[19] **المملكة العربية السعودية SA**
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة:١٨٦٧
[45] تاريخ المنح :١٤٢٨/٠٧/٢٤هـ
الموافـــق: ٢٠٠٧/٠٨/٠٧م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** كلوديو باكـــاني كاريـــدي، اليـــساندرو توسيتي

[73] **مالك البراءة :** ايه. ميناريني اندستري فارماسوتيـــشه ريونيته اس.آر.ال.
عنوانه: ١٣ فيا ســـيته ســـانتي، فيرنـــزي ٥٠١٣١، ايطاليا

[74] **الوكيل:** سعود محمد الشواف

[21] **رقم الطلب:** ٠٣٢٤٠٢٢٨.

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤٢٤/٠٦/٠٥ هـ
الموافق : ٢٠٠٣/٠٨/٠٣ م

[30] **بيانات الأسبقية:**
٢٠٠٢/٠٨/٠١م ايطاليا [IT] FI٢٠٠٢A٠٠٠١٤٤

[51] **التصنيف الدولي[8] :**
Int. Cl.[8]:A61K 31/19, A61K 47/08

[56] **المراجع:**
طلب ياباني ٦٠١٥٥١١١ ١٩٩٥/٠٨/١٥م
طلب ياباني ٢٠٠٠١٧٨١٩٢ ٢٠٠٠/٠٦/٢٧م

اسم الفاحص: خالد بن ناصر الأشقر

[54] **اسم الاختراع:** تركيبات موضعية تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen مثبتة بسوليزوبنزون Sulisobenzone

[57] **الملخص:** يتعلق هذا الاختراع بتركيبـــات صـــيدلية موضـــــــعية topical pharmaceutical formulations، وبصفة خاصة المـــواد الهلاميـــة gels وهلام الرش spray gel، التي تحتوي علـــى كيتوبروفن ketoprofen أو زميـــره S(+) (+)S isomer دكـــــــسكيتوبروفن dexketoprofen أو مزائج من الزميرين الاثنين، بالإضافة إلى مرشـــح filter خاص للأشعة فوق البنفسجية ultra violet (UV) ومـــضاد للتأكـــسد antioxidant خـــاص بكميات محددة. وتسمح تركيبات بالاستقرار الضوئي photostability للمقـــــوم الفعـــــال active ingredient، وتتميز بأن ليس لهـــا تـــأثير مهـــيج irritant effect للجلد أو لها تأثير مهيج ضـــعيف جداً، تـــُحتمل جيداً وتـــُظهـــِر نفاذية كافيـــة للجلد وفعالية مـــسكـــِّنة analgesic efficiency مثلى.

٢١ عنصر حماية

تركيبات موضعية تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen مثبتة بسوليزوبنزون Sulisobenzone

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن بتركيبات تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen أو زميره S(+) isomer S(+) أو مزائج من الزميرين أو أملاح مقبولة صيدلياً منها، بالإضافة إلى مرشح للأشعة فوق البنفسجية ultra violet (UV) filter، سوليزوبنزون sulisobenzone، ومضاد للتأكسد antioxidant، بيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole، بتراكيز أعلى من ٠,٠٥٪ ولا تزيد عن ٠,٢٪.

توصف تركيبات صيدلية موضعية topical pharmaceutical formulations تحتوي على عوامل لا ستيرويدية مضادة للالتهاب non steroidal anti-inflammatory agents (NSAIs)، خاصة كيتوبروفن ketoprofen ودكسكيتوبروفن dexketoprofen، في معظم النشرات العلمية كمواد مهيجة irritants ومولّدات للألرجية allergens، تكسينات ضوئية phototoxins ومولدات الألرجية الضوئية photo-allergenics (انظر ما جاء في المرجع Coz, Christophe J. et at Contact Dermatitis, 38 (5), 245ff (1989), Bosca, F. J. Photochem. Photobiol., 43(3), 1ff (1998)).

وقد أجري في الماضي عدد من الدراسات في الماضي على الاستقرار الكيميائي الضوئي photochemical stabilisation لتركيبات تحتوي على NSAIs. وفي الحقيقة جُرِّب إدخال NSAIs، خاصة كيتوبروفن ketoprofen أو دكسكيتوبروفن dexketoprofen، في كريمات أو مواد هلامية مرهمية ointment creams or gels بطريقة للحصول على تراكيب مستقرة، فيزيائياً وكيميائياً معاً. وأثبتت أبحاث جيه. كوز، كريستوف Coz, Christophe J وإف. بوسكا Bosca F

أن بعض أجزاء تركيب NSAI كانت خاملة inert بينما الأجزاء الأخرى كانت حساسة للضوء photosensitive. وفي حالة كيتوبروفن ketoprofen فقد كان جزء البنزوفنون benzophenone هو المشترك في الانحلال الضوئي photo-degradation بينما كان ركاز حمض البروبيونيك propionic acid residue غير حساس عملياً للتفاعل مع الضوء. وتعزى حساسية الضوء النوعية لمجموعة ثنائي فنيل الكيتون diphenyl ketonic إلى خاصيته في حث عملية الأكسدة oxidation، بفضل الاستقرار الخاص لحالات التنشيط الثلاثية triplet activated states.

وفي مجلة Photochem. Photobiol., 50(3), 359 (1989) يلاحظ أن ٤ شوائب impurities تنشأ عن كيتوبروفن ketoprofen تحت ظروف هوائية aerobic conditions، وهي (٣-بنزويل فنيل) إيثان (3-benzoylphenyl) ethane، هيدروبروكسيد (٣-بنزويل فنيل) إثيل (3-benzoylphenyl) ethyl hydroperoxide، (٣-بنزويل فنيل) إيثانول (3-benzoylphenyl) ethanol و(٣-بنزويل فنيل) إيثانون (3-benzoylphenyl) ethanone، بينما، تحت ظروف هوائية، يتكوّن ٣-بنزويل فنيل إيثان 3-benzoylphenyl ethane فقط.

وفي نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٥٢٠٣٨٧ ألقي الضوء على أهمية اختيار اللحظة المناسبة لاستخدام المواد الفعّالة active substances، والتي كانت في حالة المواد الحساسة للضوء محدودة بالفترات الليلية.

وفي نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٢٠٥٧٦٩ وصف تركيب يشمل مرشح UV وكيتوبروفن S(+) ketoprofen بهدف الوقاية من أو معالجة الحمامى الشمسي solar erythema بواسطة الأشعة فوق البنفسجية الناجم عن التعرض لهذه الأشعة. ويخضع الكيتوبروفن ketoprofen لتفاعلات الانحلال الضوئي ولا يبدو أن إضافة مرشح UV وحده كافياً، تحت الظروف وبالتراكيز المستخدمة، للتخلص من هذه المشكلة؛ والتي لا يظهر أن التراكيب الموصوفة كافية لها.

وتصف براءة الاختراع اليابانية رقم ٦٠١٥٥١١١ تركيبات صيدلية للاستخدام الخارجي، تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen، بتراكيز من ٠,١ إلى ١٠٪، بالإضافة إلى مرشح UV، بتراكيز من ٠,٠١ إلى ٥٪، تختار من مشتقات حمض بارا-أمينو بنزويك p-amino benzoic acid، حمض أنثرانيليك anthranilic acid، بنزوفنون benzophenone، حمض

ساليسيليك salicylic acid أو أحماض أمينية amino acids، وحسب الضرورة، مضاد للتأكسد، بتراكيز من ٠,٠١ إلى ٥٪، يُختار من المجموعة التي تشتمل على حمض أسكوربيك ascorbic acid، مثيل بارا-هيدروكسي بنزوات توكوفرول tocopherol methyl p-hydroxybenzoate، بيوتيل هيدروكسي تولوين butyl hydroxy toluene، بيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole. وفي المثال ١، تبيّن أنه، في مواد هلامية تحتوي على ٢-هيدروكسي-٤-مثوكسي بنزوفنون (بنزوفنون-٣) 2-hydroxy-4-methoxy benzophenone (benzofenone-3)، كمرشح UV، بتراكيز من صفر٪ إلى حوالي ١٪، تكون النسبة المئوية للكيتوبروفن ketoprofen غير المتحلل بعد التعرض لأشعة الشمس لمدة ٨ ساعات قصوى وتساوي ٩٠٪ من القيمة الابتدائية بحيث تبلغ تراكيز مرشح الأشعة فوق البنفسجية ١٪. وفي المثال ٣، لوحظ أنه، في تركيبات من النوع الهلامي، ومن بين مختلف مرشحات UV المأخوذة بعين الاعتبار عند تركيز ١٪، قدّمت أفضل حماية بواسطة بنزوفنون-٣ benzophenone-3 (بحيث بلغت نسبة المادة المتبقية من الكيتوبروفن ketoprofen غير متحلل تساوي ٨٧٪) بينما كان لمرشحات الأشعة فوق البنفسجية الأخرى نتيجة أسوأ (مثلاً، حيث بلغت نسبة حمض ٢-هيدروكسي-٤-مثوكسي بنزوفنون-٥-كبريتونيك 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulphonic، ويعرف بطريقة أخرى ببنزوفنون-٤ benzophenone-4 أو سوليزوبنزون sulisobenzone، ٨٠٪). وبالنسبة للمثال ٣ أيضاً، لوحظ أن اقتران بنزوفنون-٣ benzophenone-3 بتركيز ١٪ مع، كمضاد للتأكسد، توكوفرول tocopherol بتركيز ١٪ يؤدي إلى نسبة من الكيتوبروفن ketoprofen غير المتحلل تصل إلى ٩٥٪. ومن دراسة وثيقة لبراءة الاختراع اليابانية رقم ٦٠١٥٥١١١، وخصوصاً الأمثلة الموصوفة فيها، يمكن لأولئك المتمرسين في التقنية الاستنتاج بسرعة أنه لفهم تركيبات تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen، وخاصة المواد الهلامية، بإمكانها تفادي ظاهرة الانحلال الضوئي، يحتاج الأمر إلى:

وجود مرشح UV بتركيز أقصى يبلغ ١٪ ومن بين مرشحات UV فإن بنزوفنون-٣ benzofenone-3 هو المفضل على الإطلاق

الوجود الإضافي المحتمل لمضاد تأكسد بنسب مئوية مختلفة وفقاً لمضاد التأكسد نفسه، أي توكوفرول tocopherol بتركيز من ١ إلى ٣٪، بارا-هيدروكسي بنزوات المثيل methyl p-hydroxy benzoate بتركيز ٠,٢٪، ثنائي بيوتيل هيدروكسي تولوين dibutyl hydroxy toluene بتركيز ٠,٠١-٠,٥٪، بيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole بتركيز ٠,٠٢٪.

غير أن كل ما وصف لا يؤدي إلى تجنب جميع المشاكل المتعلقة بالانحلال الضوئي للكيتوبروفن ketoprofen.

وفي براءة الاختراع الفرنسية رقم ٢٨٠٤٠٢٤ يصف الباحثون اختراعاً لأشكال صيدلية موضعية تحتوي على عوامل لا ستيرويدية مضادة للالتهاب (NSAIs)، خصوصاً كيتوبروفن ketoprofen، محمي من الانحلال الضوئي بمرشحات شمسية تُختار من الفئة: مشتقات حمض السيناميك cinnamic acid، ثنائي بنزويل الميثان dibenzoyl methane، بنزوفنون benzophenone، حمض بارا-أمينو بنزويك p-amino benzoic acid مع الوجود المحتمل لمضاد تأكسد يُختار من: بيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole، بيوتيل بارا-كريسول butyl-p-cresole، أسكوربات البالميتيل palmityl ascorbate أو توكوفرول tocopherol.

وفي براءة الاختراع الفرنسية رقم ٢٨٠٤٠٢٤ أخذت مرشحات UV المحمية من الأشعة فوق البنفسجية B بعين الاعتبار بشكل خاص (عنصر الحماية ٢).

وتتفاوت النسبة المئوية لمرشح UV وفقاً لعنصر الحماية من ٠,٥ إلى ١٠٪ بينما لم يُذكر مدى الاستخدام المحتمل لمضاد التأكسد الاختياري.

وبملاحظة الأمثلة الخاصة الموصوفة يستنتج أن مرشحات UV المفضلة هي: مشتق إثوكسيلات ethoxylate من حمض بارا-أمينو بنزويك p-amino benzoic acid بتراكيز ٤ أو ٢٪ (الأمثلة ١-٩)، بارا-مثوكسي سينامات الاثيل ethyl p-methoxy cinnamate بتركيز ٣٪ (المثال ١٠) وسوليزوبنزون sulisobenzone بتركيز ٤٪ (المثال ١١)، وجميعها في توليفة مع بيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole كمضاد للتأكسد بتركيز ٠,٠٥٪.

ومع ذلك لم تُظهِر الحلول المقدمة، وخصوصاً الأمثلة الموصوفة، في براءة الاختراع الفرنسية رقم ٢٨٠٤٠٢٤ على أنها مرضية تماماً في حالة الكيتوبروفن ketoprofen.

وفي الحقيقة لحلّ المشاكل المتعلقة بحماية الكيتوبروفن ketoprofen من الانحلال الضوئي، لا يكفي أن يؤخذ بعين الاعتبار حمايته من أشعة UV، ولكن من الضروري كذلك الأخذ بعين الاعتبار مشاكل أخرى:

تكون أشعة UV اللازم ترشيحها هي غالباً UVA وليس UVB،

من الضروري استخدام مرشحات UV لا تقدم، بسبب طبيعتها، مشاكل تحسسية للجلد sensitisation problems،

من الضروري أخذ نفاذية penetration المقوم الفعّال active ingredient داخل الأدمة dermis بعين الاعتبار، والذي ينبغي أن لا يُعاق أو يُبطأ بواسطة المرشح المختار، وينبغي أن يلائم التركيب النهائي استجابة المريض.

ومن المعروف من النشرات العلمية (انظر ما جاء في المرجع Gonzalez et at. Journal of the Medical Academy of Dermatology 1996, 35: 871-885)، أن طيف الفعل action spectrum بناءً على عدة أمراض جلد ضوئية photodermatoses يقع ضمن مدى UVA (٣٢٠-٤٠٠ نانومتر nano meter (nm)) ولذلك يكون للوقاية من الضوء المبنية كلياً على استخدام مرشحات UVB فائدة علاجية محدودة. وتمثل المرشحات المشتقة من حمض بارا-أمينو بنزويك p-amino benzoic acid (المستخدم مثلاً في الأمثلة ١-٩ من براءة الاختراع الفرنسية رقم ٢٨٠٤٠٤٢) ومثوكسي سينامات الأوكتيل octyl methoxy cinnamate (المستخدم في المثال ١٠ من براءة الاختراع الفرنسية رقم ٢٨٠٤٠٤٢) أمثلة على المرشحات المختارة لأشعة UV-B، ولكن ليس لأشعة UV-A.

وعلاوة على ذلك، يذكر أن إشعاع UVA يكون متضمّناً في معظم تفاعلات التحسس الضوئي photoallergenic reactions، في استجابة فرط التحسس hypersensitivity المتأخرة، وأيضاً في بعض تفاعلات السُمية الضوئية phototoxicity وأمراض الجلد الذاتية idiopathic dermatoses.

وفي الغالب، ينبغي تأكيد أن أشعة UVA تنفذ أعمق في الجلد cuteous، بالغة الأدمة، بخلاف أشعة UVB التي لا تمر عبر البشرة epidermis.

ومن المعروف أن NSAIs، وبخاصة الكيتوبروفن ketoprofen، ينفذ عميقاً، بالغاً الأدمة (والأنسجة التحتية underlying tissues أيضاً، مثلاً، المفاصل joints)، ويبقى عند هذا المستوى لعدة أيام، ومن المدرك أنه من المفيد إعاقة أشعة UVA بمساعدة مرشح مناسب كي لا تحلل هذه الأشعة ضوئياً الكيتوبروفن ketoprofen، مؤدية إلى الظاهرة المعروفة بالتحسسية الضوئية/السمية الضوئية.

وضمن عائلة مرشحات البنزوفنونيك benzophenonic، من المعروف من النشرات العلمية (انظر ما جاء في المرجع Alanko K. Contact Dermatitis 2001,35 44: 188 - Durieu C. Ann. Dermatol. Venereol. 2001; 128:1020-1024)، أن بنزوفنون-٣ benzophenone-3 (المفضل كثيراً كمرشح UV في براءة الاختراع اليابانية رقم ٦٠١٥٥١١١) قد أظهر تحسساً تبادلياً cross sensitisation (متضمناً في الجزيء نفسه) وتحسساً ضوئياً تبادلياً cross photosensitisation (ناجم عن نواتج انحلاله الضوئي)، مع الكيتوبروفن ketoprofen. ولذا، يبدو واضحاً أن استخدام بنزوفنون-٣ benzophenone-3، كمرشح UVA في تركيبات للاستخدام الموضعي تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen، يمكن أن يؤدي إلى تفاقم الظاهرة الألرجية وظاهرة مولد الألرجية الضوئي المرافقة للكيتوبروفن ketoprofen نفسه.

وفيما يخص مضادات التأكسد المستخدمة في المستحضرات للاستخدام الموضعي المذكورة في براءة الاختراع الفرنسية رقم ٢٨٠٤٠٢٤ وبراءة الاختراع اليابانية رقم ٦٠١٥٥١١١، تستخدم مواد مثل حمض أسكوربيك ascorbic acid، توكوفرول tocopherol، بارا-هيدروكسي بنزوات المثيل methyl p-hydroxy benzoate، بيوتيل هيدروكسي تولوين butyl hydroxy toluene (BHT)، بيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole (BHA).

وتستخدم عادة هذه المواد، بالإضافة إلى جزيئات أخرى، مثل جلات البروبيل propyl gallate، في تركيبات مستحضرات صيدلية، لفعاليتها المضادة للتأكسد.

ويظـــهر مـــن البيانات فـــي النشـــرات العلميـــة (انظـــر ما جـــاء فـــي المرجـــع Bosca F. et. a/. Journal of Photochemistry and Photobiology 1995; 31:133-138، والمرجـــع Duval C. and M.C. Poelan Journal of Pharmaceutical Sciences 1995; 84:107-110) أن البيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole (BHA) أكثر فعالية في نشاطاته المضادة للتأكـــسد بالنسبة إلى مشتقات مختلفة من توكوفرول tocopherol (أسيتات acetate، سكسينات succinatte، لينوليات linoleate) وحتى الغلوتاثيون المختزل reduced glutathione، مخفـــضاً بشكل كبيـــر عملية البروكسدة الشحمية lipoperoxidation لحمض اللينولئيك linoleic acid المتولـــد بواسطة الانحلال الضوئي للكيتوبروفن ketoprofen.

وفيما يتعلق باستخدام مشتقات حمض بارا-هيدروكسي بنزويك p-hydroxybenzoic acid (مثـــل بارا-هيدروكســـي بنـــزوات المثيل methyl p-hydroxy benzoate وهو عامـــل حـــافظ مضاد للجراثيم antimicrobial preserving agent مـــــن المعـــروف مـــن النـــشرات العلميـــة American Pharmaceutical Association Handbook of Pharmaceutical Excipients 3rd edition) 2000:342) أن مثل هذه المركبات يمكن أن تسبب تأثيرات ألرجية عند اســـتخدامها موضـــعياً ولذلك لا ينصح باستخدامها في منتجات معالجة الأمراض الجلدية.

وفيما يتعلق باستخدام حمض أسكوربيك ascorbic acid ومشتقاته في محاليل مائية، من المعروف أنها تتأكسد بسرعة فاقدة فعاليتها. ويعد الماء أحد أكثر المذيبات استخداماً لتحـــضير الكريمات والمواد الهلامية للاستخدام الموضعي، ولذا لا يشار إلى مـــضادات التأكـــسد هـــذه لاستخدام من هذا القبيل.

وبالإشارة إلى BHT، يتبين أن هذا الجزيء، عند التراكيز المفيدة لضمان فعالية كافية مضادة للتأكسد، مهيج بشكل خاص للجلد (انظر ما جاء في المرجع Michael and Irene Ash Handbook of Pharmaceutical Additives 1997:360، American Pharmaceutical Association Handbook of Pharmaceutical Excipients 3rd edition 2000:51-52، Roed-Peterson J. Br. J. Dermatol. 1976; 94:233-241، Juhlin L. Br. J. Dermatol. 1981; 104:369-381).

وأخيراً، فيما يخص استخدام جلات البروبيل propyl gallate، كمـــضاد للتأكـــسد فـــي تركيبات للاستخدام الموضعي، من المعروف من النشرات العلمية (انظر ما جاء في المرجـــع

Brun R. ،Cronin E. Contact Dermatitis Edinburgh: Churchill Livingstone 1980: 170-177 (Pigatto PD Contact Dermatitis. 1984 Jul; 11:43 ،Dermatologica 1970; 140:390) أن مشتقات حمض جاليك gallic acid مولدة للألرجية بشكل كبير ومحتمل ويمكن أن تسبب أكزيما مفرطة التقرن hyperkeratosic eczema مؤدية إلى التهاب جلدي ألرجي developing allergic dermatitis بالتلامس.

وأخيراً فيما يخص مشكلة "الاستجابة"، ومن التركيبات الموضعية الموجودة حالياً في الأسواق التي تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen، يمكن أن نستنتج من التعاليم أن هلاماً شفافاً، ليس دهنياً greasy مثل الكريمات، ويمكن أن يستخدم بسهولة دون تدليك خاص ولا يكون مرئياً، يقدَّر بشكل خاص من قِبل المرضى.

وفي براءة الاختراع اليابانية رقم ٦٠١٥٥١١١، يُذكر أنه، خاصة بالنسبة للمواد الهلامية، من الضروري استخدام مرشح UV يُختار من مجموعة كبيرة بشكل كافٍ من المركبات، بتراكيز من ٠,٠١ إلى ٥٪، مترافقة، حسب الضرورة، مع مضاد للتأكسد، يُختار من المجموعة الممثلة، بتراكيز بين ٠,٠١ و ٥٪ لحل المشاكل المتعلقة بالانحلال الضوئي للكيتوبروفن ketoprofen: وفي الحقيقة هذا التوكيد ليس صحيحاً وهو، بناءً على النتائج المحرزة، مضلِّل أيضاً للخبير في التقنية.

وفي الحقيقة، في المثال ٣ من براءة الاختراع اليابانية رقم ٦٠١٥٥١١١، تم مقارنة مواد هلامية مختلفة تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen ومرشح UV بتركيز ١٪: وهذه المرشحات ليست كل ما أعلن عنه، وهي فقط سينوكسات cinoxate، ٢، ٢′-ثنائي هيدروكسي-٤-مثوكسي-بنزوفنون 2,2'-dihydroxy-4-methoxy-benzophenone (بنزوفنون-٨ benzophenone-8)، أنثرانيلات المثيل methyl anthranilate، ٢-هيدروكسي-٤-مثوكسي-بنزوفنون 2-hydroxy-4-methoxy-benzophenone (بنزوفنون-٣ benzophenone-3)، إستر ٢-إثيل هكسيليك 2-ethylhexylic ester (لحمض) ٤-ثنائي مثيل أمينو-بنزويك (acid) 4-dimethylamino-benzoic، بنزوفنون-٤ benzophenone-4، ساليسيلات الفنيل phenyl salicylate، وبنزوفنون-٣ benzophenone-3 + توكوفرول tocopherol بتركيز ١٪؛ ويظهر للعيان أن النسبة المئوية للحماية المقدمة بواسطة

مرشحات UV متغيرة جداً جاعلة إياها غير متساوية على الإطلاق لبعضها البعض. ويفضل وفقاً للبيانات المبيّنة دون شك البنزوفنون-٨ benzophenone -8 والبنزوفنون-٣ benzophenone -3. وتحسّن أيضاً إضافة التوكوفرول tocopherol كمضاد للتأكسد الحماية المقدمة بواسطة بنزوفنوون-٣ benzofenone-3.

وفي المثال ١ يتبيّن كيف تختلف الحماية المقدمة بواسطة تراكيز مختلفة للبنزوفنون-٣ benzofenone-3 في مواد هلامية مع كيتوبروفن ketoprofen، والتراكيز هي ٠,١، ٠,٢، ٠,٥ و ١,٠٪ للبنزوفنون-٣ benzophenone-3. ويبدو جلياً أن تركيز ١٪ فقط يمكنه تجنب الانحلال الضوئي للكيتوبروفن ketoprofen بشكلٍ كافٍ. ويتكرر نفس الشيء، بنتائج مشابهة، في المثال ٤.

ويُتصور استخدام مضادات التأكسد، عند الضرورة، وتُختار مضادات التأكسد هذه من الفئة التي تتكون، حيث يذكر بعضها فقط، بشكل خاص من توكوفرول tocophereol، بارا-هيدروكسي بنزوات المثيل methyl p-hydroxy benzoate، ثنائي بيوتيل هيدروكسي تولوين dibutyl hydroxy toluene وبيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole. وفي الأمثلة، يكون مضاد التأكسد، إن استُخدم، موجوداً بتراكيز مختلفة وفقاً لمضاد التأكسد نفسه. وبالنسبة للمواد الهلامية، يُذكر فقط توكوفرول tocophereol بتركيز ١٪ بالإضافة إلى بنزوفنون-٣ benzophenone-3 بتركيز ١٪ كمرشح UV (المثال ١١) بينما تُستخدم مواد مؤكسدة أخرى لأنواع أخرى من التركيبات، كالمستحلبات emulsions أو الكريمات؛ وبشكل خاص يظهر بيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole في تركيب الكريم الزيتي oily cream (المثال ٢٨) بتركيز ٠,٠٢٪ مع بنزوفنون-٣ benzophenone-3 بتركيز ١٪ كمرشح UV.

لذلك، من دراسة دقيقة للاختبارات التي أجريت ومن الأمثلة الموصوفة في براءة الاختراع اليابانية رقم ٦٠١٥٥١١١، يمكن استنتاج أنه، لفهم التراكيب الصيدلية، وخاصة المواد الهلامية، المحتوية على كيتوبروفن ketoprofen، سيكون البنزوفنون-٣ benzophenone-3 مفضلاً كمرشح UV بتركيز ١٪، ويحتمل استخدام توكوفرول tocophereol بتركيز يبلغ ١٪، كمضاد للتأكسد؛ ويبدو أن هذه التراكيب قادرة على التخلص من الانحلال الضوئي

للكيتوبروفن ketoprofen، لكن بناءً على النشرات العلمية الموجودة قد يظهر أنها تعاني من مشاكل أخرى تتعلق باختيار البنزوفنون-٣ benzophenone-3 بحد ذاته.

وفي براءة الاختراع الفرنسية رقم ٢٨٠٤٠٢٤، وصف ١١ مثالاً جيداً لتركيبات صيدلية؛ وخاصة:

الأمثلة من ١ إلى ٩: تشمل هذه التركيبات إسترات إثوكسيلات ethoxylate esters من حمض بارا-أمينو بنزويك p-amino benzoic-acid (مرشح UV) وبيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole (مضاد للتأكسد) بتركيز ٠,٠٥٪، لكن لا يزال بالإمكان ملاحظة وجود تحلل للكيتوبروفن ketoprofen بعد التعرض للإشعاع (بقيمة تصل إلى ٣٥٪ من الكمية الابتدائية)، غير أن مشاكل السمية الضوئية للتراكيب كانت أيضاً موجودة وخفّضت النفاذية عبر الجلد البشري بشكل كبير عند المقارنة مع تركيبات معروفة تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen دون مرشحات UV (مثل كيتوم Ketum)؛

وفي المثال ١٠، لا يمنع استخدام سينامات مثوكسي الأوكتيل octyl methoxy cinnamate بالإضافة إلى بيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole الانحلال الضوئي للتنوكيسكام tenoxicam ويمكن بسهولة وضع فرضية للمشاكل المتعلقة بالنفاذية عبر الجلد الناتجة عن المقدار الكبير المستخدم من المادة الخافضة للتوتر السطحي surfactant؛

ولقد اختبرت التركيبة المتصوّرة في المثال ١١ التي تحتوي على سوليزوبنزون sulisobenzone بتركيز ٤٪ وبيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole بتركيز ٠,٠٥٪ مع العامل المضاد للالتهاب ثنائي كلوفناك diclophenac بتركيز ٢,٥٪ وغير المهم للاستخدام؛ واستخدم بدلاً منه في التركيبة المماثلة تماما كيتوبروفن ketoprofen بدلاً من ثنائي كلوفناك diclophenac؛ وظهر أنها سامة ضوئياً (انظر الجدول ١ المثال ٧).

وقد استخدم في الأمثلة من ١ إلى ١٠ مرشحات محددة من أجل UVB، ولذلك فهي غير مناسبة لحماية ضوئية صحيحة، وتلك التي وصفت في المثال ١١ لا يبدو أنها قابلة للتحويل لتُستخدم مع الكيتوبروفن ketoprofen.

وبالإضافة إلى ذلك لم تكن جميع التراكيب المدروسة أعلاه، عندما قورنت مع مواد هلامية شفافة مشابهة، ولكن دون مرشحات UV، متوفرة في السوق، مرضية فيما يتعلق

بخواصها الطبيعية الكيميائية (اللون، نقص اللزوجة viscosity، تغير الرائحة، إلـخ) ويمكـن بسهولة وضع فرضية لمشاكل محتملة "لاستجابة" المرضى تحت المعالجة.

وكنتيجة، يمكن أيضاً أن يرشد كل ما وصف في التقنية السابقة، وخصوصاً في براءة الاختراع اليابانية رقم ٦٠١٥٥١١١ وبراءة الاختراع الفرنسية رقم ٢٨٠٤٢٤، خبيـر فـي التقنية كيف يزيد الاستقرار الـضوئي للتركيبـات الـصيدلية المحتويـة علـى كيتـوبروفن ketoprofen، ولكن ليس، حتى الآن، بطريقة مرضية تماماً، وكما أنه لا يرشده بكيفيـة منـع مشاكل السمية الضوئية، الألرجية الضوئية والنفاذية المخفضة عبـر الجلـد وتحقيـق تـأثير مسكـّـن analgesic بشكل أسرع، وهي مشاكل لا زالت بحاجة إلى حل بالشكل الصحيح.

الوصف العام للاختراع

وجد على نحوٍ مدهش أنه لا تظهر إلاّ تركيبات تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen، أو زمير كيتوبروفن S ketoprofen isomer(+)، بالإضافة إلى بنزوفنـون-٤ benzophenone-4 (أو سوليزوبنـزون sulisobenzone) كمرشـح UV، بيوتيـل هيـدروكسـي أنيسـول butyl hydroxy anisole (BHA) بجرعات تشكـّـل ما بين ٠,٠٥٪ و ٠,٢٪، كمضاد للتأكسد، وسواغات excipients أخرى، مثل المواد العطرية fragrances، مواد لتسهيل امتصاص الجلـد، مذيبات وسواغات أخرى مقبولة صيدلياً، بعـد التخفـيض الملحـوظ للانحـلال الـضوئي للكيتوبروفن ketoprofen (الجدول ٥)، منعاً أمثل لخواص السمية الضوئية/الألرجية الـضوئية (الجدولان ٣ و٤) بالإضافة إلى النفاذ الكافي في أنبوب الاختبار (الجدولان ٦ و٧).

ويجدر ملاحظة أن تركيز العامل المضاد للتأكسد مهم للغاية وغير قابل للتنبؤ به على نحو قاطع على أساس التقنية السابقة، وفي الحقيقة، كما تأكد في الجدول ١، بتراكيز لبيوتيـل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole أقل من ٠,٠٥٪ ظهر أن للتركيبة سـُمية ضـوئية في أنبوب الاختبار.

ولوحظ فـي حالـة اسـتخدام، كمرشـحات UV، بعـض مـشتقات البنزوفنونيـك benzophenonic، حمض الأنثرانيليـك anthranilic acid، حمـض الساليـسيليك salicylic acid، حمض بارا-أمينو بنزويك p-amino benzoic acid (مثل PEG-25 PABA)، مركبـات أساسـها أحماض أمينية amino acids كما وصف في براءة الاختراع اليابانية رقم ٦٠١٥٥١١١، فـي

براءة الاختراع الفرنسية رقم ٢٨٠٤٠٢٤، أو مشتقات حمض السينامك cinnamic acid (سينامات مثوكسي الأوكتيل octyl methoxy cinnamate)، حماية ضوئية، حتى وإن كانت جزئية عموماً، للمقوم الفعال (كيتوبروفن ketoprofen)، غير أن النظام ظهر بأنه سام ضوئياً وتغيرت الخواص الفيزيائية-الكيميائية بشكل واضح؛ ولم تنجح أيضاً إضافة مضاد للتأكسد، وفقاً لما تمّ تخيّله بشكل صريح في براءة الاختراع اليابانية رقم ٦٠١٥٥١١١ وبراءة الاختراع الفرنسية رقم ٢٨٠٤٠٢٤، في حل المشاكل المذكورة أعلاه بشكلٍ كامل.

واختُبرت تركيبة صيدلية تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen و BHA عند جرعات كافية لتحديد سميتها الضوئية (انظر الجدول ٢ بالنسبة لتركيبة المثال ٨) وثبت أنها غير ملائمة.

وفي حالة البنزوفنون-٤ benzophenone-4 (سوليزوبنزون sulisobenzone)، كمرشح UV، ظهر المقوم الفعال (كيتوبروفن ketoprofen) بأنه مستقر ولوحظت سمية ضوئية محتملة أقل بكثير بالنسبة إلى مرشحات UV أخرى. ويمكن تقليل هذه السمية الضوئية المخفضة، على نحو مدهش بشكل أكبر فقط باستخدام كمية كافية من BHA. ولم تُظهر مضادات تأكسد أخرى مثل ألفا توكوفرول alpha tocopherol، BHT، أو حمض أسكوربيك ascorbic acid، تأثيرات مشابهة لجرعات كافية من BHA.

وبالإضافة إلى ذلك، يمكن حل مشاكل النفاذية عبر الجلد، التي أظهرتها التركيبات التي وصفت سابقاً والتي تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen و/أو زمرائه، بالإضافة إلى مرشح UV ويحتمل عامل مضاد للتأكسد.

لذلك، يصف الاختراع الراهن تركيبات صيدلية تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen أو زمرائه بنسب مئوية عالية، لكنها ذات تأثيرات سمية ضوئية وألرجية ضوئية يمكن إهمالها، نفاذية عالية في الاختبارات التي تجرى في أنبوب الاختبار، محافظة مثلى على الخاصية الدوائية للمقوم الفعال ذاته (كيتوبروفن ketoprofen)، مع تكوّن منخفض لشوائب الانحلال الضوئي، بالنسبة إلى تراكيب معروفة أخرى لا يزال أساسها كيتوبروفن ketoprofen، دون مرشحات UV، مثل، على سبيل المثال، هلام كيتوم Ketum.

وفي حالة تركيبات هلام الرش spray gel تحت الضغط، لوحظ تأثير مسكِّن كبير على نحو مدهش بعد الاستخدام مباشرة، أكبر حتى بالنسبة إلى نفس العلاج الغفل placebo من هلام الرش فاستوم Fastum gel spray؛ ومن المحتمل حدوث تأثير متعاون بين الفعل المسكِّن للكيتوبروفن ketoprofen وفعل التبريد بسبب وجود الغاز الداسر propelling gas تحت الضغط.

وهكذا تتميز التركيبات الموضعية وفقاً للاختراع الراهن بأنها تحتوي على:

كيتوبروفن ketoprofen أو كيتوبروفن S ketoprofen(+) أو مزيج من الزميرين الاثنين بنسبة ٠,٥-٥٪ بالوزن،

بنزوفنون-٤ benzophenone-4 (سوليزوبنزون sulisobenzone) كمرشح UV بنسبة ١-٥٪ بالوزن

BHA، كمضاد للتأكسد، بتراكيز أكبر من ٠,٠٥٪ ولا تزيد عن ٠,٢٪ بالوزن،

وسواغات مقبولة صيدلياً مثل المذيبات الإسهامية co-solvents، المواد العطرية، محفزات الامتصاص، إلخ بتركيز مكمِّل للنسبة المئوية حتى تصل إلى ١٠٠٪.

ويُختار المقوم الفعال الموجود في المستحضرات الصيدلية المذكورة أعلاه من كيتوبروفن ketoprofen، كمزيج راسيمي racemic mixture، زمير كيتوبروفن S ketoprofen(+) أو مزائج من زميري كيتوبروفن ketoprofen الاثنين؛ وينبغي أخذها بعين الاعتبار في شكل الحمض الطلق أو شكل أملاح مقبولة صيدلياً تُختار من المجموعة التي تشتمل على أملاح الصوديوم sodium، البوتاسيوم potassium، الكالسيوم calcium، المغنيسيوم magnesium، الترومثامين tromethamine، هيدروكسي إثيل الأمين hydroxy ethylamine، ثنائي (هيدروكسي إثيل) الأمين di(hydroxyethyl)-amine، ثلاثي (هيدروكسي إثيل)-الأمين tri(hydroxyethyl)-amine، ليزينlysine، أرجينين arginine، أو بشكل خليط يتكون من حمض طلق وملح منه يُختار من المجموعة السابقة.

ويمكن أن تتفاوت النسبة المئوية للمقوم الفعّال، محسوبة كحمض طلق بالشكل الراسيمي، الموجود في التركيب، من ١٪ إلى ٥٪ بالوزن (محسوبة على أساس الوزن الكلي

للتركيبة)، وخصوصاً بين ٢٪ و٥٪ بالوزن؛ وتتراوح النسب المفضلة بشكل خاص بين ٢,٥٪ و٣٪ بالوزن.

وعند أخذ الزمير S(+) فقط بعين الاعتبار، يمكن أن تتفاوت النسبة المئوية للمقوم الفعال، محسوبة كحمض طلق، بين ٠,٥٪ و ٢,٥٪ بالوزن وبشكل خاص بين ١٪ و٢,٥٪ بالوزن؛ ويفضل بشكل خاص بين ١,٢٥٪ و ١,٥٪ بالوزن.

وتشكل النسبة المئوية لمرشح UV ما بين ١٪ و ٥٪ بالوزن، ويفضل بين ٢٪ و٤٪ بالوزن. وتزيد النسبة المئوية لمضاد التأكسد عن ٠,٠٥٪ ولا تزيد عن ٠,٢٪ بالوزن، ويفضل أن تشكل ما بين ٠,٠٧٥٪ و٠,١٥٪ بالوزن.

وبالإضافة إلى ذلك يمكن أن تشتمل التركيبات وفقاً للاختراع الراهن، كسواغات مقبولة صيدلياً، على مواد مساعدة adjuvants مثل الماء أو الكحولات الأحادية monoalcohols مثل الإيثانول ethanol، الفيتامينات vitamines ومن بينها توكوفرول tocopherol، دكسبانثنول dexpanthenol، بلميتات رتينول retinol palmitate، مواد مغلّظة للقوام thickeners، مواد غروانية واقية protective colloids، مواد استرطابية humectants، مواد عطرية، والمفضل من بينها زيت الخزامى lavender oil، زيوت متعددة polyoils، الكتروليتات (مواد كهرلية) electrolytes، مواد مهلّمة gelifiers، عوامل لزيادة النفاذية عبر الجلد، بوليمرات polymers أو بوليمرات إسهامية copolymers، مواد مستحلبة emulsifiers، مثبتات استحلاب emulsion stabilisers، إلخ.

وكمواد حافظة preservants، تفضل المواد ذات القدرة الألرجية المنخفضة مثل كحول الإثيل ethyl alcohol، كحول البنزيليك benzylic alcohol.

وكمواد تسهّل الامتصاص عبر الجلد، تفضل الجسيمات الدهنية liposomes، كحول إثيل ethyl alcohol، ثنائي إثيلين غليكول أحادي إثيل إيثر diethylene glycol monoethyl ether، مركبات ثلاثي غليسريد triglycerides متوسطة طول السلسلة (EP)، يوريا urea، كبريتوكسيد ثنائي مثيل (DMSO) dimethyl sulphoxide.

وتُختار المواد المهلّمة، الملائمة بشكل خاص، من المجموعة: كربومرات carbomers، خاصة كربومر ٩٤٠ 940 carbomer، متعدد أكريل أميد أيزوبارافين لوريث-

٧ polyacrylamide isoparaffin laureth-7، صمغ زانثان xanthan، كرّاجينين carrageenin، صمغ عربي acacia gum، صمغ جوار guar gum، هلام أجار agar gel، ألجينات alginates ومثيل هيدروكسي سليلوز methyl hydroxy cellulose، كربوكسي مثيل سليلوز carboxy methyl cellulose، هيدروكسي بروبيل سليلوز hydroxy propyl cellulose، هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز hydroxy propyl methylcellulose، هيدروكسي إثيل سليلوز hydroxyethyl cellulose، إثيل سليلوز ethyl cellulose، متعددات أكريلات polyacrylates، كحول متعدد فينيل polyvinyl alcohol، متعدد فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone، سليكا غروانية colloidal silica، إلخ.

ومن بين عوامل التميّه hydrating agents يمكن الأخذ بعين الاعتبار اليوريا urea والبانثنول panthenol.

ووفقاً للسواغات المستخدمة، يمكن أن تكون التركيبات الموضعية وفقاً للاختراع على شكل مواد هلامية، هلامات رش، غسولات lotions، كريمات غير دهنية.

وفي حالة شكل هلام رش تحت ضغط تُختار المواد الداسرة propellers المناسبة من بين: نتروجين nitrogen مضغوط وثلاثي فلوروإيثان trifluoroethane ١٣٤أ؛ ويفضل بشكل خاص ثلاثي فلوروإيثان trifluoroethane ١٣٤أ. وعلى العكس، لا تكون المواد الداسرة مثل ألكانات alkanes منخفض الوزن الجزيئي، مثل البروبان propane أو مزيج منهما، مناسبة.

ويمكن الحصول على التركيبات الصيدلية pharmaceutical formulations وفقاً للاختراع بخلط المكونات نفسها، وفقاً للطرق المعروفة جيداً للخبراء في التقنية:

وفيما يلي يُذكر كمثال، الصيغة العامة للتركيبة الصيدلية الموضعية، وفقاً للاختراع الراهن:

٢,٥-٣٪ كيتوبروفن ketoprofen

٢-٤٪ (مرشح UV) بنزوفنون-٤ benzophenone-4 (سوليزوبنزون sulisobenzone)

٠,٠٧٥-٠,١٥٪ (مضاد للتأكسد) BHA

صفر-٢٠٪ معززات نفاذ permeability promoters

صفر-٠,٥٪ عطر

صفر–٥٠٪ إيثانول ethanol

ماء كافٍ نقي حتى تصل النسبة ١٠٠٪

ويمكن استخدام التركيبات الصيدلية الموصوفة في المعالجة الموضعية للأمراض الالتهابية inflammatory pathologies أو أمراض العضلات الهيكلية skeletal muscle infirmities مثل، على سبيل المثال، ألم عضلي myalgias، التهاب عضلي myositis، إلتواء المفصل sprains، كدمات contusions.

الوصف التفصيلي

فيما يلي، تذكر بعض الأمثلة غير المحددّة، لتركيبات صيدلية موضعية، وفقاً للاختراع الراهن. وتبيّن جميع المقومات على شكل نسب مئوية بالوزن، ما لم يُحدَّد غير ذلك.

الأمثلة

المثال ١

حضّرت التركيبة بمزج المقومات المفردة وفقاً للطرق المعروفة في التقنية الحالية

كيتوبروفن ketoprofen	٢,٥
كربومر carbomer ٩٤٠	١,٤
هيدروكسي إثيل سليلوز hydroxy ethyl cellulose	٠,٥
كحول إثيل ethyl alcohol ٥٩٦°	٣٢
زيت الخزامى lavender oil	٠,١
بنزوفنون–٤ benzophenone-4	٣
ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine	٤
BHA	٠,١
ماء نقي	مقدار كافٍ حتى تصل النسبة إلى ١٠٠

التحضير: يُـــذاب جزء من ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine في كامل الماء النقي اللازم، ثم يضاف بنزوفنون-٤ benzophenone-4 ويُـمزج حتى يذوب. ويحضر بشكل مستقل المحلول الكحولي للكيتوبروفن ketoprofen، BHA، زيت الخزامى. ويضاف هذا المحلول إلـى المحلول المائي لبنزوفنون-٤ benzophenone-4 ويمزج حتى الحصول على محلـول صـافٍ. ويضاف الكربومر ٩٤٠ carbomer 940 ويـُجانس حتى تكتمل إعادة انتفاخ البوليمر polymer. تـُـضبط درجة الحموضة باستخدام ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine ويجانس المزيج.

ويضاف هيدروكسي إثيل سليلوز hydroxyethyl cellulose ويمزج حتى يكتمل التجانس.

المثال ٢

كيتوبروفن ketoprofen	٢,٥
كربومر carbomer ٩٤٠	١,٣
كحول إثيل ethyl alcohol ٩٦°	٤٥
زيت الخزامى	٠,١
بنزوفنون-٤ benzophenone-4	٣
ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine	٤
BHA	٠,١
ماء نقي	مقدار كافٍ حتى تصل النسبة إلى ١٠٠

التحضير: يُـــذاب جزء من ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine في كامل الماء النقي اللازم، ثم يضاف البنزوفنون-٤ benzophenone-4 ويُـمزج حتى يذوب. ويحـضر بـشكل مـستقل المحلول الكحولي من الكيتوبروفن ketoprofen، BHA، زيت الخزامى. ويضاف هذا المحلـول إلى المحلول المائي للبنزوفنون-٤ benzophenone-4 ويمزج حتى الحـصول علـى محلـول صافٍ. ويضاف الكربومر ٩٤٠ ويـُجانس حتى تكتمل إعادة انتفاخ البـوليمر. وتـُـضبط درجة الحموضة باستخدام ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine ويجانس المزيج. يـوزع فـي

علب ضغيرة تحت الضغط باستخدام مادة دافعة مناسبة (نتروجين nitrogen مضغوط أو رباعي فلورو إيثان tetrafluoroethane ١٣٤أ).

المثال ٣

كيتوبروفن ketoprofen	٢,٥
متعدد اكريل أميد أيزوبارافين لوريث-٧ polyacrylamide isoparaffin laureth-7	٢
كحول إثيل ethyl alcohol ٩٦°	٣٢
زيت الخزامى	٠,١
بنزوفنون-٤ benzophenone-4	٢
ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine	(مقدار كافٍ للحصول على درجة حموضة بين ٥,٩ و ٦,٥)
BHA	٠,١
ماء نقي	مقدار كافٍ حتى تصل النسبة إلى ١٠٠

التحضير: يُذاب جزء من ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine في كامل الماء النقي اللازم، ثم يضاف البنزوفنون-٤ benzophenone-4 ويُمزج حتى يذوب. ويحضر بشكل مستقل المحلول الكحولي من الكيتوبروفن ketoprofen، BHA، زيت الخزامى. ويضاف هذا المحلول إلى المحلول المائي للبنزوفنون-٤ benzophenone-4 ويمزج حتى الحصول على محلول صافٍ. يُضاف متعدد أكريل أميد أيزوبارافين لوريث-٧ polyacrylamide isoparaffin laureth-7 ويجانس حتى تكتمل إعادة انتفاخ البوليمر. وتُضبط درجة الحموضة النهائية باستخدام ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine اللازم ويجانس المزيج.

المثال ٤

كيتوبروفن ketoprofen	٢,٥
كحول إثيل ethyl alcohol ٥٩٦	٤٠
زيت الخزامى	٠,١
بنزوفنون-٤ benzophenone-4	٣
BHA	٠,١
مركبات ثلاثي غليسريد متوسطة طول السلسلة triglycerides EP	مقدار كافٍ حتى تصل النسبة إلى ١٠٠

التحضير: يُذاب: الكيتوبروفن ketoprofen، بنزوفنون-٤ benzophenone-4، زيت الخزامى، BHA في كحول الإثيل ethyl alcohol. وتضاف مركبات ثلاثي غليسريد triglycerides ويمزج حتى يتجانس.

المثال ٥

كيتوبروفن ketoprofen	٢,٥
كربومر carbomer ٩٤٠	١,٥
كحول إثيل ethyl alcohol ٥٩٦	٣٢
ثنائي إثيلين غليكول أحادي إثيل إيثر diethylene glycol monoethyl ether	١٥
زيت الخزامى	٠,١
بنزوفنون-٤ benzophenone-4	٣
BHA	٠,١

ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine	(مقدار كافٍ للحصول على درجة حموضة بين ٥,٩ و ٦,٥)
ماء نقي	مقدار كافٍ حتى تصل النسبة إلى ١٠٠

التحضير: يُذاب جزء من ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine في كامل الماء النقي اللازم، ثم يضاف البنزوفنون-٤ benzophenone-4 ويُمزج حتى يذوب. ويحضر بشكل مستقل المحلول الكحولي من الكيتوبروفن ketoprofen، BHA، زيت الخزامى. ويضاف ثنائي إثيلين غليكول أحادي إثيل ايثر diethylene glycol monoethyl ether ويمزج حتى الحصول على محلول صافٍ. ويضاف هذا المحلول إلى المحلول المائي للبنزوفنون-٤ benzophenone-4 ويمزج حتى التجانس. وتُضبط درجة الحموضة النهائية باستخدام ثلاثي ايثانول أمين triethanolamine اللازم ويجانس المزيج.

المثال ٦

كيتوبروفن ketoprofen	٢,٥
سليكا silica غروانية لامائية	١
كحول إثيل ethyl alcohol ٥٩٦	٤٠
زيت الخزامى	٠,١
بنزوفنون-٤ benzophenone-4	٣
BHA	٠,١
مركبات ثلاثي غليسريد متوسطة طول السلسلة triglycerides EP	مقدار كافٍ حتى تصل النسبة إلى ١٠٠

التحضير: يُذاب في كحول الإثيل ethyl alcohol: الكيتوبروفن ketoprofen، البنزوفنون-٤ benzophenone-4، زيت الخزامى، BHA. وتُضاف مركبات ثلاثي غليسريد

triglycerides وتـــُـــمزج حتى التجانس. وتضاف سليكا silica غروانية وتجانس حتى اكتمـــال التشتت.

المثال ٧ (للمقارنة)

حضـــّـــرت التركيبة بمزج المقومات المفردة وفقاً للطرق المعروفة في التقنية الحالية

كيتوبروفن ketoprofen	٢,٥
كربومر carbomer ٩٤٠	١,٨
كحول إثيل ethyl alcohol ٥٩٦	٣٢
زيت الخزامى	٠,١
بنزوفنون-٤ benzophenone-4	٤
ثلاثـــــي إيثـــــانول أمـــــين triethanolamine	(مقدار كافٍ)
BHA	٠,٠٥
ماء نقي	مقدار كافٍ حتى تصل النسبة إلى ١٠٠

٥ المثال ٨ (للمقارنة)

حضـــّـــرت التركيبة بمزج المقومات المفردة وفقاً للطرق المعروفة في التقنية الحالية

كيتوبروفن ketoprofen	٢,٥
إثيل سليلوز N22 ethyl cellulose	٠,٥
كحول إثيل ethyl alcohol ٥٩٦	٥٠
زيت الخزامى	٠,١
سيناميات مثوكسي الأوكتيل octyl methoxy cinnamate	٢

BHA	٠,١
مركبات ثلاثي غليسريد متوسطة طول السلسلة EP triglycerides	مقدار كافٍ حتى تصل النسبة إلى ١٠٠

وصف اختبارات معايرة السمية الضوئية في خلايا BALB/C 3T3 (اندماج أحمر التولوين neutral red)

أجريت الدراسة وفقاً لإرشادات برنامج المختبرات العامة (GLP) لإدارة الأغذية والأدوية الأمريكية united state of food and drug administration (USFDA) (21CRF الجزء ٥٨، ٢٢ ديسمبر ١٩٧٨م) ونسخ منقحة لاحقة؛ وفقاً للتعليمات الجماعية EC/١١/١٩٩٩ (اللجنة الاقتصادية) بتاريخ ٨ مارس ١٩٩٩م (أقرّت بواسطة "مبادئ منظمة التعاون الاقتصادي والتنمية OECD" حول التطبيقات المخبرية الجيدة كما عدّل عام ١٩٩٧م") والنسخ منقحة لاحقة بمرسوم تشريعي بتاريخ ٢٧ يناير ١٩٩٢م، رقم ١٢٠ ونسخ منقحة لاحقة.

بالإضافة إلى ذلك، اعتبرت الدراسة أنها توافق الطرق التجريبية للإرشادات: تعليمات مجلس المجموعة الاقتصادية الأوروبية EEC ٣٣/٢٠٠٠، ملحق ١١، B.41.

ويوجّه الاختبار المعني نحو تحليل مخبري للسّمية الضوئية المحتملة لمادة خاضعة للاختبار بواسطة قياس اندماج صبغة أحمر التولوين.

وتتعلق النتائج التي تم الحصول عليها في الجداول ١، ٢، ٤، ٦ بالسّمية المستحثة بواسطة المادة الخاضعة للاختبار، الكيتوبروفن ketoprofen، بعد التعرض لإشعاع UVA وتبيّن كنسب مئوية لقيم الضوابط السلبية negative controls، حيث يُقصد بالضابط السلبي المستنبتات الخلوية cell cultures المعالجة بالمذيب المستخدم. ويجري تقييم المعلومات بواسطة حساب عامل التهيج الضوئي photoirritation factor (PIF). وهكذا يحدد PIF كما يلي: PIF= EC50(-UV)/EC50 (+UV)، أي أنه تركيز المادة الذي

يخفّض الامتصاصية بمقدار ٥٠٪ (وحيث تُقرأ باستخدام فوتومتر طيفي spectrofotomer عند طول موجة يساوي ٥٣٠ نانومتر) للمستنبت الخلوي عندما لا يتعرض لإشعاع UV [EC50 (-UV)] مقارنة معه عندما يعرَّض لإشعاع UV [EC50 (+UV)]. وينبغي اعتبار أن قيمة PIF أقل من أو أكبر من ٥ تميز العوامل غير السامة ضوئياً عن السامة ضوئياً. وفي الحالة التي تكون فيها المادة سامة للخلية cytotoxic فقط بعد التعرض للإشعاع، عندها تحسب "PIF>" الناتجة، وتكون: Cmax(-UV)/EC50 (+UV) ="PIF>" ولا تكون قيم "PIF>" دالة على التكسينات الضوئية phototoxins المحتملة إلاّ عندما تكون > ١.

وقد عرِّفت قيمة القطع cut-off هذه خلال سير عملية تدقيق صحة بيانات الاختبار كبديل عن الاختبار داخل الجسم الحي.

وتأكدت صحة الاختبار من خلال المعالجة بمادة الضابط الموجب positive control (٨-مثوكسي بسورالين 8-methoxypsoralene)، وهي تتميز تماماً بفعاليتها في هذا النظام التجريبي، في كل من المختبرات وبواسطة النتائج المتوفرة في النشرات العلمية.

وقد أجريت الاختبارات بمقارنة التركيبات التجارية هلام فاستوم (علامة تجارية مسجلة) ®Fastum وهلام كيتوم ketum (مواد هلامية هيدروكحولية hydroalcoholic أساسها كربومر carbomer مع تركيبة الغفل) مناسب وتركيبة المثال ٧ (مع بنزوفنون-٤ benzophehone-4 وBHA تركيز ٠,٠٥٪) وتركيبة غفل مناسبة.

وبالنسبة لتركيبة الغفل فإنها تعني التركيبة الكاملة بدون المقوم الفعال، كيتوبروفن ketoprofen.

الجدول ١

التركيب	متوسط EC_{50}+ UV [ملغم/مل]	متوسط EC_{50}- UV [ملغم/مل]	PIF	>PIF
تركيبة غفل من هلام فاستوم (علامة تجارية مسجلة) Fastum®	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه
هلام فاستوم (علامة تجارية مسجلة) Fastum®	٠,١٥	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	٦٥,٠٥
تركيبة غفل من هلام كيتوم Ketum	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه
هلام كيتوم Ketum	٠,١٢	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	٨٩,٦٨
تركيبة غفل من هلام كيتوبروفن UV ketoprofen (المثال ٧)	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه
هلام كيتوبروفن UV ketoprofen (المثال ٧)	٠,٤٤	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	٥٧,٦٢

حيث يمثل EC التركيز السام للخلايا.

الاستنتاجات: أظهرت مستحضرات تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen، بنزوفنون-٤ benzophenone-4 و BHA بتركيز يبلغ ٠,٠٥٪ (كما في المثال ٧) سمّية ضوئية محتملة في الاختبار خارج الجسم الحي، مبدية سمية ضوئية مشابهة لسمية التركيبات التجارية دون مرشحات UV (فاستوم Fastum وكيتوم Ketum) وعدم وجود سمية لتركيبات الغفل الخاصة (لذلك لا يمكن حسابه).

الجدول ٢ غسول كيتوبروفين ketoprofen مع سينامات مثوكسي أوكتيل octyl methoxy cinnamate (المثال ٨) اختبار السمية الضوئية الخلوية (امتصاص أحمر التولوين)

التركيب	متوسط EC50 UV + [ميكروغرام/مل]	متوسط EC50 - UV [ميكروغرام/مل]	PIF	>PIF
غسول كيتوبروفن Ket. Lotion مع OMC (المثال ٨)	٨٧,٣	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	١,١٥

الاستنتاجات: من الخبرة المباشرة لمقدمي الطلب تبين أنه، لم يظهر استخدام سينامات مثوكسي أوكتيل octyl methoxy cinnamate في المستحضرات المستخدمة موضعياً المحتوية على كيتوبروفن ketoprofen وبيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole كمضاد للتأكسد، حماية مثلى في اختبارات السمية الضوئية خارج الجسم الحي.

وفي الحقيقة، بالنسبة إلى تركيبة رش من هلام كيتوبروفن ketoprofen مع سينامات مثوكسي أوكتيل octyl methoxy cinnamate، من الممكن حساب قيمة EC50 بعد التعرض لإشعاع UVA. ولذلك في هذه الحالة، كان من الممكن حساب قيمة "PFI>" والتي ظهر أنها أكبر من ١ دالة بذلك على سمية ضوئية محتملة للمادة الخاضعة للاختبار.

الجدول ٣ هلام كيتوبروفن ketoprofen مع بنزوفنون-٤ benzophenone-4 (المثال ١) اختبار السمية الضوئية الخلوية (امتصاص أحمر التولوين)

التركيب	متوسط EC_{50} + UV [ميكروغرام/مل]	متوسط EC_{50} - UV [ميكروغرام/مل]	PIF	>PIF
هلام كيتوبروفن ketoprofen مع بنزوفنون-٤ benzophenone-4 (المثال ١)	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه

الجدول ٤ تركيب رش من كيتوبروفين ketoprofen مع بنزوفنون-٤ benzophenone-4 (المثال ٢) اختبار السمية الضوئية الخلوية (امتصاص أحمر التولوين)

التركيب	متوسط EC_{50} + UV [ميكروغرام/مل]	متوسط EC_{50} - UV [ميكروغرام/مل]	PIF	>PIF
رش من كيتوبروفن ketoprofen مع بنزوفنون-٤benzophenone-4 (المثال ١)	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه	لا يمكن حسابه

الاستنتاجات: لم تـُـظهر المستحضرات، في كل من الشكل الهلامي (المثال ١) وشكل هلام الرش (المثال ٢) المحتوية على كيتـوبروفن ketoprofen، بنزوفنـون-٤ benzophenone-4، و BHA بتركيز ٠,١٪ سميّـة ضوئية محتملة في الاختبار خارج الجسم الحي، مما يؤكد أهمية كمية مضاد التأكسد بهدف تقليل الأحداث غير الملائمة الناتجة عن إنتاج جـذور حـرة free radical.

اختبار الانحلال الضوئي خارج الجسم الحي

أجريت، بهدف إثبات فعالية مرشح البنزوفنون-٤ benzophenone-4 الشمسية في حماية كيتوبروفن ketoprofen من الانحلال الضوئي، دراسة الاستقرار الضوئي على سلسلة منتجات أساسها كيتوبروفن ketoprofen وتشمـل المرشحـات المعنيـة طبقـاً لإرشـادات " ICH TOPIC Q1 B-اختبـار الاسـتقرار الـضوئي لمـواد فعالـة جديـدة ومنتجـات طبيـة (CPMP/ICH/279/95) مقارنة مع هلام كيتوم Ketum قيد الإنتاج الحالي (الدفعة ١٦٠/٢٠٠١).

ظروف العمليـة

أجري الاختبار على المنتجات التالية:

كيتوبروفن UV ketoprofen (هلام)-المثال ١

كيتوبروفن UV ketoprofen (رش)-المثال ١

عرِّضت ٤ أجزاء متساوية تبلغ حوالي ١ غم من كل دفعة هلام للإشعاع لفترة ساعة واحدة تحت ظروف الإضاءة التالية:

١٧٩ كيلولكس Klux ضمن المدى المرئي و٧٩ واط/م^2 Watt/meter square (W/m^2) في منطقة UV.

وعند بداية التحليل وبعد ١٠، ٢٠، ٣٠، ٦٠ دقيقة من التعـرض للـضوء، أجريـت التحاليل التالية على عينات الهلام: المعايرة titration والشوائب impurities (بواسطة استشراب بسائل عالي الأداء high performance liquid chromatography (HPLC)).

حيث لوحظ، في المنتجات المحتوية على مرشـح البنزوفنـون-٤ benzophenone-4، حماية ضوئية جيدة بالنسبة لمنتج هلام كيتوم Ketum، كما ثـبت عـن طريـق النقـصان المقيـّـد جداً في عيار كيتوبروفن ketoprofen وبتكـوّن منخفـض جداً للشوائب.

الجدول ٥ اختبار الانحلال الضوئي (هلام كيتوبروفن ketoprofen بتركيز ٢,٥٪ UV مقابل هلام كيتوم Ketum)

(هلام) المثال ١	التحليل الابتدائي	الدقيقة ١٠	الدقيقة ٢٠	الدقيقة ٣٠	الدقيقة ٦٠
العيار (غم/١٠٠ غم)	٢,٥٢٦ (+ ١,٠٪)	٢,٥١٦ (+ ٠,٦٪)	٢,٥١٤ (+ ٠,٥٪)	٢,٤٩٨ (- ٠,١٪)	٢,٤٦٥ (-١,٣٪)
مجموع الشوائب (مساحة التعتيق age area ٪)	٠,٣٦٪	٠,٧٣٪	١,٢٪	١,٣٩٪	٢,٧٩٪

(رش) المثال ٢	التحليل الابتدائي	الدقيقة ١٠	الدقيقة ٢٠	الدقيقة ٣٠	الدقيقة ٦٠
العيار (غم/١٠٠ غم)	٢,٤٣٢ (-٢,٧٪)	٢,٤٢٣ (- ٣,١٪)	٢,٤١٥ (-٣,٤٪)	٢,٤٠٦ (- ٣,٨٪)	٢,٣٧٢ (-٥,١٪)
مجموع الشوائب (مساحة التعتيق ٪)	٠,٨١٪	١,٠٩٪	١,٦١٪	١,٧٦٪	٣,٢٥٪

(هلام كيتوم)	التحليل الابتدائي	الدقيقة ١٠	الدقيقة ٢٠	الدقيقة ٣٠	الدقيقة ٦٠
العيار (غم/١٠٠ غم)	٢,٤٢٠ (-٣,٢٪)	٢,١٢٧ (-١٤,٩٪)	١,٩٠٦ (-٢٣,٨٪)	١,٧٠١ (-٣٢,٠٪)	١,٤٢٥ (-٤٣,٠٪)
مجموع الشوائب (مساحة التعتيق ٪)	٠,٧٣٪	٦,٧٠٪	١١,٥٢٪	١٧,١٢٪	٢٥,٢٤٪

٥ الاستنتاجات:

يبدو أنه للمرشح المستخدم (بنزوفنون-٤ benzophenone-4) فعالية جيدة كحامي ضوئي للكيتوبروفن ketoprofen في كلا التركيبتين المحللتين.

معايرة النفاذيـــة خارج الجســـم الحـــي (غشاء تخليقي)

أجريت دراسة الانتشار خارج الجسم الحي باستخدام جهاز يتألف من ٦ خلايا تـشين Chien Cells. وتتكون مثل هذه الخلية من نظام أفقي من حجيرتيـــْن يوضع بينهمـــا غـــشاء (وفي الحالة الخاضعة للاختبار غشاء تخليقي من نترات nitrate/أسيتات الـــسليلوز cellulose acetate).

وتعمل الحجيرتان، العلوية والسفلية على التوالي، كمانحة Donor ومستقبلة Receptor.

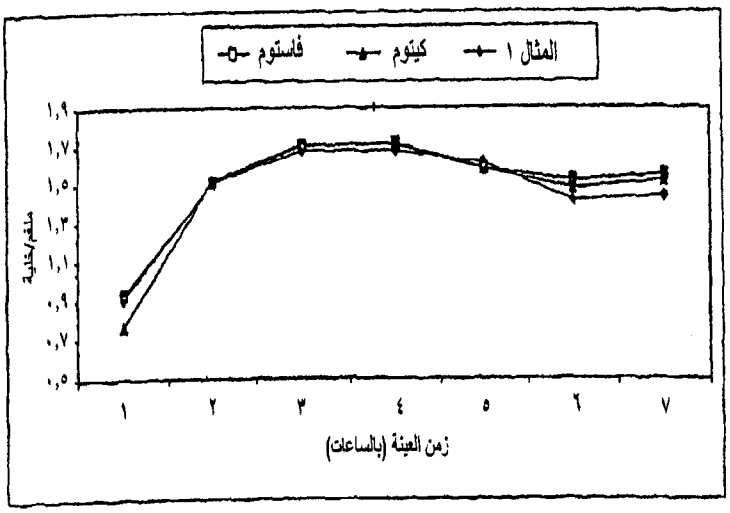
وتوجد المادة داخل المانحة، وانتشارها هو المقصود تقييمه، ويوجد داخل المـــستقبلة وسط مناسب لمحاكاة الحجيرة في الجسم الحي. وتـــُضبط درجة حرارة حجيرة المـــستقبلة عند ٣٥°م بشكلٍ ثابت باستخدام حمام دائر؛ ويحافظ على الحجيرة المانحة ملامـــسة للوســـط المحيط. ويحدد تدفق المقوم الفعال عبر الغشاء مع الزمن بإزالة مقدارٍ متـــساوٍ مـــن وســـط المستقبلة عند فترات زمنية محددة مـــسبقاً (صـــفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ ســـاعات)، ويـــُعاد تزويد هذا المقدار فيما بعد، للمحافظة على حجم وسط المستقبلة ثابتاً. ويـــحلل حجم العينة المزال بهذه الكيفية لتحديد محتوى المقوم الفعال (كيتوبروفن ketoprofen).

وأنجز التحكم التحليلي بواسطة طرق التحليل الطيفي spectroscopic (UV). وأجريـــت جميع إجراءات الاختبار وفقاً للتطبيقات المخبرية الجيدة Good Laboratory Practice (GLP).

ويتكون الجهاز المستخدم في الدراسة الحاليـــة مـــن ٦ خلايـــا ممـــا يـــسمح بتنفيـــذ ثلاثة اختبـــارات للـــمادة الخاضعـــة للاختبـــار وللمادة المرجعية لكل دورة.

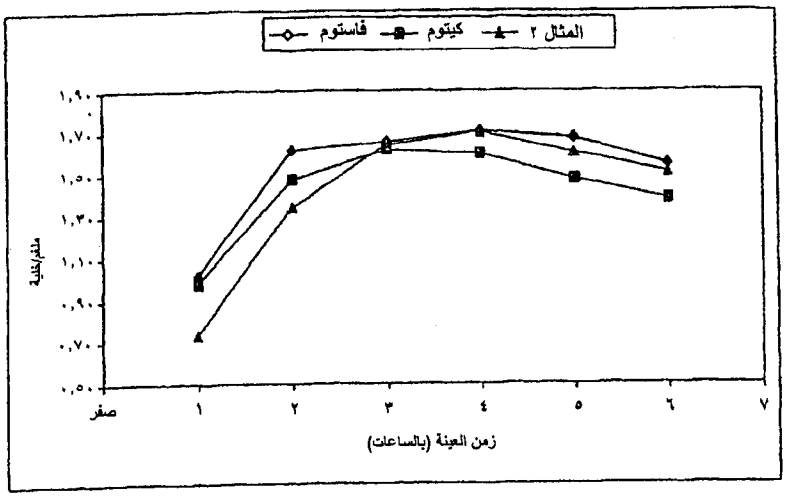
الجدول ٦

زمن العينة	فاســـتوم Fastum	كيتوم Ketum	المثال ١
ساعات	(ملغم/خلية)	(ملغم/خلية)	(ملغم/خلية)
١	٠,٩٣	٠,٧٧	٠,٩١
٢	١,٥١	١,٥٢	١,٥١
٣	١,٧	١,٧١	١,٦٨
٤	١,٧٢	١,٧١	١,٦٨
٥	١,٥٨	١,٥٨	١,٦١
٦	١,٥٢	١,٤٨	١,٤٢
٨	١,٥٥	١,٥٢	١,٤٤



الجدول ٧

زمن العينة	فاســتوم Fastum	كيتوم Ketum	المثال ٢
ساعات	(ملغم/خلية)	(مغم/خلية)	(ملغم/خلية)
١	١,٠٢	٠,٩٨	٠,٧٤
٢	١,٦٢	١,٤٨	١,٣٤
٣	١,٦٦	١,٦٢	١,٦٤
٤	١,٧١	١,٦٠	١,٧٠
٥	١,٦٨	١,٤٨	١,٦١
٦	١,٥٥	١,٣٨	١,٥١



الاستنتاجات: تُظهر التركيبات (المثال ١ والمثال ٢) المحتوية على كيتوبروفن ketoprofen، بنزوفنون-٤ benzophenone-4، BHA (تركيزه ٠,١٪)، بفضل النسبة الكافية بين المذيبات الإسهامية والبوليمرات، بأن لها خصائص نفاذية خارج الجسم الحي متراكبة بالنسبة للمنتجات التجارية المرجعية (هلام فاستوم (علامة تجارية مسجلة) ®Fastum، هلام كيتوم Ketum).

معايرة المسكِّن

لأجل إثبات الفعالية المسكِّنة analgesic activity لتركيبة المثال ٢ أجريت معايرة على الحيوانات (الجرذان).

درس ٢٠ جرذاً ذكراً (يتراوح وزنها ١٧٠ إلى ٢٢٠ غم). استخدمت طريقة راندال Randall وسليتّو Selitto المعدلة (انظر ما جاء في المرجع Arch. Int. Pharmacodyn. 1957, 111:409-19) لقياس عتبة الألم pain threshold. وحُسب دليل الألم pain index (PI) وفقاً لما جاء عن تسوكادا Tsukada ومعاونيه (انظر إلى المرجع Arzneim. Forsch. Drug Res. 1978, 28: 428-38) (دليل الألم= عتبة الألم بعد حقن العامل الالتهابي/عتبة الألم قبل حقن العامل الالتهابي).

حُقن ٠,١ مل من معلق كاراجنين karragenin تركيزه ١٪ تحت بطن القدم الخلفية posterior paw للحيوانات.

وبعد ساعتين، وضِعت كمية محددة (٧٠ ملغم/جرذ) من التركيبات الخاضعة للاختبار موضعياً على القدم المحقونة ودُلِّكت نقطة الحقن بلطف فترة من الزمن لضمان توزيع منتظم ونفاذية منتظة للعنصر الرئيسي الفعّال خلال الجلد.

تم توزين التركيبة التي على شكل هلام قبل الاستخدام بينما تمَّ قياس زمن التزويد اللازم لانطلاق نفس الكمية، بالوزن، من الهلام بالنسبة لتركيبة الرش.

وأجري تقييم مباشر لدليل الألم (PI مباشرة) بعد استخدام المنتجات.

وقيِّم دليل الألم بعد ساعتين من استخدام المنتجات (PI بعد ساعتيْن).

وتم مقارنة هلام فاستوم Fastum، تركيبة الغفل، هلام الرش (تركيب المثال ٢) وتركيبة الغفل في المعايرة.

النتائج مسجلة في الجدول ٨

الدواء	الجرعات (ملغم/جرذ)	عدد الحيوانات	دليل الألم (مباشرة)	دليل الألم (بعد ساعتين)
تركيبة الغفل	٧٠	٥	٠,٥٥٥	٠,٥٦١
هلام فاستوم	٧٠	٥	٠,٥٤٨	١,٠٧٣
تركيبة الغفل	٧٠	٥	٠,٨٢٣	٠,٤٦٦
هلام الرش (المثال ٢)	٧٠	٥	١,١٦٠	١,٢٨٥

الاستنتاجات: تُظهر تركيبة هلام الرش (وفقاً للمثال ٢) المحتوية على كيتوبروفن ketoprofen، بنزوفنون-٤ benzophenone-4، BHA ومادة داسرة مناسبة (ثلاثي فلوروإيثان trifluoroethane ١٣٤أ، الذي يتيح إنتاج علب إيروسول aerosol تحت الضغط) خواص مسكّنة فورية بشكل مدهش والتي تكون بعد ساعتين أعلى من منتج الهلام. ومن المدهش أن هذه الخواص أعلى حتى بالنسبة لنفس تركيبة الغفل لهلام الرش بعد الاستخدام مباشرة. ويفترض أن التأثير التعاوني يحدث بين الفعل المسكّن للكيتوبروفن ketoprofen والفعل التبريدي بسبب تزويد الغاز الداسر تحت الضغط.

عناصر الحماية

١- تركيب صيدلي موضعي topical pharmaceutical composition يتميّز في أنه يتضمن:

أ) كيتوبروفن ketoprofen على شكل حمض طلق free acid أو أملاحه المقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable salts أو مزائج منها؛

ب) سوليزوبنزون sulisobenzone؛

جـ) بيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole

ويحتمل في توليفة مع سواغات excipients مقبولة صيدلياً حيث يكون بيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole موجوداً بتراكيز تتراوح بين ٠,٠٥-٠,٢٪ بالوزن.

٢- التركيب وفقاً لعنصر الحماية ١ حيث يتكون الكيتوبروفن ketoprofen من مزيج من زميريه isomers الاثنين أو أملاحهما المقبولة صيدلياً.

٣- التركيب وفقاً لعنصر الحماية ١ حيث حيث يتكون الكيتوبروفن ketoprofen من مزيج راسيمي racemic mixture من زميريه isomers الاثنين أو أملاحهما المقبولة صيدلياً.

٤- التركيب وفقاً لعنصر الحماية ١ حيث يتكون الكيتوبروفن ketoprofen من الزمير S(+) S(+) isomer أو أملاحه المقبولة صيدلياً.

٥- التركيب وفقاً لعناصر الحماية ١ إلى ٤ حيث يتكون الكيتوبروفن ketoprofen من مزيج يتشكل من الشكل الحمضي acid form والشكل الملحي salified form المعني.

٦- التركيب الصيدلي pharmaceutical composition وفقاً لعناصر الحماية ١-٥، حيث تتراوح النسبة المئوية للكيتوبروفن ketoprofen، محسوبة كحمض طلق free acid، كمزيج من الزمراء isomers، من ٠,٥ إلى ٥٪ بالوزن، أو كزمير S(+) S(+) isomer، من ٠,٥ إلى

٢,٥٪ بالوزن.

٧- التركيب الصيدلي pharmaceutical composition وفقاً لعنصر الحماية ٦، حيث تتراوح النسبة المئوية للكيتوبروفن ketoprofen محسوبة كحمض طلق free acid، كمزيج من زمرائه isomers، من ٢ إلى ٥٪ بالوزن، أو كزمير S(+) isomer S(+)، من ١ إلى ٢,٥٪ بالوزن.

٨- التركيب الصيدلي pharmaceutical composition وفقاً لعنصر الحماية ٧، حيث تتراوح النسبة المئوية للكيتوبروفن ketoprofen محسوبة كحمض طلق free acid، كمزيج من زمرائه isomers، من ٢,٥ إلى ٣٪ بالوزن، أو كزمير S(+) isomer S(+)، من ١,٢٥ إلى ١,٥٪ بالوزن.

٩- التركيب الصيدلي الموضعي topical pharmaceutical composition وفقاً لعناصر الحماية ١-٨، حيث تتراوح النسبة المئوية للسوليزوبنزون sulisobenzone كمرشح UV filter UV من ٢ إلى ٤٪.

١٠- التركيب الصيدلي pharmaceutical composition وفقاً لعناصر الحماية ١-٩، حيث تتراوح النسبة المئوية لبيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole كعامل مضاد للتأكسد antioxidant agent بين ٠,٠٧٥ و ٠,١٥٪ بالوزن.

١١- التركيب الصيدلي pharmaceutical composition وفقاً لعناصر الحماية ١-١٠، يتميز بالتركيبة العامة: كيتوبروفن ketoprofen بنسبة تتراوح من ٢,٥-٣٪، بنزوفنون-٤ benzophenone-4 (سوليزوبنزون sulisobenzone) بنسبة تتراوح من ٢-٤٪، BHA (مضاد للتأكسد antioxidant) بنسبة تتراوح من ٠,٠٧٥-٠,١٥٪، معززات نفاذية permeability promoters بنسبة تتراوح من صفر-٢٠٪، مواد عطرية fragrances بنسبة

تتراوح من صفر-٠,٥٪، إيثانول ethanol بنسبة تتراوح من ٢٠-٥٠٪، ماء بمقدار كافٍ حتى تصل النسبة إلى ١٠٠٪.

١٢- التركيب وفقاً لعناصر الحماية ١-١١، حيث تُختار الأملاح المقبولة صيدلياً من كيتوبروفن ketoprofen من الفئة التي تشتمل على أملاح صوديوم sodium، بوتاسيوم potassium، كالسيوم calcium، مغنيسيوم magnesium، تروميثامين tromethamine، هيدروكسي إثيل أمين hydroxy ethylamine، ثنائي (هيدروكسي إثيل)-أمين di(hydroxyethyl)-amine، ثلاثي (هيدروكسي إثيل)-أمين tri(hydroxyethyl)-amine، ليزين lysine، آرجينين arginine.

١٣- التركيبات وفقاً لعناصر الحماية ١-١٢ حيث تُختار السواغات excipients المقبولة صيدلياً من الفئة التي تشتمل على من: مواد مساعدة adjuvants، فيتامينات vitamins، مواد مغلِّظة للقوام thickeners، غروانيات واقية protective colloids، مواد استرطابية humectants، مواد عطرية fragrances، متعددات زيوت polyoils، الكتروليتات (مواد كهرلية) electrolytes، مواد مهلِّمة gelifiers، بوليمرات polymers أو بوليمرات إسهامية copolymers، مواد مستحلبة emulsifiers، مثبتات مستحلب emulsion stabilisers، مواد حافظة preservants، جسيمات دهنية liposomes، كحول إثيل ethyl alcohol، ثنائي إثيلين غليكول أحادي إثيل إيثر diethylene glycol monoethyl ether، مركبات ثلاثي غليسريد triglycerides EP متوسطة السلسلة، يوريا urea، كبريتوكسيد ثنائي المثيل dimethyl sulphoxide (DMSO)، كربومر carbomer، أيزوبارافين لوريث-٧ isoparaffin laureth-7، صمغ زانتان xanthan gum، كاراجينين carrageenin، صمغ عربي acacia gum، صمغ جوار guar gum، هلام آجار agar gel، ألجينات alginates ومثيل هيدروكسي سليلوز methyl hydroxy cellulose، كربوكسي مثيل سليلوز carboxymethylcellulose، هيدروكسي بروبيل سليلوز hydroxypropyl cellulose، هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز hydroxypropyl methyl cellulose، هيدركسي إثيل سليلوز hydroxyethyl cellulose، إثيل

سليلوز ethyl cellulose، متعددات أكريلات polyacrylates، كحول متعدد فينيل polyvinyl alcohol، متعدد فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone، سليكا غروانية colloidal silica، بانثنول panthenol.

١٤- التركيب الصيدلي pharmaceutical composition وفقاً لعناصر الحماية ١-١٣ على شكل هلام gel، غسول هلام رش spray gel lotion، كريم غير زيتي non oily cream ملائم للمعالجة الموضعية topical treatment لأمراض التهابية inflammatory pathologies أو أمراض العضلات الهيكلية skeletal muscle infirmities تُختار من ألم عضلي myalgias/التهاب عضلي myositis، التواء المفصل sprains، كدمات contusions.

١٥- تراكيب صيدلية pharmaceutical composition وفقاً لعنصر الحماية ١٤ تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen على شكل هلام رش spray gel تتميز بوجود مادة داسرة propeller تحت الضغط.

١٦- تركيب صيدلي Pharmaceutical composition وفقاً لعنصر الحماية ١٥، حيث تُختار المادة الداسرة propeller من الفئة المكونة من نتروجين nitrogen تحت الضغط ورباعي فلوروإيثان tetrafluoroethane ١٣٤أ.

١٧- تراكيب صيدلية pharmaceutical compositions وفقاً لعنصر الحماية ١٦، حيث تكون المادة الداسرة propeller عبارة عن رباعي فلوروإيثان tetrafluoroethane ١٣٤أ.

١٨- تركيب صيدلي Pharmaceutical compositions وفقاً لعناصر الحماية ١٤-١٧ يتكون من:
أ) كيتوبروفن ketoprofen على شكل راسيمي racemic form أو مزيج من زمرائه isomers أو كزمير (+) (+) isomer على شكل حمض طلق free acid أو كأملاح مقبولة صيدلياً منه أو مزيج منها، بتركيز، يحسب كحمض طلق free acid من ٠,٥-٥٪ بالوزن؛

ب) سوليزوبنزون sulisobenzone، كمرشح UV filter UV، بتركيز ٢-٤٪ بالوزن؛

جـ) بيوتيل هيدروكسيل أنيسول butyl hydroxyl anisole، كمضاد للتأكسد anti-oxidant، بتركيز ٠,٠٧٥-٠,١٥٪ بالوزن؛

ويحتمل في توليفة مع مواد مضافة مقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable additives.

١٩- تراكيب صيدلية pharmaceutical compositions وفقاً لعناصر الحماية ١-١٨ على شكل مواد هلامية gel، هلامات رش spray gels، غسولات lotions، كريمات غير دهنية non greasy creams ملائمة لمعالجة موضعية topical treat لأمراض التهابية inflammatory pathologies أو أمراض العضلات الهيكلية skeletal muscle infirmities تُختار من ألم عضلي myalgias/التهاب عضلي myositis، إلتواء المفصل sprains، كدمات contusions.

٢٠- استخدام السوليزوبنزون sulisobenzone بنسب مئوية من ٢ إلى ٤٪، كمرشح UV UV filter، لتحضير تراكيب صيدلية pharmaceutical compositions تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen وفقاً لعنصريْ الحماية ١ و١٤، للمعالجة الموضعية topical treat لأمراض إلتهابية inflammatory pathologies.

٢١- استخدام البيوتيل هيدروكسي أنيسول butyl hydroxy anisole بنسب مئوية من ٠,٠٧٥ إلى ٠,١٥٪، كعامل مضاد للتأكسد anti-oxidant، لتحضير تراكيب صيدلية pharmaceutical compositions تحتوي على كيتوبروفن ketoprofen وفقاً لعنصريْ الحماية ١ و١٤، للمعالجة الموضعية topical treat لأمراض إلتهابية inflammatory pathologies.