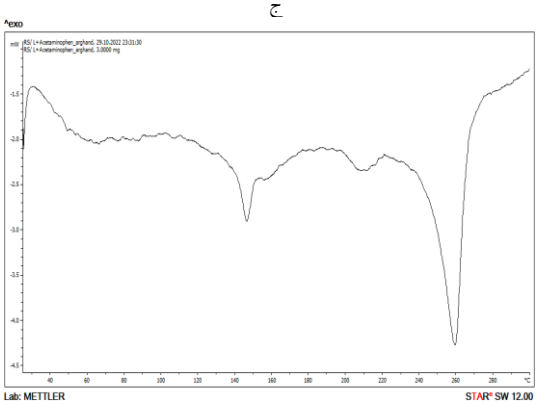
الف



ب



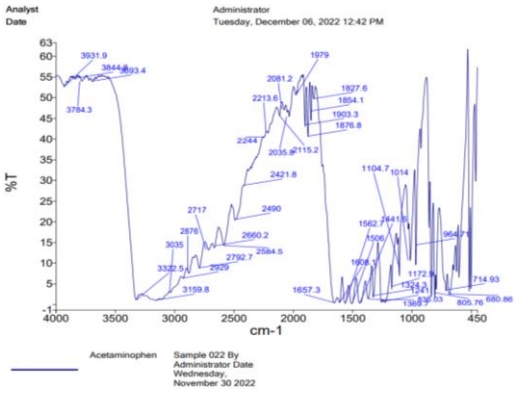
ج



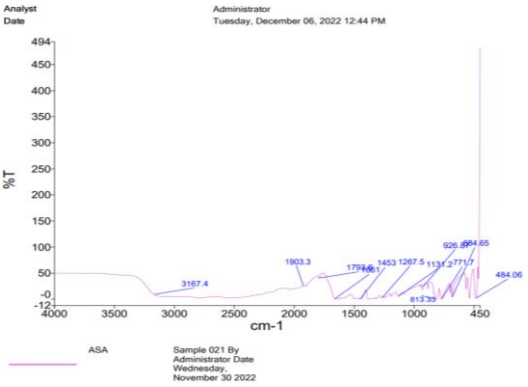
د

تصویر شماره ۳: ترموگرام DSC مربوط به الف) پودر استامینوفن ب) پودر مزالازین ج) فرمولاسیون F2 روکش شده با استامینوفن د) فرمولاسیون F4 روکش شده با استامینوفن

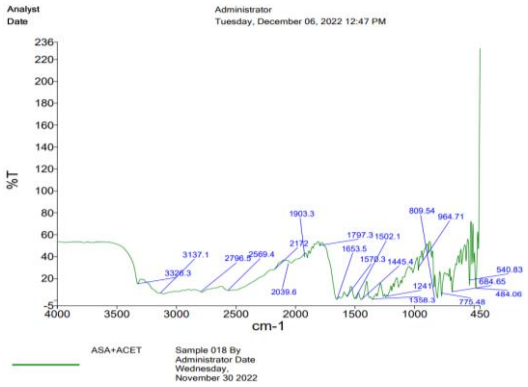
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]



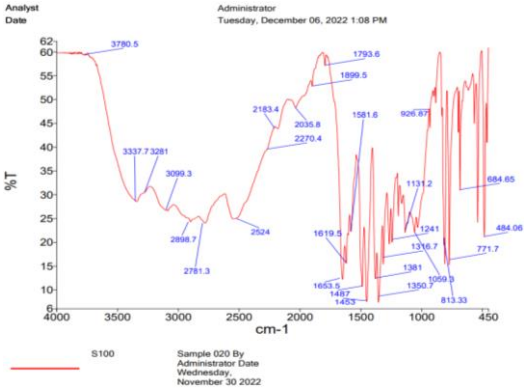
طیف FTIR مربوط به استامینوفن



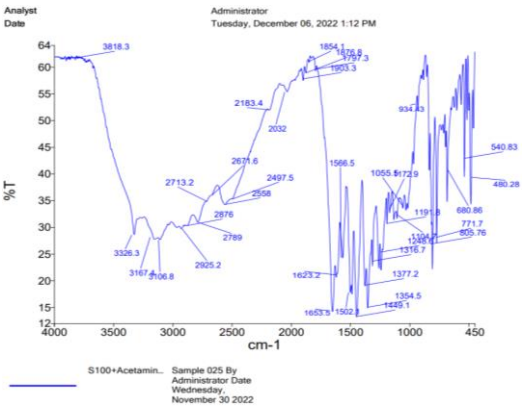
طیف FTIR نمونه ۵-آمینوسالیسیلیک اسید



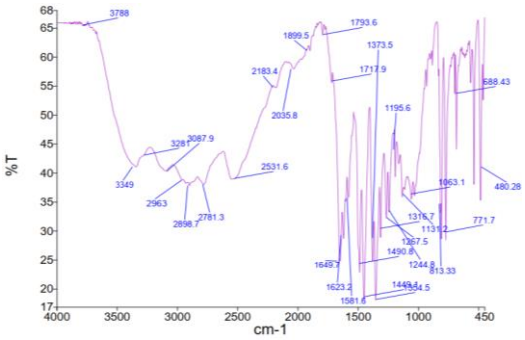
طیف نمونه حاوی مقادیر یکسان از استامینوفن و ۵- آمینوسالیسیلیک اسید



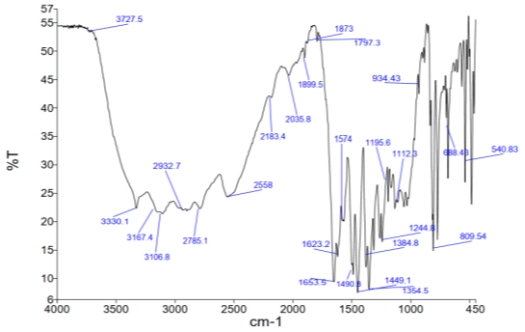
طیف FTIR پلت مزالازین روکش شده با اودراژیت S100



طیف FTIR پلت مزالازین روکش شده با اودراژیت S100 و استامینوفن



طیف FTIR پلت مزالازین روکش شده با اودراژیت RS40% و L60%



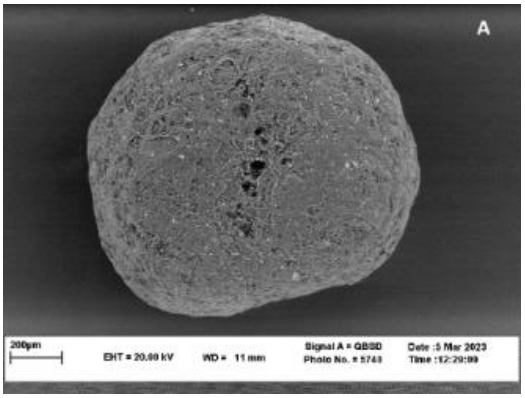
طیف FTIR پلت مزالازین روکش شده با اودراژیت RS40% و L60% و استامینوفن

تصویر شماره ۴: طیف FTIR نمونه های مختلف

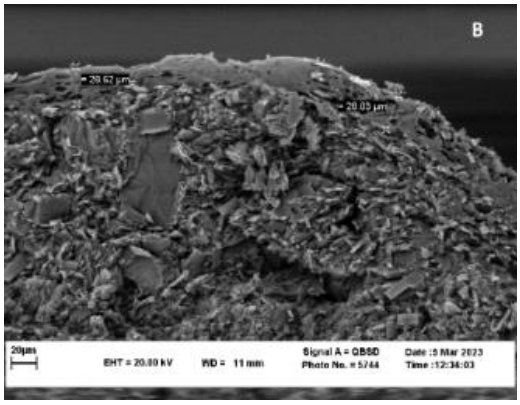
نتایج تست آنالیز تصویری پلت‌ها با میکروسکوپ الکترونی (SEM)

طبق تصاویر SEM پلت‌های مزالازین ظاهر تقریباً کروی وسطح صاف دارند. افزایش ضخامت روکش دربخش(ج) تصویر شماره ۵ بیانگر قرارگرفتن استامینوفن بر روی سطح پلت‌ها می‌باشد. هم‌چنین پلات‌های روکش شده با استامینوفن(بخش(د)و(هـ)) ظاهر تقریباًکروی وسطح صافی دارند که با روکش یکنواختی از پلیمر روکش شده‌اند.

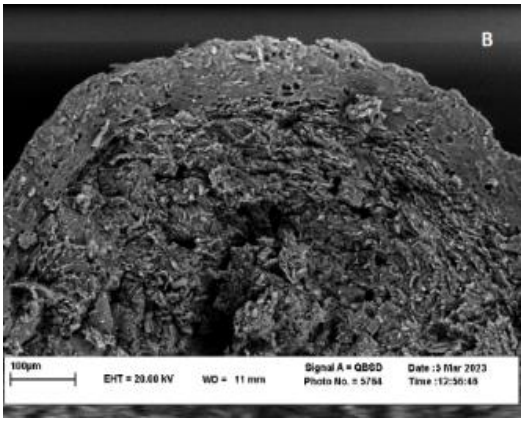
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]



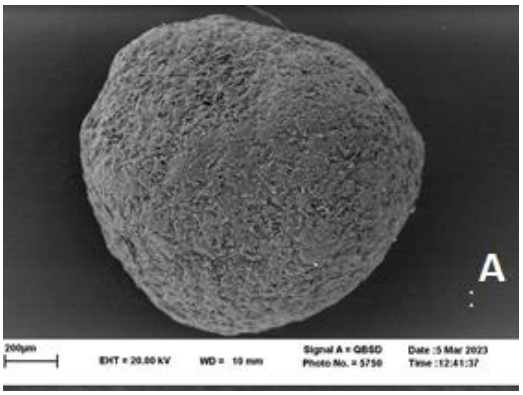
الف



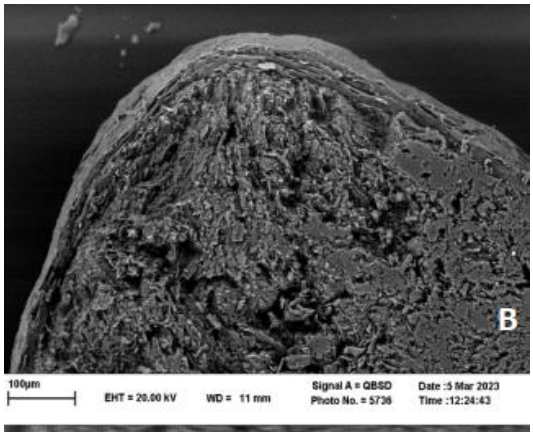
ب



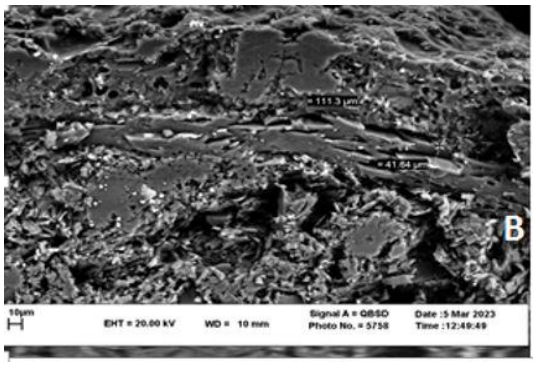
ج



د



هـ



و

تصویر شماره ۵: تصویر SEM (الف) فرمولاسیون F2 با بزرگ نمایی ۲۰۰ (ب) سطح مقطع فرمولاسیون F2 با بزرگ نمایی ۱۰۰۰ (ج) سطح مقطع فرمولاسیون F2 روکش شده با استامینوفن با بزرگ نمایی ۱۰۰۰ (د) فرمولاسیون F4 با بزرگ نمایی ۲۰۰ (هـ) سطح مقطع فرمولاسیون F4 با بزرگ نمایی ۵۰۰ (و) سطح مقطع فرمولاسیون F4 روکش شده با استامیوفن با بزرگ نمایی ۵۰۰

بحث

بیماری التهابی روده (IBD) گروهی از بیماری‌های التهابی مزمن است که شامل دو زیرمجموعه بیماری کرون و کولیت اولسراتیو می‌باشد(۳۳،۳۲). هم‌چنین بسیاری از بیماران مبتلا به IBD درگیر آرتریت می‌شوند(۳۴).

مزالازین در بیماری التهابی روده به‌عنوان خط اول درمان استفاده می‌شود(۳۵). یک سیستم دارو رسانی بهینه برای کنترل آزادسازی دارو، می‌تواند دارورسانی پایداری را در روده بزرگ فراهم کند(۳۶). فرمولاسیون‌های خوراکی معمول مزالازین با توجه به نیاز به دوزهای متعدد قابلیت پذیرش کم‌تری برای بیماران دارند(۳۷). درمقاله‌ای پلت‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

روکش شده برای دارورسانی به کولون بررسی شدند. نتایج این مطالعه مزایای پلت‌ها را نظیر تبدیل شدن به تعدادی زیر واحد مستقل بعد مصرف، تاثیرپذیری کم‌تر از شرایط فیزیولوژیک و آزادسازی کامل دارو را نشان داد(۳۸). در مقاله‌ای دیگر نیز اثر بخشی مناسبی از پلت‌های مزالازین نشان داده شد(۳۹). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که استامینوفن اغلب در آرتریت مؤثر بوده و می‌تواند به‌عنوان درمان اولیه استفاده شود(۴۰).

در مطالعه حاضر به منظور دارورسانی همزمان مزالازین به ناحیه کولون و استامینوفن به معده در یک شکل دارویی، از پلیمرهای وابسته به زمان (اودراژیت RS) و pH (اودراژیت S و L) استفاده شد.

از جمله اودراژیت‌های وابسته به pH اودراژیت L می‌باشد که در pH بیش‌تر از ۶ حل می‌شود و می‌تواند به تنهایی یا در ترکیب با سایر انواع اودراژیت در سیستم‌های وابسته به pH مورد استفاده قرار گیرد. از جمله اودراژیت‌های وابسته به زمان اودراژیت RS است. آزادسازی دارو از اشکال دارویی فرموله شده با اودراژیت RS مستقل از pH و به یونیزاسیون گروه‌های آمونیوم چهار ظرفیتی مرتبط است(۴۱،۴۲).

مطابق مطالعه Palugan و همکاران روکش دادن دارو روی سطح پلت با ایجاد مساحت سطحی بیش‌تر و افزایش سرعت انحلال سبب اثربخشی سریع‌تر و افزایش فراهمی زیستی داروی روکش شده می‌شود(۳۸). با توجه به این که اثر بخشی سریع دارو در کاهش درد مطلوب خواهد بود، در این مطالعه داروی استامینوفن بر روی پلت‌های روکش شده مزالازین بارگیری شد.

پلت‌های روکش شده با فرمولاسیون روکشی حاوی ۴۰ درصد اودراژیت RS و ۶۰ درصد اودراژیت L، و پلت‌های روکش شده با فرمولاسیون حاوی ۱۰۰ درصد اودراژیت S، توانایی بیش‌تری در دارورسانی به ناحیه کولون دارند. هر چند رهش دارو از سیستم‌های حاوی روکش تلفیقی یکنواخت‌تر از سیستم‌های وابسته به pH بود. نتایج تست انحلال پیوسته فرمولاسیون‌های نهایی نشان می‌دهد که این فرمولاسیون‌ها توانایی آزادسازی کل استامینوفن بارگذاری شده در فرمولاسیون را در معده طی ۲ ساعت دارند درحالی که از محتوای مزالازین خود در این مدت محافظت می‌کنند و بخش عظیمی از داروی مزالازین را به ناحیه کولون خواهند رساند. بنابراین به نظر می‌رسد این فرمولاسیون‌ها می‌توانند دو دارو را به‌طور هم‌زمان به بخش‌های مختلف دستگاه گوارش برسانند.

References

1. Singh N, Bernstein CNJUEgj. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. United European Gastroenterol J 2022; 10(10): 1047-1053. PMID: 36262056.
2. Lee M, Chang EBJG. Inflammatory bowel diseases (IBD) and the microbiome searching the crime scene for clues Gastroenterology 2021; 160(2): 524-537. PMID: 33253681.
3. Bruner LP, White AM, Proksell S. Inflammatory bowel disease. Primary Care: Clinics in Office Practice 2023; 50(3): 411-427.
4. Veloso PM, Machado R, Nobre CJEJo P, Biopharmaceutics. Mesalazine and inflammatory bowel disease–From well-established therapies to progress beyond the state of the art. Eur J Pharm Biopharm 2021; 167: 89-103. PMID: 34329709.
5. Junior AG, de Araújo JTC, Duarte JL, Silvestre ALP, Di Filippo LD, Chorilli MJCMC. polymeric systems for colon-specific Mesalazine delivery in the intestinal bowel diseases management. Curr Med Chem 2023; 30(12): 1351-1367. PMID: 35796458.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

6. Sardo HS, Saremnejad F, Bagheri S, Akhgari A, Garekani HA, Sadeghi FJIJoP. A review on 5-aminosalicylic acid colon-targeted oral drug delivery systems. Int J Pharm 2019; 558: 367-379. PMID: 30664993.
7. Annese VJSjom, sciences m. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. Saudi J Med Med Sci 2019; 7(2): 66-73. PMID: 31080385.
8. Greuter T, Vavricka SRJErog, hepatology. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease- epidemiology, genetics, and pathogenesis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 13(4): 307-317. PMID: 30791773.
9. Frane N, Stapleton E, Iturriaga C, Ganz M, Rasquinha V, Duarte RJJocr. Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study. J Cannabis Res 2022; 4(1): 47. PMID: 35999581.
10. Naeem M, Awan UA, Subhan F, Cao J, Hlaing SP, Lee J, et al. Advances in colon-targeted nano-drug delivery systems: challenges and solutions. Arch Pharm Res 2020; 43(1): 153-169. PMID: 31989477.
11. Teruel AH, Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M, Merino V, Marcos MD, Sancenon F, et al. new insights of oral colonic drug delivery systems for inflammatory bowel disease therapy. Int J Mol Sci 2020; 21(18): 6502. PMID: 32899548.
12. Arjun S, Kulhari U, Padakanti AP, Sahu BD, Chella NJJoDT. Colon-targeted delivery of niclosamide from solid dispersion employing a pH-dependent polymer via hotmelt extrusion for the treatment of ulcerative colitis in mice. J Drug Target 2024; 32(2): 186-199. PMID: 38133596.
13. Sardou HS, Akhgari A, Mohammadpour AH, Namdar AB, Kamali H, Jafarian AH, et al. Optimization study of combined enteric and time-dependent polymethacrylates as a coating for colon targeted delivery of 5-ASA pellets in rats with ulcerative colitis. Eur J Pharm Sci 2022; 168: 106072. PMID: 34774715.
14. Vani GS, Kiranmai C, Latha BH, Padmalatha KJAJoP, Technology. A review on osmotic drug delivery system. Journal of Pharmacy and Technology 2023; 13(1): 70-76.
15. Hanmantrao M, Chaterjee S, Kumar R, Vishwas S, Harish V, Porwal O, et al. Development of guar gum-pectin-based colon targeted solid self-nanoemulsifying drug delivery system of xanthohumol. Pharmaceutics 2022; 14(11): 2384. PMID: 36365203.
16. Nie X, Wang B, Hu R, Lu W, Chen J, Liu S, et al. Development and evaluation of controlled and simultaneous release of compound Danshen based on a novel colon-specific osmotic pump capsule. AAPS Pharm Sci Tech 2020; 21(2): 38. PMID: 31897797.
17. Kamguyan K, Kjeldsen RB, Moghaddam SZ, Nielsen MR, Thormann E, Zór K, et al. Bioadhesive tannic-acid-functionalized zein coating achieves engineered colonic delivery of ibd therapeutics via reservoir microdevices. 2022; 14(11): 2536. PMID: 36432727.
18. Kotla NG, Singh R, Baby BV, Rasala S, Rasool J, Hynes SO, et al. Inflammation-specific targeted carriers for local drug delivery to inflammatory bowel disease. Biomaterials 2022; 281: 121364. PMID: 35066288.
19. Zhao X-b, Ha W, Gao K, Shi Y-pJAC. Precisely traceable drug delivery of azoreductase-responsive prodrug for colon targeting via multimodal imaging. Anal Chem 2020; 92(13): 9039-9047. PMID: 32501673.
20. Kumar S, Sharma B, Bhardwaj TR, Singh RKJA-CAiMC. Design, synthesis and studies on novel polymeric prodrugs of erlotinib for colon drug delivery. Anticancer Agents Med Chem 2021; 21(3): 383-392. PMID: 32781967.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

21. Bukhovets AV, Fotaki N, Khutoryanskiy VV, Moustafine RIJP. Interpolymer complexes of Eudragit® copolymers as novel carriers for colon-specific drug delivery. Polymers (Basel) 2020; 12(7): 1459. PMID: 32629765.
22. Kállai-Szabó N, Lengyel M, Farkas D, Barna ÁT, Fleck C, Basa B, et al. Review on Starter Pellets: Inert and Functional Cores. Pharmaceutics 2022; 14(6): 1299. PMID: 35745872.
23. Desai N, Momin MJDD, Research T. Colon targeted bioadhesive pellets of curcumin and cyclosporine for improved management of inflammatory bowel disease. Drug Deliv Transl Res 2020; 10: 1288-1301. PMID: 32277353.
24. Jasra K, Singh A, Painuly N, Singh Kjn. Colon Targeted Drug Delivery System: A Systemic Review. Neuroquantology 2022; 20(12): 84-94.
25. Tian J, Xu R, Wang H, Guan Y, Zhang YJMS, C E. Precise and tunable time-controlled drug release system using layer-by-layer films as erodible coatings. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2020; 116: 111244. PMID: 32806253.
26. Gazzaniga A, Moutaharrik S, Filippin I, Foppoli A, Palugan L, Maroni A, et al. Time-based formulation strategies for colon drug delivery. Pharmaceutics 2022; 14(12): 2762. PMID: 36559256.
27. De Oliveira G, Feitosa A, Loureiro K, Fernandes A, Souto E, Severino PJSPJ. Compatibility study of paracetamol, chlorpheniramine maleate and phenylephrine hydrochloride in physical mixtures. Saudi Pharm J 2017; 25(1): 99-103. PMID: 28223869.
28. Cesar AL, Abrantes FA, Farah L, Castilho RO, Cardoso V, Fernandes SO, et al. New mesalamine polymeric conjugate for controlled release: Preparation, characterization and biodistribution study. Eur J Pharm Sci 2018; 111: 57-64. PMID: 28958891.
29. Zapata F, López-Fernández A, Ortega-Ojeda F, Quintanilla G, García-Ruiz C, Montalvo GJJoce. Introducing ATR-FTIR spectroscopy through analysis of acetaminophen drugs: Practical lessons for interdisciplinary and progressive learning for undergraduate students. J Chem Educ 2021; 98(8): 2675-2686. PMID: 35281766.
30. Habiba U, Alam A, Rahman S, Shamim S, Piya Aa. IR spectra of paracetamol. Bangladesh J Sci Ind Res 2021; 56(4): 255-262.
31. Seifirad S, Karami H, Shahsavari S, Mirabasi F, Dorkoosh F. Design and characterization of mesalamine loaded nanoparticles for controlled delivery system. Nanomedicine Research Journal 2016; 1(2): 97-106.
32. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5(1): 17-30. PMID: 31648971.
33. Varshosaz J, Ahmadi F, Emami J, Tavakoli N, Minaiyan M, Mahzouni P, et al. Colon delivery of budesonide using solid dispersion in dextran for the treatment and secondary prevention of ulcerative colitis in rat. Int J Prev Med 2010; 1(2): 115-123. PMID: 21566772.
34. Chen Y, Chen L, Xing C, Deng G, Zeng F, Xie T, et al. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2020; 20(1): 192. PMID: 32552882.
35. Sehgal P, Colombel J-F, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]

ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018; 47(12): 1597-1609. PMID: 29722441.

36. Mehdi-alamdarlou S, Mozafari N, Daneshamooz S, Ashrafi H. Preparation and in vitro evaluation of controlled release granules of mesalazine for colon targeted drug delivery system. Trends in Pharmaceutical Sciences 2022; 8(1): 37-42.
37. Iacucci M, de Silva S, Ghosh S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: a trendy topic once again? Can J Gastroenterol 2010; 24(2): 127-133. PMID: 20151072.
38. Palugan L, Cerea M, Zema L, Gazzaniga A, Maroni A. Coated pellets for oral colon delivery. J Drug Deliv Technol 2015; 25: 1-15.
39. Avijeet JZ, Rajendra KS. Formulation and Characterization of Colon Targeted Mesalamine Pellets. Asian J Pharm Res 2024; 14(2): 107-113.
40. Wegman A, van der WINDT D, van Tulder M, Stalman W, de VRIES TJTJor. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. J Rheumatol 2004; 31(2): 344-354. PMID: 14760807.
41. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. Expert Rev Clin Pharmacol 2012; 5(2): 113-123. PMID: 22390554.
42. Thakral S, Thakral NK, Majumdar DKJEoodd. Eudragit®: a technology evaluation. Expert Opin Drug Deliv 2013; 10(1): 131-149. PMID: 23102011.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-09]