

Preparation and in-vitro Evaluation of Zolmitriptan Nasal SemiSolid Formulations

Dr. Mohammad Othman*
Haya Barakat**

(Received 11 / 6 / 2020. Accepted 16 / 7 / 2020)

□ ABSTRACT □

This study aims to prepare SemiSolid nasal Formulations, of Zolmitriptan "anti-migraine" to investigate their physiochemical properties and in-vitro release studies, in order to improve their Pharmacokinetics and therapeutic properties, this study has started by using a pure Zolmitriptan Ultraviolet absorption (UV Spectrophotometry), Fourier Transformation Infra Red (FTIR), Differential Scanning Calorimetry (DSC), and X-Ray Diffraction (XRD) of the drug and the excipients looking for possible interactions between them. Zolmitriptan gels, creams (Emulgel), and ointments were prepared. The experiments showed that the formulation of Zolmitriptan gels based on carbopol 940 were the best among the formulas, in terms of rapid in-vitro releases of the drug, by using an (Enhancer cell).

* Professor - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Damascus University, Damascus Syria.

** Postgraduate Student - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Damascus University, Damascus Syria. Email: havatarekbarakat@gmail.com

تحضير أشكال نصف صلبة من الزولميتريبتان للإيتاء الأنفي وتقييمها في الزجاج

د. محمد عثمان*

هيا بركات**

(تاريخ الإيداع 11 / 6 / 2020. قُبل للنشر في 16 / 7 / 2020)

□ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى تحضير أشكال نصف صلبة من الزولميتريبتان "مضاد الشقيقة" وتحديد خواصها الفيزيوكيميائية، وتقييم تحررها في الزجاج، بهدف تحسين حرائكها وخواصها العلاجية للتطبيق الأنفي. تمّ البدء بدراسة الزولميتريبتان النقي والسواغات باستخدام طيف امتصاص الأشعة فوق البنفسجية (UV Spectroscopy)، طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR)، والمسح الحراري التفاضلي (DSC)، وانعراج الأشعة السينية (XRD) للدواء والسواغات بحثاً عن تأثيرات أو تداخلات محتملة بينهم، كما تم تحضير هلاميات ومستحلبات هلامية (Emulgel) ومراهم للزولميتريبتان. أبدت التجارب أنّ صياغة الزولميتريبتان بشكل هلاميات أساس من الكاربوبول 940، كانت الأفضل بين الصيغ من حيث سرعة تحرير الدواء في الزجاج باستخدام الـ (Enhancer cell).

* أستاذ - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق - دمشق - سورية.

** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق - دمشق - سورية.

havatarekbarakat@gmail.com

مقدمة:

الشقيقة أحد أنواع الصداع إذ تتميز، بألم نابض في منطقة واحدة من الرأس. قد يكون الألم معتدل أو شديد، ويمكن أن تستمر نوبة الشقيقة ما بين 4 و72 ساعة إن تُركت دون علاج [Davies, 2018]. يُعدُّ مرض الشقيقة اضطراب مُعطل، يتميز بهجمات متقطعة، يترافق مع اضطرابات فيزيولوجية وعاطفية (مثل: الألم، أو التعب، أو الغثيان، أو الإقياء، أو زُهاب الصوت، أو زُهاب الضوء، إلخ). تُصيب الشقيقة ملايين الأفراد، وفقاً لتقديرات الجمعية الدولية للصداع (International Headache Society) (IHS) حوالي (45) مليون أمريكي. أو (11-17%) من البالغين في المجتمعات الغربية. تبلغ تكاليف الرعاية الصحية للصداع النصفي حوالي، مليار دولار سنوياً، في الولايات المتحدة [Borsook, et al, 2012].

يشعر بعض الأشخاص باضطرابات عصبية-بصرية قبل النوبة، وتسمى الأورة (الهالة)، يمكن أن تُصيب الشقيقة مختلف الأشخاص بمختلف الفئات العمرية، وتصنّف منظمة الصحة العالمية الشقيقة كصداع أساسي غير معروف الأسباب [Headache disorders, 2016, WHO].

في معظم الحالات، تتطوّر الشقيقة أثناء البلوغ، تقدّر احتمالية إصابة النساء بالشقيقة حوالي (18%) مقارنةً مع الرجال (6%)، يُعزى ارتفاع معدل الانتشار عند النساء إلى التغيّرات الهرمونية وخاصةً الاستروجين.

للصداع النصفي نوعين: الأول: الصداع النصفي مع الأورة (الهالة) الذي يتميز بأعراض عصبية بؤرية عابرة، عادة ما تسبق الصداع أو ترافقه. تشمل الأعراض: فرط نشاط، أو نقص نشاط، واكتئاب، ورغبة شديدة في أطعمة معينة، وتثاؤب متكرر، وتعب، وألم في الرقبة. النوع الثاني: الصداع النصفي بدون الأورة وهو متلازمة سريرية تتميز بالصداع مع أعراض مرافقة مثل: ألم في جانب واحد، شدّته معتدلة أو شديدة، ويترافق مع غثيان وإقياء ورهاب الصوت ورهاب الضوء [Shah & Pandey, 2017].

وتختلف مسببات الشقيقة اختلافاً كبيراً بين الأشخاص، وهناك محفّزات عديدة للمرض. بعض هذه المحفّزات:

- I. محفّزات بيئية: الضوضاء، الأضواء الساطعة، الروائح القوية مثل روائح "الدهانات والعطورات"، الحرارة والبرودة، الأماكن سيئة التهوية.
- II. محفّزات بدنية: التعب، قلة أو كثرة النوم، الإرهاق، انخفاض سكر الدم.
- III. محفّزات غذائية: الكافئين، الكحول، العطش، تناول الوجبات الغذائية بشكل غير منتظم، بعض الإضافات الغذائية مثل الأسبارتام والغلوتامات أحادية الصوديوم "MSG" (MonoSodiumGlutamate)، الشوكولا، الأجبان سيئة التخزين، الأطعمة المالحة والحمضيات.
- IV. محفّزات عاطفية: الإجهاد، الصدمة، القلق، سوء المزاج، التوتر.
- V. محفّزات هرمونية: الحيض، الحمل، انقطاع الطمث، حبوب منع الحمل، العلاج الهرموني البديل.
- VI. محفّزات طبية: مثل: موسعات الأوعية الدموية والأدوية المنومة [Fukui, et al].

الأعراض الرئيسية للشقيقة التقليدية (الصداع النصفي بدون أورة):

I. إحساس بالخفقان، صداع نابض يستمر عادةً لمدة ساعة إلى ساعتين، ألم معتدل أو شديد ويزداد عند الحركة أو النشاط البدني.

II. ألم في شق واحد من الرأس، والذي قد يؤثر على العين، ولكن يمكن أن يحدث في أي مكان في الرأس أو الرقبة.

III. حساسية للضوء، ورأو للصوت.

IV. تشوش الرؤية.

V. الغثيان، والإقياء، وفقدان الشهية. [Shah & Pandey, 2017].

من الأدوية الأكثر فعالية في الوقاية من الشقيقة هي: حاصرات بيتا مثل: بروبرانولول، والميتوبرولول، ومناهضات الكالسيوم فلوناريزين، ومضادات الاختلاج: حمض فالبرويك، وتوبرامات، وأميتريبتيلين، وأدوية التريبان [Diener, et al, 2019, 12].

تم استخدام أدوية التريبان في تدبير الشقيقة منذ حوالي 25 عاماً، وهي فئة من منبهات مستقبلات السيروتونين الانتقائية ذات فعالية عالية (5-HT_{1B/1D}), حلت إلى حد كبير مكان مشتقات مهباز الشيلم (الإرغوت) [Antonaaci, et al, 2016].

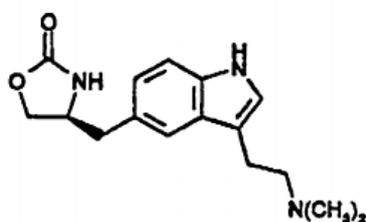
تعمل أدوية التريبان من خلال ثلاث آليات محتملة إلى:

I. تثبيط العصب ثلاثي التوائم المحيطي.

II. تضيق الأوعية القحفية.

III. تثبيط انتقال السيالة العصبية من الخلايا العصبية [Kumria, et al, 2018].

يوجد العديد من الأدوية بأساس من التريبان منذ عام 2002. ومنها سوماتريبتان، زولميتربتان، ناراتريبتان، ريزاتريبتان، ألموتريبان، فروفاتريبتان، الإيليتريبتان [Marcelo, et al, 2003]. في هذه الدراسة تم اختيار الزولميتربتان:



I. الاسم الكيميائي: 2-[[3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]methyl]-2-oxazolidinone.

II. الصيغة الجزيئية: C₁₆H₂₁N₃O₂.

III. الوزن الجزيئي: 287.36 غ.

وهو مسحوق أبيض منحل بشكل قليل في الماء (1,3) ملغ/مل 25 م°.

Pka: 9,64 ± 0,01 - 1,6 LogP [Kumria, et al, 2018]. درجة الانصهار: 136 درجة مئوية [Zomig and Zomig Rapimelt, 2016].

الامتصاص والتوزيع:

يوجد الزولميتربتان بثلاث صيغ مختلفة، أقراص عادية، أقراص متفتتة في الفم (ODT) وبخاخات أنفية (NS)، على الرغم أن الأقراص والـ(ODT) متكافئان في حرائكهما الدوائية بشكل متقارب، إلا أن هناك اختلاف بين الأقراص والبخاخات الأنفية.

حيث يستغرق زمن الوصول للتركيز الأعظمي في المصل (t_{max}) تقريباً ساعة ونصف إلى 3 ساعات للأقراص، وما بين 3 إلى 4 ساعات لصيغة البخاخ الأنفي (NS). بالإضافة إلى ذلك، فإن ظهور مستقلب للزولميتربتان فعال في المصل بعد الإعطاء الأنفي يحتاج حوالي 30 دقيقة. على الرغم من أنه يتم تجنب عملية الاستقلاب الكبدي الأول باستخدام صيغة البخاخ الأنفي، فمن المرجح أن المستقلب الفعال للزولميتربتان يساهم في الفعالية الداعمة للصيغ الأنفية كما هو الحال مع المستحضرات الفموية.

يتم تحقيق ما يقارب 75 - 80 % من C_{max} (التركيز الأعظمي في البلازما) في غضون ساعة واحدة بعد الجرعة الفموية أو الأنفية. ويتم الحفاظ على مستويات جيدة في البلازما، تدوم لمدة 6 ساعات، وتستمر بالانخفاض حتى بعد 16 ساعة.

الاستقلاب والإطراح:

إن نصف عمر الزولميتربتان الحيوي قصير، يتراوح بين (2-3 ساعات) [Kumria, et al, 2018]. يتم إطراح ثلث الجرعة كلياً، في حين أن ثلثي تصفية الزولميتربتان غير كلوية. يشار إلى أن الاستقلاب والتصفية الكبدية العالية تُقدّر بـ 520 مل/دقيقة. يتم معظم الاستقلاب بنظام سيتوكروم P450 (CYP_{1A_2})، وهناك ثلاثة مستقلبات رئيسية، أكسيد النيتروجين (N-oxide)، وحمض الأسيتيك الإندولي (indole acetic acid)، و-N-desmethyl- (zolmitriptan)، يعد حمض الأسيتيك الإندولي، وأوكسيد النيتروجين غير فعالين، بينما يكون (N-desmethyl- (zolmitriptan) فعال في دراسات أجريت على الحيوانات [Sean, et al, 2009] [Kalanuria & peterlin,] 2009].

الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics):

إن العلاج عن طريق الفم بالزولميتربتان في الصداع النصفي الحاد يؤدي بشكل عام إلى T_{max} متغير، والذي بدوره يؤخر بداية التأثير، وبالتالي يقلل من فعاليته السريعة. من المحتمل أن يكون سبب الامتصاص البطيء والمتأخر للزولميتربتان في العلاج الفموي التآين الكامل في درجة حموضة المعدة. إذ يخضع لعملية استقلاب واسعة [Kumria, et al, 2018].

التوافر الحيوي المطلق للزولميتربتان عن طريق الفم يتراوح بين (40-48%) و(42%) للصيغ الأنفية [Satish, et al, 2013]، والارتباط بالبروتينات في المصل حوالي 25%. [Sean, et al, 2009].

مضادات الاستطباب (Contra indications): المرضى الذين لديهم أمراض قلبية إقفارية، ومن لديهم أذيات دماغية وعائية، مرضى ارتفاع الضغط الشرياني الشديد، تناول ناهضات "5-HT_{1A}Agonist" خلال 24 ساعة من تناول الزولميتربتان.

الهلاميات: مستحضرات نصف صلبة مخصصة للتطبيق على الجلد أو الأغشية المخاطية التي يمكن الوصول إليها، إذ تتميز بعض الهلاميات بالمقارنة مع الأشكال نصف الصلبة الأخرى: سهولة صياغة المواد الهلامية مقارنة مع غيرها، الهلام تركيبة أنيقة غير دهنية، المواد الهلامية لديها خاصية جيدة للالتصاق في مواقع التطبيق، بعضها قابل للتدرك الحيوي وتكون متوافقة حيوياً، وقت بقاء (retention time) الهلام أعلى من الأشكال الموضعية الأخرى، لها قدرة تحمل ممتازة للظروف المحيطة [Ayesha, et al, 2016].

لكن قد تعاني الهلاميات من بعض المساوئ مثل:

- I. تأثير المواد الهلامية أبطأ نسبياً من غيرها.
- II. قد تسبب بعض المواد المضافة أو العوامل المهلمة (Gelling Agents) تهيجاً.
- III. قد يزيد محتوى الماء من احتمال الإصابة بالميكروبات أو الفطريات في الهلاميات [Ayesha, et al, 2016].

أهمية البحث وأهدافه:

- تحضير وتقييم هلامات gels (لصوقه بمخاطية الأنف) باستعمال مشاركات لسواغات مختلفة ونسب مختلفة، وإجراء جميع الاختبارات الدستورية عليها وانتخاب الصيغ الأفضل من خلال:
- I. دراسة تحرر الزولميتربتان من الأشكال الحاوية على مشاركات بلمرات مختلفة في خصائصها الفيزيوكيميائية.
 - II. دراسة تأثير نوع البلمر وتركيزه ضمن الأشكال على مرتسمات تحرر الدواء.
 - III. تطوير هلاميات لصوقه بمخاطية الأنف بهدف تحسين التوافر الحيوي، وزيادة الفعالية العلاجية.

طرائق البحث ومواده:

الأجهزة المستخدمة: جهاز اختبار الذوبان Dissolution test (Pharmatest PT-DT, Germany)، خلية فانكل Vankel cell محلية الصنع، جهاز الأمواج فوق الصوتية ultrasonic (PHYLO USH-10 D, Italy)، مراشح ميكروية 0,45 ميكرون MCE، جهاز المطياف الضوئي المرئي بالأشعة فوق البنفسجية (Spectrophotometer) (Mettler Toledo)، جهاز المسح الحراري التفاضلي DSC (U-T80 + UV/ VIS PG instruments)، جهاز مطياف الأشعة تحت الحمراء FTIR Spectroscopy (ALPHA FT-IR Spectrum) (Switzerland)، جهاز الانعراج بالأشعة السينية X-Ray diffraction (BRUKER, USA) (Phillips PW3710, USA).

المواد المستخدمة: كربوبول 940، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز (HPMC) بولوكسامير 407، شيتوزان متوسط الوزن الجزيئي، بولي إيثيلين غليكول 4000، بولي إيثيلين غليكول 400، بولي إيثيلين غليكول 200، فازلين، حمض الخل الثلجي، تري إيتانول أمين، بروبيلين غليكول، حمض الأسكوربيك (vitC)، سبان 20، توين 20، زيت دوار الشمس.

معايرة الزولميتربتان بمقياس الطيف الضوئي: أبدأ الزولميتربتان قمة امتصاص عظمى (λ_{max}) واضحة عند طول موجة 223 نانومتر (نم)، بعد إجراء المسح الطيفي ضمن المجال فوق البنفسجي بين (200-400 نم)، حيث تم تحضير سلسلة عيارية في بالونات معايرة حجم 10 مل من (0.25 - 2.5 مكغ / مل) بأخذ الحجم المناسب من المحلول الأم للدواء (تركيز 5 مكغ/مل)، وتمديدتها بالماء المقطر حتى خط العيار.

المسح الحراري التفاضلي (DSC):

تم إجراء المسح الحراري التفاضلي باستخدام جهاز من نوع METTLER.TOLEDO,OH,USA، حيث تم وزن العينات الجافة تماماً بشكل دقيق حوالي 4-5 ملغ ووضعها ضمن بوتقة خاصة مصنوعة من الألمنيوم، وتم إحكام إغلاقها جيداً بواسطة مكبس خاص، تم إجراء الاختبار مع استخدام بوتقة خاصة أخرى من الألمنيوم كشاهد وذلك بتعريض العينات إلى حرارة بمعدل متزايد 10 درجات مئوية / دقيقة، ضمن مجال للمسح يتراوح من (25-400) درجة مئوية. تم إجراء الاختبار على مسحوق المادة الفعالة النقية الزولميتربتان وللسواغات.

الصيغ المحضرة:

طريقة التحضير: تم نقع البلمرات بالماء المقطر الذي يحتوي على الزولميترينتان Zom، بدرجة حرارة المخبر (20°C)، وترتكها مدة زمنية مناسبة حسب كل صيغة محضرة، حيث تمّ تحضير الصيغ وفق الجدول (1):

الجدول (1): الصيغ المحضرة باستخدام بلمرات مختلفة

F1	Zom w/w% 0.25g/100g	Carbopol ₉₄₀ (0.7%) + Q.S (TEA)	Distilled water QS To 100g
F2	0.25/100g w/w	Carbopol ₉₄₀ (0.7%) + HPMC (1.3%) + Q.S (TEA)	QS To 100g
F3	0.25/100g w/w	Chitosan (3%) + Glacial Acetic Acid (2%)	QS To 100g
F4	0.25/100g w/w	Chitosan (3%) + (3%) Vit C	QS To 100g
F5	0.25/100g w/w	Poloxamer ₄₀₇ (18%) + (PG) (1%)	QS To 100g
F6	0.25/100g w/w	(PEG) ₄₀₀₀ (60%) + (PEG) ₂₀₀ (40%)	————
F7	0.25/100g w/w	(Emulgel) Carbopol (1%) + Q.S (TEA) Sun Flower Oil (7.5%) + Span ₂₀ (1%) + Tween ₂₀ (0.5%)	QS To 100g
F8	0.25/100g w/w	Vaseline (Q.S 100%)	————

Hydroxy ،Poly Ethylene Glycol (PEG) ،Propylene Glycol (PG) ،Triethanol Amin (TEA)
Propyl Methyl Cellulose (HPMC)

اختبارات التحرر في الزجاج:

تم اختبار التحرر في الزجاج لجميع الصيغ المدروسة من خلال خلية Enhancer cell، في 250 مل من الماء المقطر، باستخدام جهاز الانحلال (Pharmatest PT-DT7, Germany) ذو مجداف Paddle، بسرعة 50 دورة بالدقيقة (50 rpm)، ودرجة حرارة 37 ± 0.5 م. تم تعبئة الخلية بالشكل نصف الصلب ذو التركيز 2.5 ملغ/مل من الزولميترينتان مع السواغات في مختلف الصيغ المدروسة، وتحديد كمية الدواء المتحررة خلال الزمن، بسحب عينات حجمها (5 مل) عند فواصل زمنية (5، 15، 30، 60، 120، 240 دقيقة) للصيغ F1 ← F8، وتم تعويض الحجم المسحوب بكميات مساوية من وسط الذوبان، وتمت دراسة الانتشار باستخدام أغشية أسيتات السيليلوز ($\mu 0.45m$)، المبلة بالوسط قبل التجربة، وكانت مساحة سطح الانتشار (5.3 سم²)، تم حساب الكمية المتحررة

بقياس طيف الامتصاص الضوئي عند طول موجة 223 نانومتر ثم تكرار التجربة ثلاث مرات. وقد أجريت التجارب من خلال الهلاميات المحمّلة بالزولميترينتان.

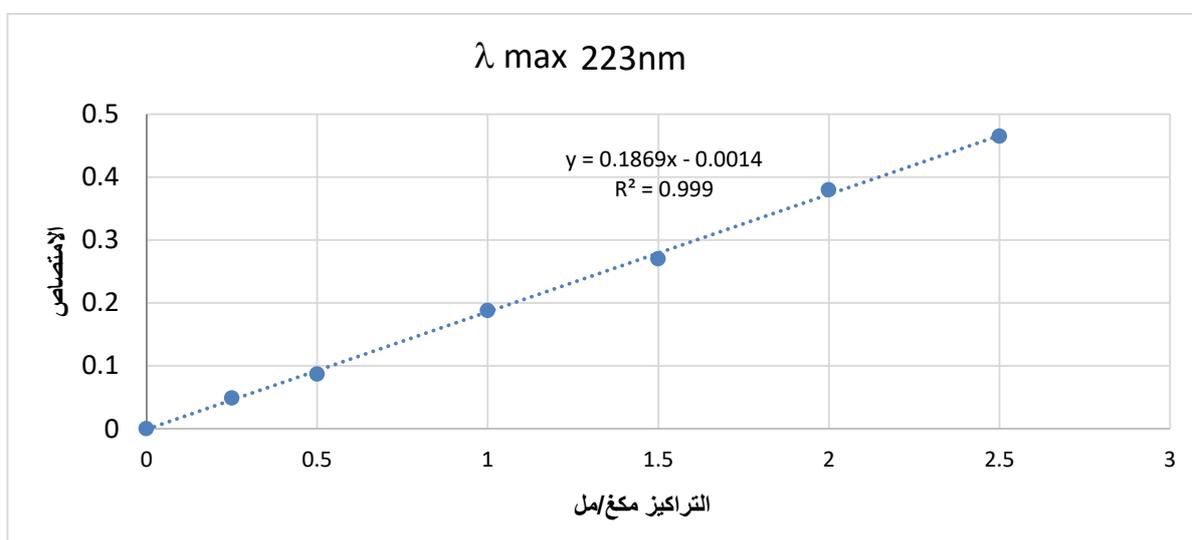
كان وسط التحرر: ماء مقطر.

الدراسة الإحصائية:

تم استخدام برنامج (Microsoft Office Excel, 2007) في استخراج النتائج الإحصائية. تم استخدام برنامج SPSS النسخة 23 لدراسة الفروق بين الصيغ المدروسة حسب الزمن بإجراء اختبار تحليل التباين ANOVA.

النتائج والمناقشة:

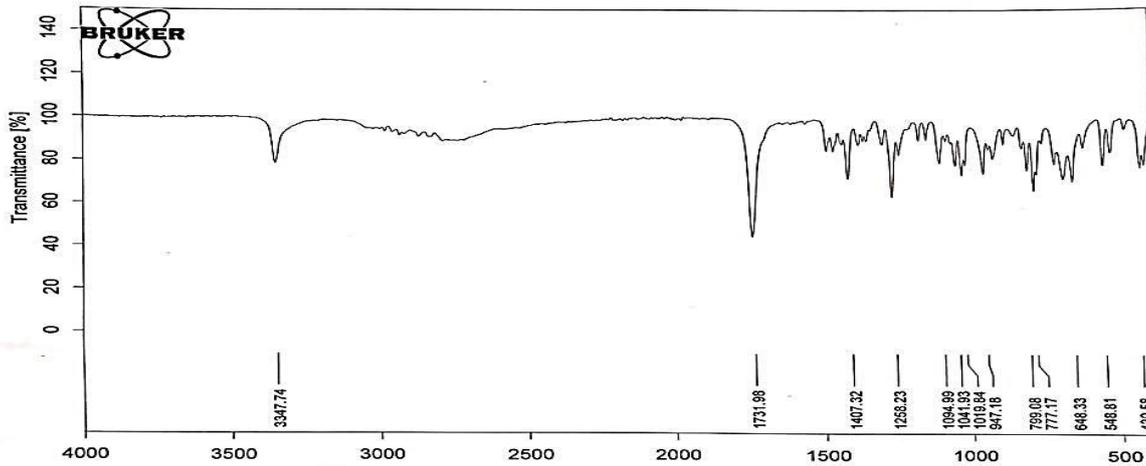
وقد تبين بعد قياس امتصاصات السلسلة العيارية بالأشعة فوق البنفسجية وجود علاقة خطية بمعامل ارتباط $(R^2 = 0.999)$ كما في الشكل: (1).



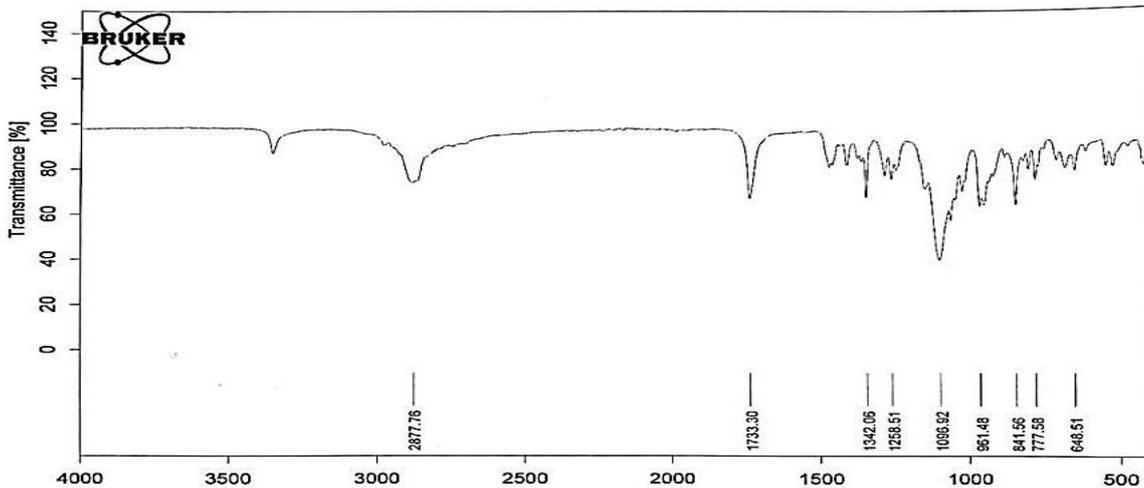
الشكل (1): منحنى معايرة الزولميترينتان بقياس الطيف الضوئي عند طول الموجة λ max: 223nm في الماء المقطر

نتائج المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء FTIR Spectrum:

تم تسجيل أطياف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) للزولميترينتان والسواغات المدروسة النقية، وللمزائج الفيزيائية (دواء إسواغ).



الشكل (2): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الزولميتربتان النقية Zom أهم القمم:

IR (neat, cm^{-1}) V: 3348, 1732, 1407, 1258, 1094, 1041, 1019, 947, 799, 777, 648, 548, 430

الشكل (3): طيف الامتصاص بالأشعة تحت الحمراء لمادة الزولميتربتان والبولوكسامير 407 بنسب (1:1 دواء:سواغ) Poloxamer 407 + zom

IR (neat, cm^{-1}) V: 2878, 1733, 1342, 1258, 1096, 961, 841, 777, 648 أهم القمم:

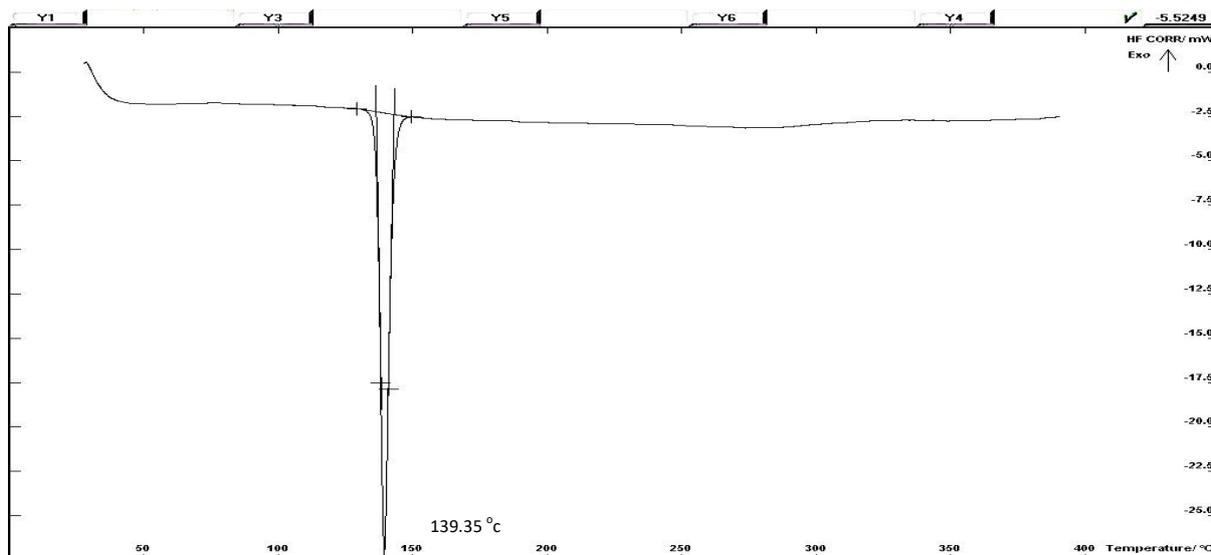
وذلك لدراسة إمكانية حدوث تداخلات بين الزولميتربتان والسواغات المستخدمة في تركيب الصيغ المحضرة، ويوضح الجدول (2) أهم المجموعات الوظيفية الموجودة في صيغة الزولميتربتان وطيف امتصاصها للأشعة تحت الحمراء:

الجدول (2): أهم المجموعات الوظيفية الموجودة في صيغة مادة الزولميتربتان

Assignment	Wavenumber (cm^{-1})
N-H Stretching band of secondary and tertiary amine	3348
C= O stretching vibration OF OCO NHR	1732
C = C stretching	1407
C- O stretching of Ester	1258

.[Sandeep, et al, 2017]

تبدى مجموعة الكربونيل C=O قمة اهتزاز عند 1732 cm^{-1} [Mandlik, ET AL, 2013].
 لم يلاحظ انزياح في حزم الامتصاص للزولميترينتان في المزيج الفيزيائي مع الـ PEG₄₀₀₀ للمجموعات C=O (1732) و N-H (3348) بالمقارنة مع الزولميترينتان النقي.
 طيف المزيج الفيزيائي للزولميترينتان+بولوكسامير₄₀₇: كذلك لم يلاحظ انزياح في حزم الكربونيل (1733) ولا الأمين (3348) للزولميترينتان في المزيج الفيزيائي لهما.
 في المزيج الفيزيائي للزولميترينتان والكاربوبول₉₄₀: تم الحصول على قمم عريضة ذروتها عن (1701) ونقص الامتصاص للزولميترينتان عند (3348). لم تتزاح قمم الكاربوبول بشكل كبير في المزيج الفيزيائي؛ أصبحت (2945) بدلاً من (2940) وبقيت قمة الكاربونيل عند (1701).
 المزيج الفيزيائي للزولميترينتان والشيتوزان: لم تتأثر قمم امتصاص الكربونيل والأمين للزولميترينتان بعد مزجها مع الشيتوزان، إذ بقيت حزم الامتصاص في المزيج عند (1732) و (3348) بالترتيب.
 المزيج الفيزيائي بين للزولميترينتان والفازلين: لقد انخفضت شدة حزم امتصاص مختلف المجموعات الوظيفية للزولميترينتان، ولم تتزاح القمم التي تعزى إلى الفازلين مما قد يشير إلى عدم حدوث تأثير بين للزولميترينتان والفازلين وكذلك غيره من السواغات.
 لم يلاحظ انزياح كبير في عصابات الامتصاص لمجموعات C=O للكربامات الحلقية وكذلك N-H أمين للمزائج الفيزيائية مع PEG₄₀₀₀ والـ Poloxamer₄₀₇ ويمكن أن يعزى ذلك للأوزان الجزيئية العالية نسبياً للبلمرات، ومحدودية تشكيل روابط هيدروجينية على أطراف السلاسل البلمرية نتيجة الإعاقات الفراغية.
 كذلك ونتيجة الوزن الجزيئي العالي والإعاقة الفراغية لبلمر الكاربوبول₉₄₀ يبقى تشكيل روابط هيدروجينية مع الزولميترينتان محدود.
 والتأثر بين الزولميترينتان والشيتوزان عالي الوزن الجزيئي بقي محدوداً بالحالة الصلبة، نتيجة الاختلاف بالوزن الجزيئي بين الزولميترينتان والبلمر، مما يقلل من التأثير بسبب الإعاق الفراغية للبلمر مع العلم أن البلمر هو عديد الغلوكوز أمين.



الشكل (4): مخطط الـ DSC لمادة الزولميترينتان النقية

إنَّ المسح الحراري التفاضلي لمادة الزولميتربيتان أظهر قمة حادة ماصة للحرارة عند 139.35 م° تتوافق مع انصهار الدواء، مما يؤكد هوية المادة ونقاوتها.

إنَّ المسح الحراري التفاضلي لمادة الزولميتربيتان مع السواغات يُبدي التوافق بين المادة الدوائية والسواغات المستخدمة [Sandeep, et al, 2017].

تفسير نتائج المسح الحراري التفاضلي (DSC):

PEG₄₀₀₀ له قمة حادة ذروتها (62 م°) تتوافق مع انصهار الPEG₄₀₀₀ وبنيته النصف بلورية. في مزيج الزولميتربيتان والPEG₄₀₀₀، انزاحت قمة الزولميتربيتان لتصبح الذروة عند (138.1 م°) مع ازدياد عرضها، كما تم الحصول على قمة أعرض للPEG₄₀₀₀ وارتفعت ذروتها لتصبح (63 م°) مما يدل على تشكيل مزيج أصهري Eutectic Mixture بينهما.

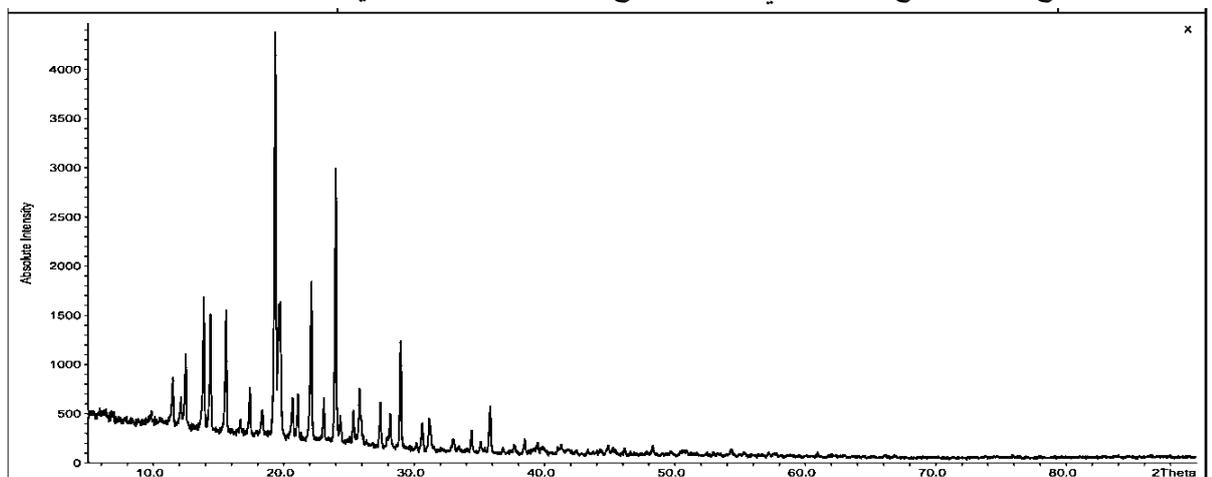
الكاربوبول940 النقي أظهر قمم عريضة ماصة للحرارة ذراها (69.2 م°، 99.3 م°، 249 م°). بينما المزيج الفيزيائي للزولميتربيتان والكاربوبول أظهر قمم عريضة (86.6 م°، 244 م°)، وقمة عريضة للزولميتربيتان ذروتها (138.9 م°) مع ملاحظة انزياح صغير بالمقارنة مع الزولميتربيتان النقي مما قد يعزى لتأثر قليل بين الزولميتربيتان والكاربوبول940.

البولوكسامير407 انزاحت القمة من (56.9 م°)، قمة انصهار (ماصة للحرارة) تتوافق مع انصهار البولوكسامير إلى (56 م°)، والزولميتربيتان من (139.5 م°) إلى (138.7 م°) مما قد يعزى إلى تأثير قليل بين الزولميتربيتان والبولوكسامير407.

في المزيج مع الشيتوزان، انزاحت قمة الزولميتربيتان بشكل قليل، لتصبح (138.7 م°)، وقد تعزى إلى حدوث تأثير بينه وبين الشيتوزان وحافظ الشيتوزان على قممه العريضة.

المخطط الحراري للفازلين أبدى قمم عريضة ذراها عند (45.1 م°) تعزى لانصهار الفازلين. وقد لوحظ قمم عريضة للفازلين مع الزولميتربيتان، بالإضافة إلى انزياح القمة الحادة للزولميتربيتان، حيث انزاحت إلى (137.8 م°)، مما قد يعزى إلى تأثير بين الزولميتربيتان والفازلين.

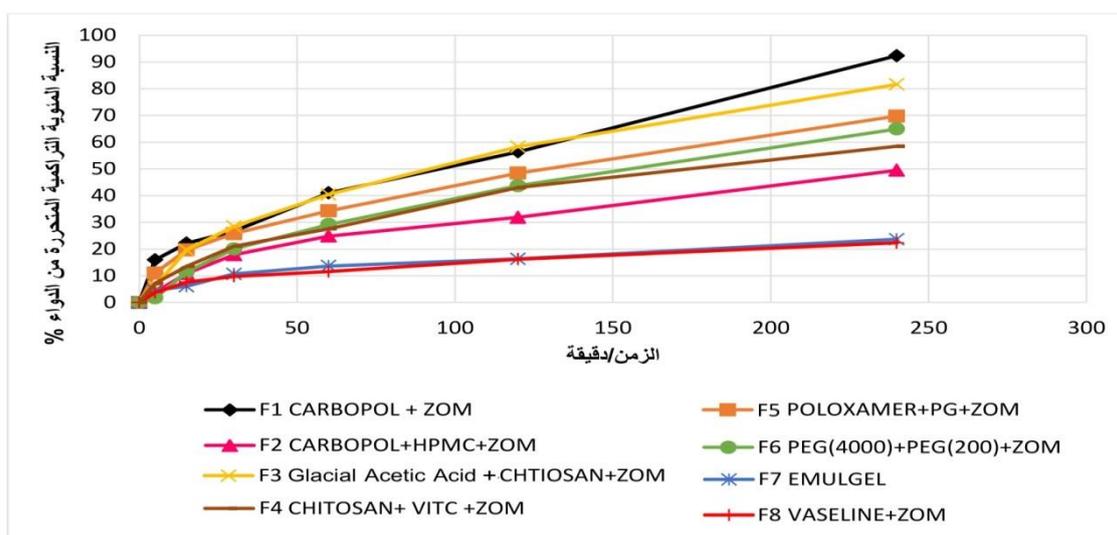
انعراج الأشعة السينية **X-Ray diffraction**: تستخدم هذه التقنية لدراسة حالة المادة البلورية ونقاوتها ولدراسة التأثير بين الدواء والسواغ، حيث يوضح الشكل التالي مخطط انعراج الأشعة السينية للزولميتربيتان:



الشكل (5): مخطط انعراج الأشعة السينية للزولميتربيتان

وأظهر الدواء النقي العديد من القمم الحادة المميزة، التي تشير إلى الطبيعة البلورية للزولميتريبتان عند الزوايا (20) بالدرجات: (11.50, 12.48, 12.46, 13.88, 14.38, 15.58, 16.68, 17.40, 18.36, 19.34, 20.68, 21.10, 22.12, 23.98, 24.00, 25.80, 26.00, 27.42, 28.96, 29.00, 29.02, 30.64, 31.16, 32.98, 33.02, 34.40, 35.84, 36.82, 37.68, 38.48, 39.38, 40.02, .

نتائج التحرر في الزجاج لهلاميات الزولميتريبتان:



الشكل (6): النسبة المئوية المتحررة للزولميتريبتان من مختلف الصيغ المدروسة

يُظهر الشكل (6) ومخططات التحرر للزولميتريبتان من خلايا الانتشار أن الصيغة F₁ كانت الأسرع تحريراً للدواء وكذلك الصيغة F₃ حيث كان مرتسما التحرر متقاربين لكلا الصيغتين. عندما تم إضافة الـ HPMC إلى التاربيبول 940 في الصيغة F₂ زادت اللزوجة وانخفض معدل التحرر بشكل ملحوظ بالمقارنة مع F₁، حيث أن اللزوجة تقل وتؤدي إلى صعوبة عملية انتشار الدواء. كذلك انخفض معدل التحرر للدواء من هلاميات الشيتوزان عند تغيير الحمض من حمض الخل (F₃) الضروري لإنتاج وانحلال البلمر، وقد تم استخدام vitc عوضاً عنه في الصيغة F₄، فزادت اللزوجة وانخفض معدل التحرر. فيما يتعلق بالصيغة F₅ كأساس من البولوكسامير 407 مع البروبيلين غليكول، والصيغة F₆ كأساس من البولي إيثيلين غليكول فقد كانت ذات مرتسما تحرر متقاربة نظراً لتقارب الصيغ الكيميائية بين البولوكسامير والبولي إيثيلين غليكول، وكذلك وجود البروبيلين غليكول في F₅ يحسن ويساعد على تحرر الدواء، وذلك أن البولوكسامير 407 حساس للحرارة، يتهلم مع رفع درجة الحرارة. بينما الصيغ F₇ المستحلب المتهلم (Emulgel) وصيغة الفازلين F₈ كانت معدلات التحرر للزولميتريبتان هي الأبطأ، وقد يعزى ذلك إلى احتواء هذه الصيغ على مركبات كارهة للماء، ونظراً لأن للزولميتريبتان (Log p: 1.6)، قد يشير إلى توزيع المادة بين الوسط العضوي والمائي، وبشكل أكبر ضمن العضوي. نظراً لصعوبة انتشار وسط الذوبان لحل المادة ضمن الفازلين وبسبب اللزوجة للوسط المستمر في المستحلب الهلامي فقد تأخر تحرر الزولميتريبتان.

نتائج الدراسة الإحصائية:

الجدول (3) المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية وبعض الخصائص الإحصائية للصبغ المدروسة

الصبغة	Qave%± S.D	Median	Range	Min	Max
F1	42± 28.57	33.5	77	15	92
F2	22.33 ± 16.39	20.5	46	3	49
F3	38.5 ± 27.57	34	76	5	81
F4	28.16 ± 19.18	24	51	7	58
F5	34.33 ± 21.23	29.5	58	11	69
F6	28.11 ± 22.66	24.5	62.3	1.7	64
F7	12 ± 6.95	11.5	19	4	23
F8	11.67 ± 6.68	11	19	3	22

جميع قيم F المحسوبة أكبر من قيم F الجدولية البالغة 2.657 فالفرق دال إحصائياً، ويؤكد ذلك قيمة P-value وهي جميعها أصغر من مستوى الدلالة 0.05 توجد فروق بين الصبغ المدروسة حسب الزمن.

الجدول (4): دلالة الفروق بين الصبغ المدروسة حسب الزمن بإجراء اختبار تحليل التباين ANOVA

Source of Variation	SS	Df	MS	F	P-value	
مصدر التباين	مجموع التباينات	درجات الحرية	متوسط التباينات	المحسوبة	مستوى الدلالة	
5 دقائق	Between Groups	444.386	7	63.484	29.238	.000
	Within Groups	34.740	16	2.171		
	Total	479.126	23			
15 دقيقة	Between Groups	749.625	7	107.089	21.967	.000
	Within Groups	78.000	16	4.875		
	Total	827.625	23			
30 دقيقة	Between Groups	1062.000	7	151.714	18.964	.000
	Within Groups	128.000	16	8.000		
	Total	1190.000	23			
60 دقيقة	Between Groups	2710.500	7	387.214	44.253	.000
	Within Groups	140.000	16	8.750		
	Total	2850.500	23			
120 دقيقة	Between Groups	6515.625	7	930.804	169.237	.000
	Within Groups	88.000	16	5.500		
	Total	6603.625	23			
240 دقيقة	Between Groups	13318.500	7	1902.643	195.143	.000
	Within Groups	156.000	16	9.750		

	Total	13474.500	23			
--	-------	-----------	----	--	--	--

يظهر الجدول السابق أنّ الفروق في قيم Q% دالة إحصائياً لأن قيم (p-value) البالغة 0.000 أصغر من 0.05 و0.01 مستويات الدلالة المعتمدة في مثل هذه الاختبارات. هذا يعني أنّ الزمن متغير هام في التحرر، ويختلف من صيغة لأخرى. ولمعرفة أقل فرق دال بين كل صيغة والأخرى تم إجراء اختبار شيفيه (Scheffe) وكانت النتائج كالآتي بتفسير الفروق عند الزمن 5 دقائق يلاحظ:

F1 تختلف بدلالة إحصائية عن جميع الصيغ الأخرى باستثناء F5 فهي غير دالة، والدلالة هنا لصالح F1
 F5 دالة مع جميع الصيغ باستثناء F1 وF4 فهي غير دالة.
 F2 وF3 وF7 دالة مع F1 وF5 فقط، وغير دالة مع الصيغ الأخرى.
 F6 دالة مع F1 وF5 وF4 وغير دالة مع الصيغ الأخرى.
 F8 دالة مع F1 وF5 وغير دالة مع الصيغ الأخرى.
 F4 دالة مع F1 وF6 وغير دالة مع الصيغ الأخرى.
 يمكن تنظيم جدول لكل زمن كالآتي:

الجدول (5): دلالة الفروق الإحصائية بين كل صيغة الأخرى

5 دقائق	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
F1		دال	دال	دال		دال	دال	دال
F2	دال				دال			
F3	دال				دال			
F4	دال					دال		
F5		دال	دال			دال	دال	دال
F6	دال			دال	دال			
F7	دال				دال			
F8	دال				دال			

إن الأشكال والصيغ المحضرة للزولميترينتان قد تميزت بخواص فيزيوكيميائية مناسبة للزولميترينتان، وكانت مقبولة شكلاً ولزوجة ومن ناحية خواصها الحسية (Organoleptic)، ومجهداً. لقد حررت الصيغ الزولميترينتان منها بشكل سريع مثل F1 و F3، وصيغ حررت بشكل بطيء ومديد مثل الصيغة F7 و F8، وقد تم دراسة مختلف الخواص للدواء والسواغات سعياً لفهم أعمق ولتوجيه وتسهيل تطبيق الدواء أنفياً أو قد يشكل بداية لدراسات وتطبيقات مختلفة لهذا الدواء.

الاستنتاجات والتوصيات:

- الهلامات المحضرة في البحث لها صفات فيزيائية جيدة وتحرر جيد.

- أظهرت الدراسة الإحصائية أنّ الزمن متغير هام في التحرر، ويختلف من صيغة لأخرى.
- التحرر من خلال هلامات محضرة باستخدام عوامل مهلمة مختلفة تعتمد على طبيعة وتركيز البلمر المستخدم، أي أنّ اختبار البلمر المناسب لتحضير الهلامة له دور كبير في الحصول على نمط تحرر دوائي معين.
- أبدت الصيغة F1 أعلى قيمة للتحرر مقارنة بالصيغ المدروسة الأخرى.
- يُمكن استخدام هذه الهلامات كهلامات أنفية أو أنظمة إيتاء دواء جلدي أو غير ذلك بعد التحقّق من اختبارات الثبات.

References:

1. Antonaci, F. et al. Recent advances in migraine therapy, Springerplus. 2016; 5: 637.
2. Ayesha, Syeda; Nabi, Ahmed un; Sheraz, Muhammad Ali; Ahmed, Sofia; Mustaan, Nafeesa; Ahmad, Iqbal. Pharmaceutical Gels: A Review, RADS-JPPS. 2016; 4 (1): 40-48.
3. Borsook, D; Maleki, N; Becerra, L; McEwen, B. Understanding Migraine through the Lens of Maladaptive Stress Responses: A Model Disease of Allostatic Load. Neuron. 2012; 73 (2): 219- 234.
4. Davies, Nicola. Neuroimaging in Headache Disorders: When Is It Necessary, Neurology Advisor. 2018.
5. Diener, Hans-Christoph. ET, al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. Clinical & Translational Neuroscience. 2019: 1-40.
6. Headache disorders. World Health Organization. 2016.
7. Kalanuria, A. A; peterlin, MD, B. L. A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Zolmitriptan in the Acute Abortive Treatment of Migraine, Clinical Medicine Therapeutic. 2009; 1.
8. Mandlik, Satish K; Adhikari, Saugat; Ranpise, Nisharani S. Formulation And in-vitro Characterization Of Chitosan Biodegradable Nanoparticles Of Zolmitriptan For Migraine Treatment. Pharmacie Globale (IJCP). 2013; 01 (05).
9. Marcelo, E. Bigall; Carlos, A. Bordini; Ana L. Antoniazzi; José G. Speciali. the triptan formulations A critical evaluation. Arq. Neuro Psiquiatr. 2003; 61.
10. Migraine information page. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2018.
11. Sandeep, I Amar; Sankeerth, PT; Ramyasree, CH; Manikiran, SS; and Rama Rao, N. Formulation and Evaluation of Zolmitriptan Oro Flash Films, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2017; 9(9):11-18.
12. Satish, K M, Saugat A and Nisharani S R. Formulation And In-Vitro Characterization Of Chitosan Biodegradable Nanoparticles Of Zolmitriptan For Migraine Treatment. International Journal of Comprehensive Pharmacy, Pharmacie Globale (IJCP). 2013; 01 (05).
13. Sean, C S., Martindale The Complete Drug Reference Thirty-sixth edition 2009 Edited by Sean C Sweetman BPharm, FRPharmS Lambeth High Street, London, UK.
14. Zomig and Zomig Rapimelt are registered trademarks of IPR Pharmaceuticals, Inc., used under license by AstraZeneca Canada Inc. <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/zomig-zomig>. 2016.

15. Fukui, Patrícia; et al Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008; 66 (3-A): 494- 499.
16. Shah, Bhupendra; Pandey, Dipesh Raj. Migraine. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences.* 2017; 4 (4): 226-230.
17. Kumria, Rachna; Al-Dhubiab, Bandar E; Shah, Jigar; Nair Anroop B. Formulation and Evaluation of Chitosan-Based Buccal Bioadhesive Films of Zolmitriptan. *Journal of Pharmaceutical Innovation.* 2018; 13:133-143