ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 33454 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/19; A61K 9/06

(43) Date de publication :
03.07.2012

(21) N° Dépôt :
34565

(22) Date de Dépôt :
23.01.2012

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2009/003749 24.06.2009

(71) Demandeur(s) :
STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGIES, LLC, 58 Charles Street Cambridge MA 02141 (US)

(72) Inventeur(s) :
FOSSEL, Eric, Thor

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

(54) Titre : **COMPOSITION TOPIQUE CONTENANT DE L'IBUPROFÈNE**

(57) Abrégé : La présente invention porte d'une manière générale sur l'administration transdermique de diverses compositions. Sous certains aspects, l'administration transdermique peut être facilitée par l'utilisation d'un environnement biophysique hostile. L'ensemble de modes de réalisation fournit une composition pour une administration topique comprenant de l'ibuprofène et/ou un sel d'ibuprofène, un donneur d'oxyde nitrique et facultativement un environnement biophysique hostile. Dans certains cas, la composition peut être stabilisée à l'aide d'un polymère de stabilisation tel que la gomme de xanthane, le KELTROL® BT et/ou le KELTROL® RD, du propylène glycol et un agent tensio-actif à base de polysorbate tel que le polysorbate 20, qui apporte de manière inattendue une stabilité de température à la composition, par exemple à des températures élevées telles qu'au moins 40°C (au moins environ 104°F), par comparaison avec des compositions ne comportant pas un ou plusieurs de ces éléments.

الوصف المختصر

يتعلق الإختراع الحالى عموماً بتوصيل تركيبات مختلفة عبر الجلد . وفى بعض الأوجه يمكن تسهيل التوصيل عبر الجلد بإستخدام بيئة حيوية طبيعية عدائية . ويقدم أحد النماذج تركيبة للتوصيل السطحى تشتمل على الإيبوبروفين و/أو ملح الإيبوبروفين , ومانح أكسيد نيتريك , وإختيارياً بيئة حيوية طبيعية عدائية , وفى بعض الحالات , يمكن أن تثبت التركيبة بإستخدام بوليمير تثبيت مثل صمغ زانثان , KELTROL® BT , و/أو KELTROL® RD , وبروبيلين جليكول , وخافض للتوتر السطحى بولي سوربات مثل بولى سوربات 20 والتى تقدم بصورة غير متوقعة ثبات للتركيبة عند درجة حرارة مرتفعة مثل 40° م (على الأقل حوالى 140° ف) مقارنة بالتركيبات التى تفتقر إلى واحدة أو أكثر منها .

0 13 JUIL 2012

توصيل إيبوبروفين ومركبات أخرى

مجال الإختراع

يتعلق الإختراع الحالى عموماً بتوصيل تركيبات مختلفة عبر الجلد .

الخلفية

بينما يعتبر توصيل العقاقير عبر الجلد أمر مرغوب فيه , إلا أنه محصور بالتقنيات الحالية . ولقد وصلت أصناف صيدلية قليلة بنجاح عبر الجلد بجرعات مؤثرة . وعلى سبيل المثال , فإن عدداً محدوداً من العقاقير مثل الستيرويدات , النيكوتين , والنيتروجليسرين , والتى تكون غير مشحونة , ولا تشكل روابط هيدروجين , قد وصلت بنجاح بالإنتشار السلبي , اعتماداً على فارق التركيز العقار بين خارج وداخل الجلد لتوصيله وفقاً لقانون فيك الأول للإنتشار . وتعتبر كمية العامل الصيدلى التى يمكن توصيلها من خلال الإنتشار البسيط محدودة أيضاً . فعلى سبيل المثال , فمتى ما كان التركيز بداخل الطبقة القرنية المخططة مساوياً له بخارجها فإن تدفق العامل الصيدلى قد يتوقف . وهكذا , فإننا فى حاجة إلى تحسينات فى توصيل التركيبات عبر الجلد , وموضعياً , وعموماً .

ملخص الإختراع

يتعلق الإختراع الحالى بتوصيل التركيبات عبر الجلد , أو موضعياً , أو عموماً , وفى بعض النماذج بتوصيل عبر الجلد بإستخدام بيئة حيوية طبيعية عدائية . وتشتمل الأمثلة على الإيبوبروفين وعوامل صيدلية أخرى . وتتضمن مادة موضوع الإختراع الحالى , فى بعض الحالات , منتجات متعلقة , وحلول بديلة لمشكلة محددة , و/أو مجموعة من الإستخدامات المختلفة لواحد أو أكثر من الأنظمة و/أو العناصر .

وفى أحد النماذج , قدمت تركيبات لها ثبات لدرجة حرارة عالية نسبياً . وفى بعض النماذج , وعلى سبيل المثال , يمكن أن تشمل تركيبة الإختراع الحالى بوليمير تثبيت , وبروبيلين جليكول , وخافض للتوتر السطحى بولي سوربات . وتشمل الأمثلة الغير حاصرة لبوليمير التثبيت صمغ زانثان , KELTROL® BT , و/أو KELTROL® RD , ومثال خافض التوتر السطحى البولي سوربات هو البولي سوربات 20 . ويلجأ إلى مثل تلك التركيبة لخلق ثبات لدرجة حرارة عالية مدهش , حيث أن التركيبات التى تتضمن أى إثنين من تلك المكونات (وليس الثالث) قد وجد أنها تفتقر إلى مثل خواص الثبات لدرجة الحرارة العالية تلك . وليس من المعلوم حالياً لماذا تكون تلك التركيبة من المكونات مؤثرة بدرجة ملحوظة فى تسهيل الثبات لدرجة الحرارة العالية نسبياً التى تجرى مناقشتها هنا , حيث أن تلك المكونات غير معروفة بأنها تساهم فى أى تفاعلات كيميائية واضحة مع بعضها البعض ، وينخفض الثبات عند درجة الحرارة العالية بدرجة كبيرة عندما يزال أحد تلك المكونات . وبالإضافة الى ذلك ، فإن بروبيلين الجليكول غير معروف بأنه يعمل فى التركيبات الصيدلية كعامل مثبت .

وهكذا ، وفى أحد الأوجه ، فإن الإختراع الحالى يوجه الى تركيبة للتوصيل السطحى الى جلد شخص . وفى أحد النماذج ، تشمل التركيبة مانح أكسيد نيتريك ، وبيئة حيوية طبيعية عدائية ، وبوليمير تثبيت ، وبروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولي سوربات ، وإيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

وفى مجموعة أخرى من النماذج ، يشمل على الأقل حوالى 80% وزناً من التركيبة ، ماء ، وملح كلوريد واحد على الأقل ، ومانح أكسيد نيتريك ، وبوليمير تثبيت ، وبروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

وتشمل التركيبة – فى مجموعة أخرى من التركيبة – ماء ، وكلوريد صوديوم ، ومانح أكسيد نيتريك ، وستيرات جليسريل ، وكحول ستيل ، وكلوريد بوتاسيوم ، وسكوالان ، وبوليمير تثبيت ، وميرستات أيزوبروبيل ، حمض أولييك ، وبروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

وتشمل التركيبة – فى مجموعة أخرى من النماذج ، كل من المركبات الآتية بتركيزات لا تزيد عن ± 20% من التركيزات المذكورة : ماء بتركيز حوالى 44.2 كلوريد صوديوم بتركيز حوالى 10% وزناً ، مانح أكسيد نيتريك بتركيز حوالى 7.5% وزناً ، ستيرات جليسريل بتركيز حوالى 7% وزناً ، كحول ستيل بتركيز حوالى 7% وزناً ، كلوريد بوتاسيوم بتركيز حوالى 5.5% وزناً ، بروبيلين جليكول بتركيز حوالى 5% وزناً ، سكوالان بتركيز حوالى 4% وزناً ، عامل خافض للتوتر السطحى بولى سوربات بتركيز حوالى 2% وزناً ، ميريستات أيزوبروبيل بتركيز حوالى 1% وزناً ، حمض أولييك بتركيز حوالى 1% وزناً ، بوليمير تثبيت بتركيز حوالى 0.8% وزناً ، إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين بتركيز حوالى 5% وزناً .

وتشمل التركيبة فى مجموعة أخرى من النماذج ، مانح أكسيد نيتريك ، وبيئة حيوية طبيعية عدائية ، بوليمير تثبيت ، وبروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، وإيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين . وفى مجموعة أخرى من النماذج يشمل على الأقل حوالى 30% وزناً من التركيبة ، ماء ، وملح كلوريد واحد على الأقل ، وبوليمير تثبيت ، وبروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

وفى وجه آخر ، يوجه الإختراع الى إستخدام تركيبة فى تحضير دواء لعلاج مرض أو حالة كما نوقشت هنا . وفى أحد مجموعات النماذج ، تشمل تركيبة الدواء ، مانح أكسيد نيتريك ، وبيئة حيوية طبيعية عدائية ، بوليمير تثبيت ، وبروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، وإيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

وفى مجموعة أخرى من النماذج ، يشمل على الأقل حوالى 80% وزناً من التركيبة ، ماء ، وملح كلوريد واحد على الأقل ، ومانح أكسيد نيتريك ، وبوليمير تثبيت ، وبروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

وتشمل التركيبة للدواء – فى مجموعة أخرى من النماذج – ماء ، وكلوريد صوديوم ، ومانح أكسيد نيتريك ، وستيرات جليسريل ، وكحول ستيل ، وكلوريد بوتاسيوم ، وسكوالان ، وبوليمير تثبيت ، وميرستات أيزوبروبيل ، حمض أولييك ، وبروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

وتشمل التركيبة – فى مجموعة أخرى من النماذج ، كل من المركبات الآتية بتركيزات لا تزيد عن ± 20% من التركيزات المذكورة : ماء بتركيز حوالى 44.2 كلوريد صوديوم بتركيز حوالى 10% وزناً ، مانح أكسيد نيتريك بتركيز حوالى 7.5% وزناً ، ستيرات جليسريل بتركيز حوالى 7% وزناً ، كحول ستيل بتركيز حوالى 7% وزناً ، كلوريد بوتاسيوم بتركيز حوالى 5.5% وزناً ، بروبيلين جليكول بتركيز حوالى 5% وزناً ، سكوالان بتركيز حوالى 4% وزناً ، عامل خافض للتوتر السطحى بولى سوربات بتركيز حوالى 2% وزناً ، ميريستات أيزوبروبيل بتركيز حوالى 1% وزناً ، حمض أولييك بتركيز حوالى 1% وزناً ، بوليمير تثبيت بتركيز حوالى 0.8% وزناً ، إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين بتركيز حوالى 5% وزناً .

وتشمل التركيبة فى مجموعة أخرى من النماذج ، مانح أكسيد نيتريك ، وبيئة حيوية طبيعية عدائية ، بوليمير تثبيت ، وبروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، وإيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين . وفى مجموعة أخرى من النماذج تشمل تركيبة الدواء بوليمير تثبيت ، بروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

وفى مجموعة أخرى من النماذج ، يشمل على الأقل حوالى 80% وزناً من التركيبة ، ماء ، وملح كلوريد واحد على الأقل ، ومانح أكسيد نيتريك ، وبوليمير تثبيت ، وبروبيلين جليكول ، وخافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

ويوجه الإختراع الحالى فى وجه آخر ، الى طريقة لصنع واحد أو أكثر من النماذج الموصوفة هنا . وفى وجه آخر ، يوجه الإختراع الحالى الى طريقة لإستخدام واحد أو أكثر من النماذج الموصوفة هنا . وفى وجه آخر ، يوجه الإختراع الى طريقة لتحضير واحد أو أكثر من النماذج الموصوفة هنا .

وستتضح مميزات أخرى وملامح جديدة للإختراع الحالى من الوصف المفصل الآتي للنماذج الغير حاصرة المختلفة للإختراع . وفى الحالات التى فيها يشمل الوصف الحالى والوثيقة المدرجة كمرجع وصف متضارب و/أو غير متماشي ، فسيكون الوصف الحالى هو المرجع المحكم . وإذا ما أدرجت وثيقتان أو أكثر بالإشارة إليهما كمرجع يشمل وصف متضارب و/أو غير متماشي بالنسبة لبعضهما البعض ، فإن الوثيقة التى لها التاريخ الفعلي المتأخر ستكون هى الحاكمة .

الوصف التفصيلي :-

يتعلق الإختراع الحالى عموماً بتوصيل تركيبات مختلفة عبر الجلد . وفى بعض الأوجه يمكن تسهيل التوصيل عبر الجلد بإستخدام بيئة حيوية طبيعية عدائية . ويقدم أحد مجموعات النماذج تركيبة للتوصيل السطحى تشتمل على الإيبوبروفين و/أو ملح الإيبوبروفين , وإختيارياً بيئة حيوية طبيعية عدائية , ومانح أكسيد نيتريك , وفى بعض الحالات , يمكن أن تثبت التركيبة بإستخدام تركيبة من بوليمير تثبيت مثل صمغ زانثان , KELTROL® BT , و/أو KELTROL® RD , وبروبيلين جليكول , وخافض للتوتر السطحى بولي سوربات مثل بولى سوربات 20 والتى تقدم بصورة غير متوقعة ثبات للتركيبة عند درجة حرارة مرتفعة مثل 40° م (على الأقل حوالى 140° ف) مقارنة بالتركيبات التى تفتقر إلى واحدة أو أكثر منها .

ويقدم أحد أوجه الإختراع تركيبات للتوصيل السطحى للمواد مثل العوامل الصيدلية (مثل العقاقير ، المركبات الحيوية ، الخ) . ويمكن وضع العوامل الصيدلية على جلد شخص مثل أنسان لتساعد على علاج حالات طبية أو أمراض و/أو الأعراض المصاحبة لها . وفى بعض النماذج ، يقدم الإختراع علاج لحالات طبية أو أمراض و/أو علل بإستخدام عوامل صيدلية (مثلاً لعلاج شخص مشخص بأن لديه حالة طبية أو مرض ، كما وصف هنا) ، وفى بعض الحالات ، يقدم الإختراع توصيل كمية دنيا من عوامل صيدلية لإعطاء مستويات مؤثرة من دواء لمنطقة مصابة سطحياً ، بينما يحد من التأثيرات الجانبية . وفى بعض الحالات يمكن أن تخفض الجرعة المؤثرة من العامل الصيدلى عن الجرعة المؤثرة من العامل الصيدلى عندما يؤخذ فمياً .

وعلى سبيل المثال ، وفى مجموعة من النماذج ، يكون العامل الصيدلى الإيبوبروفين و/أو ملح الإيبوبروفين وبينما يكون الإيبوبروفين عامل مؤثر ضد الألم عندما يعطى فمياً ، فإنه يمكن أن يهيج بطانة المعدة ، ومثالياً ما يحذر الأشخاص الذين لديهم ميل لحدوث قرح أو لديهم قناة هضمية عليا متهيجة لتجنب إستخدام الإيبوبروفين . وبذلك يتيح الإختراع الحالى – فى أحد مجموعات النماذج – الإستخدام السطحى للإيبوبروفين على موضع الإلتهاب أو الألم ، بينما يتجنب باقى الجسم ، وبخاصة المعدة . ويمكن أيضاً للتركيبة أن تشمل مانح أكسيد نيتريك مثل L – أرجينين ، والذي قد يكون مفيداً مثلاً لزيادة تدفق الدم الموضعي فى محل التوصيل ، والذى بدوره يمكن أن يعزز توصيل العامل الصيدلى ، مثلاً موضعياً أو عمومياً . وفى بعض الحالات ، يمكن أن يحدث التحذير التعزيز بالحفاظ على فارق تركيز مناسب عند موضع التوصيل .

وبالإضافة الى ذلك ، وفى بعض الحالات ، مكن أن تصاغ التركيبة بحيث تخلق بيئة حيوية طبيعية عدائية لعامل صيدلى (مثل الإيبوبروفين) وفى بيئة حيوية طبيعية عدائية ، يمكن أن تكون البيئة المحيطة بالعامل الصيدلى هى البيئة التى تجعل العامل الصيدلى فى بيئة غير مفضلة كيميائياً

و/أو فعالياً ، بالنسبة للجلد (فمثلاً تكون القدرة الكيميائية و/أو الطاقة الحرة للعامل الصيدلى فى البيئة الحيوية الطبيعية العدائية أكبر بكثير من القدرة الكيميائية و/أو الطاقة الحرة للعامل الصيدلى فى الجلد ، ومن ثم تشجع فعالياً النقل الى داخل الجلد) ، وبخاصة الطبقة القرنية المخططة .

وتصف أمثلة لمثل تلك التركيبات فى طلب البراءة الدولية رقم PCT/US2005/013228 المقدم فى 19 أبريل 2005 ، المسمى "Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment," الصادر لـ E. Fossel ، المنشور برقم WO 2005/102282 فى 3 نوفمبر 2005 ، والذى أدرج هنا بالإشارة اليه . وقد نوقش تقنيات أخرى للبيئة حيوية طبيعية عدائية هنا بالتفصيل . وعلى أية حال ، فغالباً ما تكون مثل تلك التركيبات ثابتة عند درجات حرارة عغالية نسبياً ، مثل درجات حرارة مرتفعة مثل 40° م (على الأقل حوالى 140° ف) لفترات زمنية على الأقل حوالى يوم ، وهكذا ، وفى أحد مجموعات النماذج) . قدمت تركبات لها ثبات درجة حرارة مرتفعة نسبياً . وفى بعض النماذج ، وعلى سبيل المثال ، يمكن أن تشمل تركيبة الإختراع الحالى علاوة على ذلك بوليمير تثبيت ، وبروبيلين جليكول , وخافض للتوتر السطحى بولي سوربات . وتشمل الأمثلة الغير حاصرة لبوليميرات تثبيت مثل صمغ زانثان , KELTROL® BT , و/أو KELTROL® RD , ومثال خافض للتوتر السطحى بولي سوربات مثل بولي سوربات 20 . وستناقش هنا أمثلة أضافية .

وتعتبر مثل تلك التركيبة من المكونات لخلق ثبات درجة حرارة عالية ، مدهشة حيث أن التركيبات المحتوية على أى أثنين من تلك المكونات (دون الثالث) قد وجد أنها تفتقر الى خصائص الثبات الى درجة الحرارة العالية . وليس من المعلوم حالياً لماذا تكون تلك التركيبة من المكونات مؤثرة بدرجة ملحوظة فى تسهيل الثبات لدرجة الحرارة العالية نسبياً التى تجرى مناقشتها هنا , حيث أن تلك المكونات غير معروفة بأنها تساهم فى أى تفاعلات كيميائية واضحة مع بعضها البعض ، وينخفض الثبات عند درجة الحرارة العالية بدرجة كبيرة عندما يزال أحد تلك المكونات . وبالإضافة الى ذلك ، فإن بروبيلين الجليكول غير معروف بأنه يعمل فى التركيبات الصيدلية كعامل مثبت .

وعلى سبيل المثال ، وفى أحدى مجموعات النماذج ، يمكن أن تحدد تركيبة على أنها تلك التى لها ثبات لدرجة حرارة عالية لتحديد ما إذا كانت التركيبة تبدى فصل طور على مدى فترة زمنية طويلة نسبياً ، على المدى ساعة على الأقل حوالى ساعتين على الأقل ، يوم على الأقل ، حوالى أسبوع على الأقل ، حوالى 4 أسابيع على الأقل ، الخ . وعلى سبيل المثال ، وفى بعض النماذج ، تعرض التركيبة لدرجة حرارة وضغط إعتيادى لمدة ساعة على الأقل ، وعندئذ تحلل التركيبة تبدى فصل أو تغير فى الطور على مدى فترة زمنية طويلة نسبياً . والمركب الثابت هو ذلك الذى لا يبدى فصل طور ، بينما يمكن أن يبدى المركب الغير ثابت ، فصل طور . وقد يكون مثل ذلك الثبات مفيداً – مثلاً – لتخزين التركيبة ، ونقل التركيبة ، وعمر التخزين على الرف ، أو ما أشبه . ويمكن أن يوجد العامل الصيدلى (مثل الإيبوبروفين و/أو ملح الإيبوبروفين) عند أى تركيز مناسب ، وعلى سبيل المثال ، يمكن أن يوجد العامل الصيدلى بتركيز على الأقل حوالى 1% ، على الأقل حوالى 2% ، على الأقل حوالى 3% ، على الأقل حوالى 4% ، على الأقل حوالى 5% ، على الأقل حوالى 6% ، على الأقل حوالى 7% ، على الأقل حوالى 7.5% ، على الأقل حوالى 8% ، على الأقل حوالى 9% ، على الأقل حوالى 10% وزناً من التركيبة .

وبالإضافة الى ذلك يمكن أن وجد العامل الصيدلى فى صورة أصلية و/أو كملح . وعلى سبيل المثال فإذا ما كان الإيبوبروفين موجوداً ، فإنه يمكن أن يستخدم فى صورته الأصلية ، و/أو كواحد أو أكثر من أملاح الإيبوبروفين مثل KELTROL® BT and/or KELTROL® RD, KELZAN® XCD, KELZAN® D, KELZAN® CC, XANTURAL® 180, KELZAN® XC, XANTURAL® 75, . ويمكن الحصول على الإيبوبروفين تجارياً بسهولة .

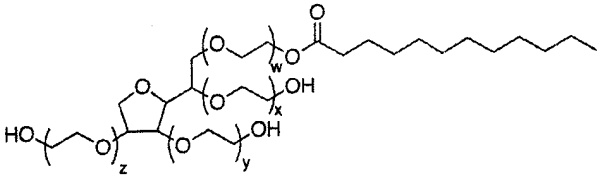
وكما هو مستخدم هنا فإن الإصطلاح " بوليمير تثبيت " هو البوليمير الذى يشمل زانثان ، مشتق صمغ أكسانثان ، و/أو مشتق صمغ أكساثان ، وعلى سبيل المثال ، KELTROL® BT and/or KELTROL® RD, KELZAN® XC, KELZAN® XCD, KELZAN® D, KELZAN® CC, XANTURAL® 180, XANTURAL® 75 أو ما أشبه ، والتى يمكن الحصول عليها جميعاً تجارياً من مصادر مختلفة . وفى بعض النماذج ، يمكن أن تستخدم تركيبات منها و/أو من بوليميرات أخرى أيضاً . وفى بعض الحالات ، يختار بوليمير التثبيت ليكون على الأقل الذى يعتبر عموماً آمناً للإستخدام فى البشر ، وبالإضافة الى ذلك ، وفى نماذج معينة ، ينتج بوليمير التثبيت تخليقياً ، و/أو يكون قد نقى الى درجة ما . ويكون لبوليمير التثبيت أى وزن جزيئى مناسب مثل على الأقل حوالى 1 مليون ، على الأقل حوالى 2 مليون ، على الأقل حوالى 5 مليون ، على الأقل حوالى 10 مليون ، على الأقل حوالى 25 مليون ، أو على الأقل حوالى 50 مليون .

ويمكن لبوليمير التثبيت أن يوجد بأى تركيز مناسب فى التركيبة . وعلى سبيل المثال يمكن أن يوجد لبوليمير التثبيت عند تركيز على الأقل حوالى 0.1% ، على الأقل حوالى 0.2% ، على الأقل حوالى 0.3% ، على الأقل حوالى 0.4% ، على الأقل حوالى 0.5% ، على الأقل حوالى 0.6% ، على الأقل حوالى 0.7% ، على الأقل حوالى 0.8% ، على الأقل حوالى 0.9% ، أو على الأقل حوالى 1% وزناً من التركيبة . وفى بعض الحالات يمكن أن يوجد أكثر من بوليمير تثبيت واحد ، ويمكن أن يوجد كل لبوليمير التثبيت بأى كمية مناسبة . وفى مثال محدد ، وفى نماذج معينة ، يتكون لبوليمير التثبيت بصفة أساسية من KELTROL® BT and/or KELTROL® RD . وفى حالات معينة ، يمكن أن يكون لبوليمير التثبيت نسبة ثابتة من KELTROL® BT و/أو KELTROL® RD ، وعلى سبيل المثال ، 1 : 1 أو 3 : 5 وزناً . وفى مثال أخر ، يمكن أن يوجد KELTROL® BT بتركيز حوالى 0.3% وزناً ويوجد KELTROL® RD بتركيز 0.5% وزناً من التركيبة ، أو يمكن أن يوجد أحدهما أو كلاهما بأحد التركيزات الأخرى الموصوفة بعاليه . وتدخل أيضاً تركيبات من تلك البوليميرات و/أو بوليميرات تثبيت أخرى فى نماذج أخرى ، مثل KELTROL® BT و صمغ أكسانثان ، KELTROL® RD و صمغ أكسانثان الخ . وفى بعض الحالات يمكن أن تستخدم عوامل مثخنة بدلاً من أو بمصاحبة بوليمير التثبيت . ومكن الحصول على الكثير من العوامل المثخنة تجارياً . وتشمل العوامل المثخنة تلك المستخدمة فى الصناعة الغذائية أو عوامل GRAS (التى تعتبر عموماً آمنة) مثل الجينين ، صمغ جوار ، صمغ الخرنوب ، الكولاجين ، بياض البيض ، فورسيلاران ، جيلاتين ، أجار ، و/أو كاراجينان ، وكذلك تركيبات منها و/أو بولميرات تثبيت أخرى . ويجب أن يكون محل التقدير – فى الوصف هنا – أن الإشارات الى بوليميرات التثبيت ، فى نماذج أخرى ، يجب أن تفهم على أنها تشمل عوامل التثخين بمصاحبة أو بدلاً من بوليميرات التثبيت .

ويمكن الحصول تجارياً على بروبيلين جليكول ، ويمكن أن يقدم كأى أيزوميز تجسيمي أو خليط من أيزوميرات . ويمكن أن يوجد بأي تركيز مناسب ، وعلى سبيل المثال يمكن أن يوجد بروبيلين جليكول بتركيز على الأقل حوالى 1% ، على الأقل حوالى 2% ، على الأقل حوالى 3% ، على الأقل حوالى 4% ، على الأقل حوالى 5% ، على الأقل حوالى 6% ، على الأقل حوالى 7% ، على الأقل حوالى 8% ، على الأقل حوالى 9% ، على الأقل حوالى 10% وزناً من التركيبة . وفى بعض الحالات ، يمكن أن تستخدم جليكولات أخرى بمصاحبة أو بدلاً من بروبيلين جليكول ، مثل بيوتيلين جليكول . وبالتالى يجب أن يكون محل التقدير – فى الوصف هنا – أن الإشارة الى بروبيلين جليكول . فى نماذج أخرى ، يجب أن تفهم على أنها تشمل عوامل التثخين بمصاحبة أو بدلاً من بروبيلين جليكول .

وبالإضافة الى ذلك ، يمكن أيضاً أن يوجد عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات بأى تركيز مناسب فى التركيبة . وعلى سبيل المثال وفى بعض الحالات ، يمكن أن يوجد عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات على الأقل حوالى 1% ، على الأقل حوالى 2% ، على

الأقل حوالى 3% ، على الأقل حوالى 4% ، على الأقل حوالى 5% ، على الأقل حوالى 6% ، على الأقل حوالى 7% ، على الأقل حوالى 8% ، على الأقل حوالى 9% ، على الأقل حوالى 10% وزناً من التركيبة . وكما هو مستخدم هنا فإن عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات هو عامل خافض للتوتر السطحى المشتمل على بولي سوربات . وعلى سبيل المثال يمكن أن يشمل عامل خافض للتوتر السطحى :- أحادى لورات سوربيتان ، أحادى بالمتات سوربيتان ، أحادى ستيرات سوربيتان ، أحادى أوليات سوربيتان ، أو ملح سوربيتان أخرى . وفى بعض الحالات ، يكون عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات الصيغة الجزيئية :-



حيث تكون w ، x ، y ، و z أي أرقام موجبة مناسبة . ويمكن أن تكون أيضاً w ، x ، y ، و z مستقلة عن بعضها هى نفسها أو مختلفة . وفى أحد مجموعات النماذج ، w+x+y+z تكون 20 (مثلاً كما بولي سوربات 20) . وفى بعض الحالات يكمن أن تستخدم سكريات بوليميرية أخرى بدلاً من أو بمصاحبة عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات . وهكذا ، يجب أن يكون محل تقدير – كما هو فى الوصف هنا – أن الإشارة الى عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات هى على سبيل المثال ، وأنه يجب أن يفهم ، فى نماذج أخرى ، أن الإشارة الى عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات يمكن أن يشمل سكريات بوليميرية أخرى بمصاحبة أو بدلاً من عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات .

وفى بعض الحالات ، يمكن أن يكون للتركيبة نسبة ثابتة من بوليمير التثبيت الى بروبيلين الجليكول الى عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات . وعلى سبيل المثال يمكن أن تكون تلك النسب حوالى 1 : 1 : 1 حوالى 1 : 6 : 3 ، حوالى 1 : 6 : 2 ، حوالى 1 : 7 : 2 ، حوالى 1 : 7 : 3 ، حوالى 1.5 : 1 : 1 ، حوالى 1.5 : 6 : 3 ، حوالى 1.5 : 6 : 4 ، حوالى 1 : 6 : 2.5 ، حوالى 1 : 6.25 : 2.5 ، حوالى 1 : 6.25 : 2.5 ، الخ . وكما ذكر بعاليه فإن تلك النسب يمكن أن تكون مفيدة – فى بعض نماذج الإختراع – فى تقديم ثبات للحرارة للتركيبة .

وكما قد نوقش ، فإن التركيبة يمكن أن تشمل مانح أكسيد نيتريك ، مثل L – أرجينين و/أو هيدروكلوريد L – أرجنين . وفى بعض الحالات ، يمكن أن يستخدم مانح أكسيد تالنيتريك هذا لزيادة تدفق الدم الموضعي عند المكان الذى توضع عليه التركيبة ، مما قد يعزز توصيل العامل الصيدلى . ويمكن أن يوجد مانح أكسيد نيتريك بأى تركيز مناسب فى التركيبة . وعلى سبيل المثال ، وفى بعض الحالات يوجد مانح أكسيد نيتريك بتركز على الأقل حوالى 1% ، على الأقل حوالى 2% ، على الأقل حوالى 3% ، على الأقل حوالى 4% ، على الأقل حوالى 5% ، على الأقل حوالى 6% ، على الأقل حوالى 7% ، على الأقل حوالى 7.5% ، على الأقل حوالى 8% ، على الأقل حوالى 9% ، أو على الأقل حوالى 10% ، وزناً للتركيبة . وفى بعض الحالات يمكن أن يستخدم واحد أو أكثر من مانحى أكسيد نيتريك (مثل 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 الخ مانح أكسيد نيتريك) .

وكما هو مستخدم هنا ، فإن " مانح أكسيد نيتريك" هو مركب قادر على إطلاق أكسيد نيتريك و/أو نقل كيميائى لشطر أكسيد النيتريك الى جزيئي أخر ، مباشرة أو بطريق غير مباشر ، مثلاً من خلال عملية حيوية . ويمكن أن يطلق مانح أكسيد نيتريك ، أكسيد نيتريك فى الجلد ، و/أو الأنسجة مثل العضلات و/أو عناصر الجهاز الدوري القربة من سطح الجلد . وتشمل الأمثلة الغير حاصرة لمانحي أكسيد نيتريك أرجينين (مثل L – أرجينين و/أو D- أرجينين) ، مشتقات أرجينين ، (مثل L- هيدروكلوريد أرجينين و/أو D- هيدروكلوريد أرجينين) ، نيترو جليسرين ، وضامات

منتحية نووياً - لأكسيد نيتريك مرتبط بمتعدد سكاريد ، وهيدروكسيل أمينات مستبدلة N – نيتروز – N ، هيدروكسيل أمينات ، 1 ، 3- (نيترو أكسى مثيل) فنيل -2- هيدروكسى بنزوات الخ و/أو أي تركيبة منها و/أو مركبات أخرى .

والى جانب L – أرجينين و/أو هيدروكلوريد L – أرجنين ، تشمل أمثلة غير حاصرة أخرى لمانحى أكسيد نيتريك D ، L - أرجينين ، D- أرجينين ، أو الكيل (مثل اثيل ، مثيل ، بروبيل ، ايزوبروبيل ، بيوتيل ، ايزوبيوتيل ، ثلا- بيوتيل ، الخ) ، أسترات من L- أرجينين و/أو D أرجينين (مثل مثيل أستر ، اثيل أستر ، بروبيل أستر ، بيوتيل أستر ، الخ) و/أو أملاحها ، وكذلك مشتقات أخرى من الأرجينين و مانحى أكسيد نيتريك . وعلى سبيل المثال تشمل الأمثلة الغير حاصرة للأملاح المقبولة صيدلياً هيدروكلوريد ، جلوتامات ، بيوتيرات ، أو جليكولات (مثلاً مؤدياً الى L – أرجينين جلوتامات ، L- أرجينين بيوتيرات ، L – أرجينين جليكولات ، D- أرجينين هيدروكلوريد ، D- أرجينين جلوتامات ، الخ) . وتشمل أمثلة أخرى لمانحى أكسيد نيتريك أخرى ، مركبات أساسها L- أرجينن مثل – دون الحصر – L هومو أرجينين ، N- هيدروكسى – L- أرجينين ، L - أرجينين معالجة بالنيترو سيلات ، N- هيدروكسى –L- أرجينين معالجة بالنيترو سيلات ، N- هيدروكسى –L- أرجينين معالجة بالنيترو سيلات ، سيتريوللين ، أورنيثين ، لينسيدومين ، نيبريد جلوتامين ، الخ ، وأملاحها (مثل هيدروكلوريد ، جلوتامات ، بيوتيرات ، جليكولات ، الخ) ، و/أو أى تركيبة من تلك المركبات و/أو غيرها .

تشمل أمثلة غير حاصرة أخرى لمانحى أكسيد نيتريك S – نيتروسوثيولات ، نيتريلات ، 2- هيدروكسى-2- نيتروهيدرازين ، أو مواد تحتية بصور مختلفة لسنتاز أكسيد نيتريك .

وفى بعض الحالات ، يمكن أن يكون مانح أكسيد نيتريك هو المركب الذى ينبه الإنتاج الداخلى لأكسيد نيتريك فى داخل الجسم . وتشمل أمثلة مثل تلك المركبات – دون الحصر - L – أرجنين ، مواد تحتية بصور مختلفة لسنتاز أكسيد نيتريك ، سيتوكنات معينة ، أدينوسين ، برادیکینین ، كارلتيكولين ، بيساكودل ، فينولفثالين ، و H - أرجنين ، أو أندوسيلين ، و/أو أى تركيبة من تلك المركبات و/أو غيرها .

وبالتالي ، فإنه يجب أن يكون مفهوماً أنه فى النماذج الموصوفة هنا التى تصف L – أرجينين و/أو هيدروكلوريد L – أرجنين ، يمكن أن تستخدم مانحات أكسيد نيتريك أخرى بدلاً منها ، أو فى تركيبة مع L – أرجينين و/أو هيدروكلوريد L – أرجنين ، فى نماذج أخرى للإختراع .

وفى بعض الحالات ، يمكن تضبيط تركيز مانح أكسيد النيتريك فى التركيبة ليكون لها مدة علاج مؤثر على الأقل حوالى 3 ساعات ، على الأقل حوالى 5 ساعات ، على الأقل حوالى 8 ساعات ، فى حالات معينة . ومكن التحكم فى المدة – مثلاً – بالتحكم فى تركيز عامل إختراق يستخدم بمصاحبة مانح أكسيد النيتريك . وقد نوقشت عوامل الإختراق هنا بالتفصيل .

ويمكن تحدد التركيز الفعلي لتطبيق معين بواسطة الشخص ذو المهارة العادة فى الفن بإستخدام ما لا يزيد عن التجارب التقليدية ، مثلاً ، لقياس كمية نقل مانح أكسيد النيتريك كدالة للتركيز فى خارج الجسم عبر جلد جثة أو نماذج حيوانية مناسبة ، أو رقعة جلدية ، أو أغشية نموذج تخليقي ، أو نماذج بشرية ، أو ما أشبه .

وكمثال غير حاصر محدد ، فى نماذج معينة ، يقدم أكسيد النيتريك بإستخدام L – أرجينين ، مثلاً ، بتركيز على الأقل (وزناً% أو و/ح) L - أرجينين (إختيارياً مع واحد أو أكثر من عوامل الإختراق كما قد نوقش هنا مثل عامل إختراق قادر على خلق بيئة حيوية عدائية) على الأقل حوالى 0.75 وزناً% ، على الأقل حوالى 1 وزناً% ، على الأقل حوالى 2 وزناً% ، على الأقل حوالى 3 وزناً% ، على الأقل حوالى 5 وزناً% ، على الأقل حوالى 7 وزناً% ، على الأقل حوالى 10 وزناً% ، على الأقل حوالى 15 وزناً% . ويمكن أن يوجد الـ L – أرجينين فى ناقل توصيل مناسب ، مثل دهان أو لوسيون . ويمكن أن يكون L – أرجينين مفيداً تحديداً فى بعض الحالات نتيجة لسموميته و قابليتة العالية للذوبان ، و/أو تكلفته المنخفضة . ولقد نوقشت أمثلة أخرى لمانحات

أكسيد النيتريك فى طلب البراءة الدولى المقدم فى 23 فبراير 2005 ، المسمى "Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance," المنشور برقم WO 2005/081964 فى 9 سبتمبر والذى أدرج هنا بالإشارة اليه فى مجمله .

ودون الرغبة بالألتزام بأي نظرية فإنه يعتقد عموماً أن تدفق العامل الصيدلى عبر الجلد يمكن أن يتباطأ كلما تراكم فى النسيج . ويقترح قانون فيك الأول للإنتشار أنه عندما يصبح التركيز بالداخل مساوياً بصفة جوهرية له فى الخارج ، يتوقف التدفق السلبي . ويمكن أن يمنع تدفق الدم الموضعي الزائد ، أو يخفض على الأقل من إيقاف تدفق العامل الصيدلى . وهكذا ، فعندما توضع التركيبة على الجلد ، يخرج العامل الصيدلى من الناقل الى داخل النسيج بصورة أسهل ، حيث أن العامل الصيدلى ينتشر بالتدفق ولا يتراكم فى تركيز فى النسيج . وهكذا ، وفى نماذج معينة يمكن أن تدرج العوامل الصيدلية فى داخل الجلد ، مثل ، الإيبوبروفين و/أو ملح الإيبوبروفين .

ويمكن أن تشمل البيئة الحيوية الطبيعية العدائية للإختراع – فى نماذج مختلفة – عوامل أسموزية عالية الشدة الأيونية ، عالية التركيز مثل اليوريا ، السكريات ، أو الكربوهيدرات ، بيئة عالية pH (مثلاً ، أكبر من حوالى 9 ، أكبر من حوالى 10 ، أكبر من حوالى 11 ، أكبر من حوالى 12 ، أو أكبر من حوالى 13) ، وبيئة منخفضة pH (أقل من حوالى 5 ، أقل من حوالى 4 ، أقل من حوالى 3 ، أقل من حوالى 2) ، أو مكونات عالية الكراهيه للماء ، أو مكونات عالية الإنتحاء للماء ، والتى تسبب زيادة فى القدرة الكيميائية و/أو الطاقة الحرة للعامل الصيدلى ، أو أى تركيبة من أثنين أو أكثر من تلك المركبات و/أو غيرها . ويمكن للمكون الكارهه للماء – فى بعض النماذج – أن يكون له معامل تجزيئة أكتانول – ماء على الأقل حوالى 100 ، على الأقل حوالى 1000 ، على الأقل حوالى 10^4 ، على الأقل حوالى 10^5 ، أو أكثر فى بعض الحالات . وبالمثل ، ويمكن للمكون المحب للماء – فى بعض النماذج – أن يكون له معامل تجزيئة أكتانول – ماء على الأقل حوالى 0.01 ، على الأقل حوالى 10^{-3} ، على الأقل حوالى 10^{-4} ، على الأقل حوالى 10^{-5} ، أو أكثر فى بعض الحالات .

وفى بعض الحالات ، تحدد التركيبة البيئة الحيوية الطبيعية العدائية . وفى حالات أخرى ، يمكن أن يعبأ العامل الصيدلى بالطريقة التى يحمل بها فى النسيج و/أو تعادل شحنته بالإشتقاق و/أو بتشكيل ملح متعادل . وتشمل أمثلة البيئات الحيوية الطبيعية العدائية – دون الحصر – البيئات عالية الشدة الأيونية (مثلاً بإضافة يوريا ، سكريات ، كربوهيدرات ، و/أو أملاح أيونية مثل كلوريد ليثيوم ، كلوريد صوديوم ، كلوريد بوتاسيوم ، كلوريد كالسيوم ، كلوريد ماغنسيوم ، كلوريد كولين ، فلوريد صوديوم ، بروميد ليثيوم ، الخ) ، وكذلك تركيبات من تلك العوامل و/أو غيرها ، مثلاً بشدات أيونية عالية (مثل أكبر من حوالى 0.25 ج ، أكبر من حوالى 1 ج ، أكبر من حوالى 2 ج ، أكبر من حوالى 3 ج ، أكبر من حوالى 5 ج ، أكبر من حوالى 10 ج ، أكبر من حوالى 15 ج ، أكبر من حوالى 20 ج ، أكبر من حوالى 25 ج ، الخ ، أو فى بعض النماذج ، بين حوالى 0.25 ج و حوالى 15 ج ، بين حوالى 5 ، و بين حوالى 15 ج ، بين حوالى 10 ج و بين حوالى 15 ج الخ) ؛ وبيئات مرتفعة أو منخفضة pH (مثلاً بإضافة أحماض أو قواعد مقبولة صيدلياً بحيث يكون pH ؛ أو بيئات عالية الكره للماء مثلاً بتخفيض محتوى الماء وزيادة محتوى الشحم ، الزيت ، و/أو الشمع للبيئة) . وفى بعض النماذج ، تكون الشدة الأيونية أى كمية أكبر من مرتين قدر الشدة الأيونية الطبيعية للدم .

ويمكن أيضاً أن تستخدم جزيئات عالية الشحنة أخرى ، مثل بولي ليسين ، بولي جلوتامين ، بولي سبارتات ، الخ ، أو كوبوليميرات من مثل تلك الأحماض عالة الشحنة ، فى نماذج معينة لخلق بيئة الحيوية الطبيعية العدائية . وتشمل الأمثلة الغير حاصرة لناقلات التوصيل التى ستحمل فى داخل النسيج ، الليبوسومات ، أو مستحلبات من كولاجين ، ببتيدات كولاجين ، أو مكونات أخرى للجلد أو غشاء القاعدة . وتشمل الأمثلة الغير حاصرة لمعادلة الشحنة ، توصيل عامل صيدلى فى صورة أستر أو ملح كون متعادل إليكترونياً . وفى بعض النماذج ، يمكن أن تشمل البيئة

الحيوية الطبيعية العدائية أى أثنين أو أكثر من تلك الحالات . وعلى سبيل المثال ، يمكن أن تشمل البيئة الحيوية الطبيعية العدائية شدة أيونية عالية ، و pH عالى أو pH منخفض ، أو بيئة كارهه للماء pH عالى أو pH منخفض أو بيئة كارهه للماء بدرجة عالية والتى تشمل ليبوسومات أو ما أشبه .

ويمكن أيضاً تخليق البيئات الحيوية الطبيعية العدائية فى بعض النماذج بوضع العامل الصيدلى الذى يكون مشحون بدرجة عالة نسبياً فى بيئة زيتية كارهه للماء مثل دهان أو لوسيون أساسه الزيت يحتوى على القليل من الماء أو لا يحتوى عليه . ويمكن مساعدة الإمتصاص علاوة على ذلك بإدماج إستخدام البيئات الحيوية الطبيعية العدائية مع إستخدام عوامل إختراق ، كما سيوصف هنا علاوة على ذلك .

وفى أحد مجموعات النماذج ، يمكن أن تقدم التركيبة كمستحلب ، وكما هو معروف لذوى المهارة العادية فى الفن ، فإن المستحلب يشمل مثالياً طور أول (مثل طور غير متصل) يحتوى فى داخل طور مائع ثانى (طور متصل مثلاً) . ويمكن أن يوجد العامل الصيدلى (مثل الإيبوبروفين) فى أى من الطوريين أو كلاهما . وبالإضافة الى ذلك ، يمكن أن توجد مواد أخرى مثل تلك الموصوفة هنا فى نفس الطور كعامل صيدلى . وعهلى سبيل المثال ، فعندما يوجد مانح أكسيد نيتريك ، بوليمير تثبيت ، بروبيلين جليكول و/أو عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات ، فإنها يمكن أن توجد جميعاً فى نفس الطور كالعامل الصيدلى ، مثلاً فى طور غير متصل و/أو فى طور متصل .

ويوجه عموماً وجه أخر للإختراع الحالى نحو تركيبات لتوصيل سطحي لها – وزناً – على الأقل حوالى 50% ، على الأقل حوالى 70% ، على الأقل حوالى 80% ، على الأقل حوالى 85% ، على الأقل حوالى 90% ، على الأقل حوالى 95% ، أو تكون بصفة جوهرية جميعها تركيبة تشمل ماء ، ماء ؛ على الأقل ملح كلوريد واحد ؛ بوليمير للتثبيت ؛ جليكول بروبيلين ؛ عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات ؛ و إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين . ويمكن أيضاً للتركيبة أن تشمل مكونات أخرى – مثلاً – ستيرات جليسريل ، كحول ستيل ، سكوالان ، ميرستات أيزوبروبيل ، و/أو حمض أوليك ، والتى يمكن أن تشكل جزءاً من ، أو كل توازن التركيبة . وقد وصفت هنا أمثلة لتلك المكونات و/أو غيرها .

ويمكن أن يوجد الماء بأى تركيز مناسب ، مثل تركيز على الأقل حوالى 20% ، على الأقل حوالى 25% ، على الأقل حوالى 30% ، على الأقل حوالى 35% ، على الأقل حوالى 40% ، على الأقل حوالى 45% ، على الأقل حوالى 50% ، وزناً من التركيبة . وفى نماذج معينة ، يوجد الماء عند تركيز حوالى 40.9 % وزناً من التركيبة .

وتشمل الأمثصلة الغير حاصرة لأملاح الكلوريد ، صوديوم ، كلوريد بوتاسيوم ، كلوريد كالسيوم ، كلوريد ماغنسيوم ، كلوريد كولين ، وما أشبه . وفى بعض الحالات ، يمكن أن يوجد أكثر من ملح كلوريد واحد ، مثل كلوريد صوديوم وكلوريد بوتناسيوم ، ويمكن أن توجد أملاح الكلوريد بأى تركيز مناسب ، وفى بعض الحالات ، يمكن أن تخلق أملاح الكلوريد بيئة حيوية طبيعية عدائية . وعلى سبيل المثال ، يمكن أن توجد أملاح الكلوريد بتركيز على الأقل حوالى 1% ، على الأقل حوالى 2% ، على الأقل حوالى 3% ، على الأقل حوالى 4% ، على الأقل حوالى 5% ، على الأقل حوالى 6% ، على الأقل حوالى 7% ، على الأقل حوالى 7.5% ، على الأقل حوالى 8% ، على الأقل حوالى 9% ، على الأقل حوالى 10% ، على الأقل حوالى 12% ، على الأقل حوالى 15% ، على الأقل حوالى 17% ، على الأقل حوالى 20% وزناً من التركيبة .

وكمثال غير حاصر فى أحدى مجموعات النماذج يمكن للتركيبة أن تتكون بصفة أساسية من ماء ؛ كلوريد صوديوم ؛ مانح أكسيد نيتريك ؛ ستيرات جليسريل ؛ كحول ستيل ؛ كلوريد بوتاسيوم ؛ سكوالان ؛ بوليمير للتثبيت ؛ ميرستات ايزوبروبيل ؛ حمض أوليك ؛ جليكول بروبيلين ؛ عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات ؛ و إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

وكأمثلة غير حاصرة محددة ، فى بعض الحالات ، توجد ستيرات الجليسريل بتركيز حوالى 7% وزناً من التركيبة . وفى حالات معينة ، يوجد كحول الستيل بتركيز 7% وزناً من التركيبة . وفى أحدى مجموعات لنماذج ، يوجد السكوالان بتركز حوالى 4% وزناً من التركيبة . وفى حالات معينة ، يوجد كحول الستيل بتركيز 7% وزناً من التركيبة . وفى أحدى مجموعات لنماذج ، يوجد كلوريد بوتاسيوم بتركز حوالى 5% وزناً من التركيبة . وفى حالات معينة ، يوجد كحول الستيل بتركيز 7% وزناً من التركيبة . وفى أحدى مجموعات لنماذج ، يوجد ميرستات أيزوبروبيل بتركز حوالى 1% وزناً من التركيبة . وفى حالات معينة ، يوجد حمض أوليك بتركيز 1% وزناً من التركيبة . وفى أحدى مجموعات لنماذج ، يوجد السكوالان بتركز حوالى 4% وزناً من التركيبة .

وفى بعض النماذج ، يوجه الإختراع الحالى تركيبة تشمل كل من التركيبات الآتية بتركيزات لا تزيد عن ± 20% من التركيزات المنصوص عليها :- ماء عند التركيز حوالى 40.9% وزناً ، كلوريد صوديوم عند التركيز حوالى 10% وزناً ، مانح أكسيد نيتريك عند التركيز حوالى 7.5% وزناً ، ستيرات جليسريل عند التركيز حوالى 7% وزناً ، كحول ستيل عند التركيز حوالى 7% وزناً ، كلوريد بوتاسيوم عند التركيز حوالى 5% وزناً ، سكوالان عند التركيز حوالى 4% وزناً ، بوليمير تثبيت عند التركيز حوالى 0.8% وزناً ، ميرستات أيزوبروبيل عند التركيز حوالى 1% وزناً ، حمض أوليك عند التركيز حوالى 1% وزناً ، بروبيلين جليكول عند التركيز حوالى 5% وزناً ، عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات عند التركيز حوالى 2% وزناً ، وإيبوبروفين و/أو ملح أيبوبروفين عند التركيز حوالى 7.5% وزناً .

وفى بعض أوجه الإختراع ، تعطى تركيبة الإختراع للشخص بإستخدام ناقل توصيل مثل دهان ، هلام ، سائل ، لوسيون ، رش ، أيروسول ، أو لطعة عبر الجلد . وفى أحدى مجموعات النماذج ، يمكن وضع تركيبة الإختراع أو تشبيعها فى رباط أو لطعة توضع على جلد الشخص . وكما هو مستخدم هنا فإن " شخص " تعنى أنسان أو حيوان غير بشرى . وتشمل أمثلة الأشخاص – دون الحصر – حيوان ثديية مثل كلب ، قطة ، حصان ، قرد ، أرنب ، بقرة ، خنزير ، خروف ، عنزة ، جرذ (مثل Rattus Norvegicus) فأر (مثل Mus musculus) ، خنزير غينيا ، هميستير ، حيوان من الثدييات العليا (مثل قرد ، شمبنزى ، بابون ، أنسان الغاب ، غوريلا الخ) ، أو ما أشبه .

ويمكن وضع مثل ناقلات التوصيل تلك على جلد شخص مثل شخص بشرى . وستناقش أمثلة ناقلات التوصيل هنا . ويمكن أن يحضض ناقل التوصيل النقل فى الجلد لتركز مؤثر من مانح أكسيد النيتريك و/أو العامل الصيدلى ، مباشرة أو بصورة غير مباشرة . وعلى سبيل المثال ، يمكن أن يشمل ناقل التوصيل واحد أو أكثر من عوامل الإختراق ، كما سيوصف هنا . وسيعرف ذوى المهارة العادية فى الفن أنظمة وتقنيات لإدراج مانح أكسيد نيبتريك و/او عامل صيدلى فى داخل ناقلات توصيل مثل دهان ، هلام ، سائل ، لوسيون ، رش ، إيروسول ، أو لطعة عبر الجلد . وفى بعض الحالات ، يمكن أن يخفض تركيز مانح أكسيد نيبتريك و/او عامل صيدلى فى ناقل التوصيل بإدراج كمية أو تركيز أكبر من عامل الإختراق ، أو تزاد لإطالة التأثير المفيد . وفى أحدى مجموعات النماذج ، يمكن أن يستخدم مانح أكسيد نيبتريك و/أو عامل صيدلى بمصاحبة عامل مصاحب مثل ثيوفلين (مثلاً بنسبة 10% وزناً الى حجم) .

ويمكن أن توجد مواد أخرى فى ناقل التوصيل ، مثل منظمات تركيز الأيون الإيدروجينى ، مواد حافظة ، عوامل خافضة للتوتر السطحى . وعلى سبيل المثال ، فإن الدهان يمكن أن يشمل واحد أو أكثر من ماء ، زيت معدنى ، ستايرات جليسريل ، سكوالين ، ستيرات بروبيلين جليكول ، زيت جنين القمح ، ستيرات جليسريك ، ميرستات أيزوبروبيل ، ستيرات ستريل ، بولى سوربات 60 ، بروبيلين جليكول ، حمض أوليك ، خلات توكوفيرول ، ستيرات سوربيتان ، فيتامين A و D ، ثالث إيثانول أمين ، مثيل بارابين ، خلاصة الأولوفيرا (الصبار) ، إيميدازوليدينيل يوريا ، بروبيل بارابين ، PND و/أو BHA .

وكأمثلة غير حاصرة محددة ، يمكن أن يكون للدهان واحد أو أكثر من (و/ح) : ماء (20 - 80%) ، زيت أبيض (3-18%) ، ستيرات جليسريل (0.25-12%) ، سكوالين (0.25-12%) ، كحول ستيل (0.1-11%) ، ستيرات بروبيلين جليكول (1.0-11%) ، زيت جنين القمح (0.1-6%) ، بولى سوربات 60 (0.1-5%) ، بروبيلين جليكول (0.05-5%) ، كولاجين (0.05-5%) ، ستيرات سوربيتان (0.05-5%) ، فيتامين A (0.02-4%) و D (0.02-4%) ، وفيتامين E (0.02-4%) ، ثالث إيثانول أمين (0.01-4%) ، مثيل بارابين (0.01-4%) ، خلاصة الأولوفيرا (الصبار) (0.01-4%) ، إيميدازوليدينيل يوريا (0.01-4%) ، بروبيل بارابين (0.01-4%) ، هدروكلوريد L – أرجينين (0.25-25%) ، كلوريد صوديوم (0.25-25%) ، كلوريد ماغنسيوم (0.25-25%) ، و/أو كلوريد كولين (0.25-25%) . ويمكن أن تتفاوت النسب المئوية لكل مركب (أو يمكن أن يغيب المركب فى بعض الحالات) ، مثل 1 ، 2 ، 3 ، 4 ، 5 ، 6 ، 7 ، 8 ، 9 ، 10 ، 11 ، 12 ، 13 ، 14 ، 15% ، 20% الخ .

وفى نموذج أخر يمكن أن يشمل الهلام إيبوبروفين وواحد أو أكثر مما يلى بأى كمية مناسبة :- ماء (مثل 20 -80%) ، هيدروكلوريد L – أرجينين (مثل صفر -25%) ، كلوريد صوديوم (مثل صفر -25%) ، كلوريد بوتاسيوم (مثل صفر -25%) ، ستيرات جليسريل (مثل صفر - 15%) ، كحول ستيل (مثل صفر -15%) ، سكوالين (مثل صفر -15%) ، ميرستات أيزوبروبيل (مثل صفر -15%) ، حمض أوليك (مثل صفر -15%) ، توين 20 (مثل صفر -10%) ، و/أو بيوتاديول (مثل صفر -10%) . ويمكن أن تتفاوت النسب المئوية لكل مركب (أو يمكن أن يغيب المركب فى بعض الحالات) ، مثل 1 ، 2 ، 3 ، 4 ، 5 ، 6 ، 7 ، 8 ، 9 ، 10 ، 11 ، 12 ، 13 ، 14 ، 15% ، 20% الخ .

وفى نموذج أخر يمكن أن يشمل الدهان عامل صيدلى ، و واحد أو أكثر من الأملاح الأيونية بتركز كافي على الأقل لإنتاج بيئة حيوية طبيعية عدائية بالنسبة للعامل الصيدلى . وعلى سبيل المثال يشمل الدهان واحد أو أكثر من (و/ح) : صنف مشحون و/أو صنف ربط هيدروجين (0.001-30%) ، كلوريد كوالين (1-30%) ، كلوريد صوديوم (1-30%) ، و/أو كلوريد ماغنسيوم (1-20%) . وفى مثال أخر ، يشمل الدهان واحد أو أكثر من (و/ح) : هيدروكلوريد L-أرجنين (2.5-25%) ، كلوريد ماغنسيوم (1-20%) ، L- أرجينين (0.1-25%) ، و/أو ثيوفيللين (صفر -12.5% و/ح) وفى بعض الحالات ، يمكن أن يحتوى الدهان على يدروكلوريد L- أرجنين (صفر -12.5% و/ح) و/أو ثيوفيللين (صفر -10% و/ح) . ويمكن أن تتفاوت النسب المئوية لكل مركب (أو يمكن أن يغيب المركب فى بعض الحالات) ، مثل 1 ، 2 ، 3 ، 4 ، 5 ، 6 ، 7 ، 8 ، 9 ، 10 ، 11 ، 12 ، 13 ، 14 ، 15% ، 20% الخ . وفى تلك الأمثلة يمكن أن يستخدم كلوريد كولين ، كلوريد صودوم و/أو كلوريد ماغنسيوم لإعطاء بيئة عالية الشدة الأيونية .

وبينما يوصف هنا الإيبوبروفين و/أو ملح الإيبوبروفين ، فإنه يجب أن يكون مفهوماً أن هذا على سبيل المثال فقط ، وأنه فى نماذج أخرى ، يمكن أن تستخدم عوامل صيدلية أخرى بدلاً أو بالإضافة الى ، إيبوبروفين و/أو أملاح إيبوبروفين . وتشمل الأمثلة الغير حاصرة للعوامل الصيدلية جزيئات صغيرة (لها مثلاً وزن جزيئى أقل من حوالى 2000 دالتون ، أقل من حوالى 1500 دالتون ، أو أقل من حوالى 1000 دالتون) ، وببتيدات (مثلاً لها أقل من حوالى 10 ، أقل من حوالى 15 ، أقل من حوالى 20 أو أقل من حوالى 25 حمض أمينى) ، أو بروتينات (أكبر مثالياً من الببتيدات) ، هرمونات ، فيتامينات ، أحماض نووية ، أو ما أشبه . وتشمل الأمثلة الإضافية للعوامل الصيدلية المناسبة للإستخدام مع الإختراع الحالى – دون الحصر - NSAIDs (عقاقير غير ستيرويدية مضادة للإلتهاب) مثل حمض أستيل ساليسيليك ، نابروكسين ، سيلوكوكسيب ، ريفوكسيب ، إلخ ؛ وعوامل صيدلية بفعالية منومة مثل مورفين ، كودين ، بروبوكسفين ، أكسى كودون ، هيدروكودون ، أو منومات مماثلة أخرى ؛ وعوامل صيدلية لإختلال الوظيفة الإنتصابية أو الجنسية مثل يوهيمبى ، البروستاديل ، سيلدنافيل ، سيساليس ، أوبريما ، فردينافيل ، وما أشبه ؛

والعوامل الصيدلية للشقيقة مثل ثاني هيدرو إرجوتامين وأملاحه ، إرجوتامين وأملاحه ، سورناتريبان ، وأملاحه ، ريزاتريبان وأملاحه ، زوليمتريبتان وأملاحه ، إلخ ؛ والعوامل الصيدلية لمعالجة الشعر مثل فيناستريد ، إلفورينيسين ، مينوكسيديل ، وما أشبه ، أو عوامل صيدلية أخرى مثل نياسين ، ليدوكايين ، بنزوكايين ، نبروكسين ، إلخ . وتشمل أمثلة إضافية العوامل المحسنة للعضلات مثل كرياتين أو بادئات الكرياتين (مثل فوسفات كرياتين) ، أرجينين و/أو مانحات أكسيد نيتريك أخرى ، و/أو بادئات ATP مثل إينوسين ، أدينوسين ، إينوسين ، أدينين ، هيبوزانثين ، ريبوز ، فوسفات (مثل فوسفات أحادى صوديوم) ، إلخ ، و/أو عوامل ستيرويدية بناءة مثل أندروستين ، DHEA ، أندروستين ديول ، أندروستين ديون ، أو ما أشبه . وهناك مثال آخر وهو إفيدرا أو مكوناته مثل إفدرين وسودوإفدرين أو ما أشبه . وهناك مثال آخر وهو عوامل كيميائية علاجية أو عوامل علاج السرطان و/أو العدوى الفيروسية مثل – دون الحصر تاموكسفين (مثلاً لعلاج سرطان الثدى) ، سيز – بلاتين ، كربوبلاتين ، والجزئيات المتعلقة ، سيكلو فوسفاميد ، والجزيئات المتعلقة ، أشباه الفينكا ، إيبيودوفيلوتوكسينات بما فى ذلك التاكسول ، أسيكلوفير ، وما أشبه . وعلى سبيل المثال ، يمكن أن يكون السرطان و/أو العدوى الفيروسية هى سرطان جلد ، سرطان ثدى ، سرطان القضيب ، سرطان الخصية ، أو سرطانات عضوية أخرى ، أو عدوات فيروسية مثل الحلء (العقبول) .

وفى أوجه معينة للإختراع ، يمكن أن يركب عامل صيدلى مع عامل إختراق أى عامل يزيد من نقل العامل الصيدلى فى داخل الجلد ، بالنسبة للنقل فى غياب عامل الإختراق . وفى بعض النماذج ، يمكن أن يعرف عامل الإختراق و/أو يدمج مع بيئة حيوية طبيعية عدائية . وتشمل أمثلة عوامل الإختراق شطة راتنج زيتى أو مكوناتها ، أو جزيئات معينة تحتوى على حلقات غير متجانسة الحلقية والتى تتصل بها سلاسل هيدروكربون .

وتشمل الأمثلة الغير حاصر لعوامل الإختراق – دون الحصر – خافضات التوتر السطحى الكاتيونية أو الأنيونية ، أو الغير أيونية (مثل كبريتات دوديسيل صوديوم ، بولى أكسانيرات ، إلخ) ؛ والأحماض الدهنية والكحولات (مثل إيثانول ، حمض أوللييك ، حمض لوريك ، ليبوسومات ، إلخ) ؛ وعوامل مضادة للكولين (مثل بروميد بنزيلونيوم ، بروميد أكسيفينيوم) ؛ الكانونات (مثل m- هيبتان) ؛ أميدات (مثل يوريا ، N ، N- ثانى مثيل –n- طولو أميد) ؛ إسترات حمض دهنى (مثل n- بيوتيرات) ؛ أحماض عضوية (مثل حمض ستيريك) ؛ بوليولات (مثل إثيلين جليكول ، جليسرول) ؛ سلفوكسيدات (مثل ثانى مثيل سلفوكسيد) ؛ تربينات (مثل سيكلوهكسان) ؛ يوريات ، سكريات ، كربوهيدرات ، وعوامل أخرى . وفى نماذج معينة ، يشمل عامل الإختراق ملح كما وصف هنا مثلاً .

وهكذا ، يقدم وجه آخر للإختراع توصيل عوامل صيدلية (مثل عقاقير ، مركبات حيوية ، إلخ) فى داخل الجسم ، ويمكن أن تكون مثل تلك العلاجات عمومية أو موضعية مثل أن تكون موجهة الى مكان محدد من الجسم مثل الرأس ، أو واحدة أو أكثر من العضلات المحددة ، الأعضاء التناسلية ، إلخ ، بناءاً على التطبيق المحدد .

وفى إحدى مجموعات النماذج ، تدرج العوامل الصيدلية للمساعدة فى علاج حالات طبية أو أمراض ، وأعراض مصاحبة لها . وفى بعض النماذج ، نقدم الإختراع علاج لحالات طبية أو أمراض و/أو علل بإستخدام عوامل صيدلية (مثلاً لعلاج شخص مشخص بحالة طبية أو مرض) وفى بعض الحالات ، يقدم الإختراع توصيل أقل كمية ممكنة من العوامل الصيدلية لتعطى تأثيرات مؤثرة من الدواء للمنطقة المصابة سطحياً بينما تحد من التأثيرات الجانبية . وفى بعض الحالات ، يمكن أن تخفض الجرعة المؤثرة من العامل الصيدلى أدنى من الجرعة المؤثرة من العامل الصيدلى عندما يؤخذ فمياً . وتقدم نماذج أخرى للإختراع طرق لعلاج الألم مثل ألم الشقيقة ، ألم الإلتهاب المفصلى ، وآلام رأس أخرى ، ألم المفاصل ، ألم العضلات ، وأنواع أخرى من الآلام ، وبالتالى ، وفى بعض النماذج ، يمكن أن توضع التركيبة موضعياً على مكان محدد من الجسم مثل

موضع الألم . وأيضاً ، وفي حالات معينة ، يمكن أن تستخدم التركيبة كما وصفت هنا في تحضير دواء لعلاج ألم أو أمراض أو حالات أخرى كما نوقشت هنا .

وفي وجه آخر ، يوجه الإختراع الحالي الى طاقم يشمل واحد أو أكثر من التركيبات الموصوفة هنا . ومثالياً ما يعرف " طاقم " كما هو مستخدم هنا عبوة أو مجموعة تشمل واحد أو أكثر من تركيبات الإختراع ، و/أو تركيبات مصاحبة منع الإختراع ، كما وصفت هنا مثلاً . ويمكن أن تقدم كلا من تركيبات الطاقم في صورة سائل (في محلول مثلاً) أو في صورة صلبة (مسحوق مجفف مثلاً) . وفي حالات معينة ، يمكن لبعض التركيبات أن تكون قابلة للتركيب أو للتجهيز بدلاً من ذلك (في صورة فعالة مثلاً) ، مثلاً بإضافة مذيب مناسب أو أصناف أخرى ، والتي يمكن أن ، أو ألا ، تزود مع الطاقم . وتشمل أمثلة التركيبات أو المكونات الآخرى المصاحبة لإختراع الحالي – دون الحصر – مذيبات ، خافضات توتر سطحي ، مخففات ، أملاح ، مستحلبات ، عوامل إستخلاب ، مواد ملىء ، مضادات أكسدة ، عوامل رابطة ، عوامل مشكلة للكتلة ، مواد حافظة ، عوامل مجففة ، عوامل مضادة للجراثيم ، إبر ، محاقن ، مواد تعبئة ، أنابيب ، قوارير ، زجاجات ، كؤوس ، أطباق ، فريتات ، مرشحات ، حلقات ، نماسك ، لفافات ، لطع ، أوعية ، وما أشبه ، مثلاً للإستخدام ، لإعطاء ، لتحوير ، لتجميع ، لتخزين ، لتعبئة ، لتحضير ، لخلط ، لتخفيف ، و/أو لحفظ مكونات التركيبات لإستخدام معين ، مثلاً لعينة و/أو شخص .

ويمكن أن يشمل طاقم الإختراع – في بعض الحالات – تعليمات بين أي صورة تقدم فيما يتعلق بتركيبات الإختراع بالطريقة التي يعرف بها الشخص ذو المهارة العادية في الفن أن التعليمات يجب أن تصاحب تركيبات الإختراع . وعلى سبيل المثال ، يمكن أن تشمل التعليمات ، تعليمات للإستخدام ، تحوير ، خلط ، تخفيف ، حفظ ، إعطاء ، تجميع ، تخزين ، تعبئة و/أو تحضير التركيبات و/أو تركيبات أخرى مصاحبة للطاقم . وفي بعض الحالات ، يمكن للتعليمات أيضاً أن تشمل تعليمات للتوصيل و/أو إعطاء التركيبات ، مثلاً لإستخدام معين مثلاً لعينة و/أو شخص . ويمكن أن تزود التعليمات بأي صورة معترف بها من قبل الشخص ذو المهارة العادية في الفن كناقل مناسب لإحتواء مثل تلك التعليمات مثل إتصالات مكتوبة أو منشورة ، منطوقة أو مسموعة (تليفونية مثلاً) ، رقمية ، بصرية ، (مثل شريط فيديو ، DVD ، إلخ) أو إتصالات إلكترونية (بما في ذلك إتصالات على أساس الشبكة العنكبوتية أو شبكة ما) ، مزودة بأي أسلوب .

وفي بعض النماذج ، يوجه الإختراع الحالي الى طرق لتحضيض واحد أو أكثر من نماذج الإختراع كما وصف هنا ، مثل طرق لتحضيض صنع أو إستخدام التركيبات مثل تلك الموصوفة بعاليه ، وطرق لتحضيض الأطقم كما وصفت بعاليه ، أو ما أشبه . وكما هو مستخدم هنا ، فإن " محضض " يشمل جميع طرق القيام بمهام عمل تشمل – دون الحصر – طرق بيع ، إعلان ، تنازل ، إصدار أذون ، إجراء تعاقد ، إصدار تعليمات ، تعليم ، بحث ، إستيراد ، تصدير ، تفاوض ، متاجرة ، مداينة ، تجارة ، بيع ، إعادة بيع ، توزيع ، إصلاح ، إستبدال ، تأمين ، مقاضاة ، إصدار براءة ، أو ما أشبه والتي تناقش بالأنظمة ، الأجهزة ، العناصر ، الطرق ، التركيبات ، الأطقم ، إلخ ، الخاصة بالإختراع كما نوقشت هنا . ويمكن لطرق التحضيض أن تجرى بأي هيئة بما في ذلك ودون الحصر المجموعات الشخصية ، التجارة (العامة أو الخاصة) ، الشراكة ، التعاونيات ، الإئتمان ، وكلاء بالعقود أو العقود الفرعية ، المعاهد التعليمية ، مثل الزملاء والجامعات ، ومعاهد الإبحاث ، أو المستشفيات أو المعاهد الإكلينيكية ، والمؤسسات الحكومية ، إلخ . ويمكن أن تشمل النشاطات التحضيضية الإتصالات بأي صورة (مثل الإتصالات المكتوبة ، الكلامية ، و/أو الإلكترونية ، مثل – دون الحصر – الإيميل ، التليفونية ، الشبكة العنكبوتية ، على أساس شبكة ، إلخ) ، والتي تصاحب الإختراع بوضوح .

وفي أحد مجموعات النماذج ، يمكن أن تشمل طريقة التحضيض واحدة أو أكثر من التعليمات . وكما هو مستخدم هنا ، يمكن للـ " تعليمات " أن تحدد مكون الإستخدام التوجيهي (مثل توجيهات ، أدلة ، تحذيرات ، بطاقات ، ملحوظات ، FAQs ، أو " أسئلة شائع " ، إلخ) ،

وتتضمن مثالياً تعليمات مكتوبة على ، أو مصاحبة لـ ، الإختراع و/أو مع عبوة الإختراع . ويمكن أيضاً أن تشمل التعليمات إتصالات بأي صورة (مثلاً شفهية ، إلكترونية ، سمعية ، رقمية ، بصرية ، إلخ) ، مقدمة بأي أسلوب بحيث أن المستخدم سوف يعرف بوضوح أن التعليمات يجب أن تصاحب الإختراع ، مثلاً كما نوقشت هنا .

وأدرجت الوثائق الآتية بالإشارة إليها :- طلب البراءة الدولية رقم PCT/US98/19429 المقدم فى 17 سبتمبر 1998 ، بأسم "A Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects," من قبل E. Fossel ، المنشور برقم WO 99/13717 on March 25, 1999 ، طلب البراءة الدولية رقم PCT/US2005/005726 ، المقدم فى فبراير 23 ، 2005 ، المسمى "Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance," المنشور بأسم E. Fossel, *et al* برقم WO 2005/081964 المقدم فى 9 سبتمبر ، 2005 ؛ طلب البراءة الدولية رقم PCT/US2005/013228, المقدم فى 19 أبريل ، 2005 ، المسماه "Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment," من قبل E. Fossel المنشور WO 2005/102282 المقدم 3 نوفمبر ، 2005 ، طلب البراءة الدولية رقم PCT/US2005/013230 المقدم 19 أبريل ، 2005 ، المسماه "Beneficial Effects of Increasing Local Blood Flow," من قبل E. Fossel المنشور WO 2005/102307 ، **3 نوفمبر ، 2005 .**

فقد أدرجت أيضاً بالإشارة اليها طلب البراءة الأمريكي رقم 08/932,227 من قبل المسمى 17 سبتمبر 1997 ، المسماه "Topical Delivery of Arginine of Cause Beneficial Effects," من قبل E.T. Fossel المنشور برقم 2002/0041903 فى 11 أبريل ، 2002 ؛ و طلب البراءة الأمريكي 10/201,635 ، المقدم يوليو 22 ، 2002 ، المسماه "Topical Delivery of L-Arginine to Cause Beneficial Effects," من قبل E.T. Fossel المقدم 2003/0028169 على فبراير 6 ، 2003 ؛ طلب البراءة الأمريكي رقم 10/213,286 ، المقدم أغسطس 5 ، 2002 ، المسماه "Topical and Oral Arginine to Cause Beneficial Effects," من قبل E.T. Fossel المنشورة 2003/0018076 فى 23 يناير 2003 ، طلب البراءة الأمريكي رقم 5,895,658 ، ابريل 20, 1999 ، المسماه "Topical Delivery of L-Arginine to Cause Tissue Warming," من قبل E.T. Fossel ، طلب البراءة الأمريكي رقم 5,922,332 الصادرة رقم 13 يوليو ، 1999 ، المسماه "Topical Delivery of Arginine to Overcome Pain," من قبل E.T. Fossel ؛ طلب البراءة الأمريكي رقم 6,207,713 . الصادرة فى مارس 27, 2001 ، المسماه "Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects," من قبل E.T. Fossel و طلب البراءة الأمريكي رقم 6,458,841 الصادر فى 1 أكتوبر ، 2002 ، المسماه "Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects," من قبل E.T. Fossel .

ويقصد بالأمثلة الآتية أن توضح نماذج معينة للإختراع الحالى ولكنها غير حاصرة للنطاق الكامل للإختراع .

مثال 1

يوضح أحدى طرق تحضير صياغة عبر الجلد للإختراع تشمل الإيبوبروفين . وقد وضح التجهيز النهائى فى الجدول 1 . وبالطبع ، سيفهم المهرة ففى هذا الفن أن نسب مئوية أخرى غير تلك المذكورة فيما يلي محتملة أيضاً وفقاً لنماذج أخرى للإختراع .

الجدول 1 :-

المكونات	%w/w
ماء	40.9
كلوريد صوديوم	10.0
هيدروكلوريد L- أرجينين	7.5

إيبوبروفين (ملح صوديوم)	7.5
ستيرات جليسريل (SE)	7.0
كحول ستيل	7.0
كلوريد بوتاسيوم	5.0
سكوالان	4.0
صمغ زانثان	0.8
ميرستات ايزوبروبيل	1.0
حمض أوليك	1.0
بروبيلين جليكول	5.0
بولى سوربات -20	2.0

ولتحضير الصياغة فى هذا المثال ، يخلط كلوريد صوديوم ، كلوريد بوتاسيوم ، L – أرجينن ، وإيبوبروفين فى ماء ، ثم يسخن الى 74°م مع الخلط السريع . وفى وعاء منفصل ، تخلط المكونات الباقية معاً وتسخن الى 74°م . وعندئذ تضاف المكونات الأخرى الى طور الماء عند 74 °م مع الخلط السريع . وعندئذ يبرد الخليط الى درجة حرارة الغرفة الى إستمرار الخلط . وعند هذه النقطة ، يشكل المستحلب بقوام رقيق نسبياً . وعندئذ خفق المستحلب بسرعة عالية عند درجة حرارة الغرفة لتثخين القوام .

وبينما قد وصفت ووضحت نماذج مختلفة للإختراع الحالى هنا ، فسيعى ذو المهارة الإعتيادية فى هذا الفن بسهولة مجموعة من الوسائل و/أو التركيبات الأخرى لإجراء الوظائف و/أو الحصول على النتائج و/أو واحدة أو أكثر من المميزات الموصوفة هنا ، و يعتبر كل من تلك التغيرات و/أو التحويرات واقع فى نطاق الإختراع الحالى . وعموماً ، فإن المهرة فى هذا الفن سيقدرون بسهولة أنه يقصد من جميع المتغيرات ، الأبعاد ، المواد ، والأشكال الموصوفة هنا أن تكون تمثيلية وأن المتغيرات ، والأبعاد و/أو الأشكال الفعلية سوف تعتمد على التطبيق أو التطبيقات المحددة التى تستخدم من أجلها تعاليم الإختراع الحالى . وسيعرف المهرة فى هذا الفن أو سيكونون قادرين على التأكد بإستخدام ما لا يزيد عن التجارب التقليدية ، مكافئات عديدة للنماذج المحددة للإختراع الحالى الموصوفة هنا . ومن ثم فإنه يجب أن يكون مفهوماً أن النماذج السالفة قد قدمت على سبيل المثال فقط وأنه – فى نطاق عناصر الحماية المرفقة ومكافئتها – يمكن تطبيق الإختراع بصورة غير تلك الموصوفة والمطلوب حماتها تحديداً . ويوجه الإختراع الحالى الى كل سمة فردية ، نظام ، عنصر ، مادة ، طاقم ، و/أو طريقة موصوفة هنا . وبالإضافة الى ذلك ، تندرج أى تركيبة من أثنين أو أكثر من السمات ، الأنظمة ، العناصر ، المواد ، الأطقم ، و/أو الطرق إذا ما كانت مثل تلك السمات ، الأنظمة ، العناصر ، المواد ، الأطقم ، و/أو الطرق غير متضاربة مع بعضها البعض ، فى نطاق الإختراع الحالى .

ويجب أن تفهم جميع التعريفات – كما حددت وأستخدمت هنا – على أنها حاكمة على تعريفات القاموس ، و التعريفات الواردة فى الوثائق المدرجة بالإشارة إليها ، و/أو المعانى الإعتيادية للإصطلاحات المعرفة .

ويجب أن تفهم صياغات التنكير كما هى مستخدمة هنا فى الوصف والعناصر – ما لم ينص على غير ذلك – تعنى " واحد على الأقل " .

وكما هو مستخدم هنا فإن عبارة " و/أو " أو " فى الوصف والعناصر يجب أن تفهم على أنها تعنى " أى من أو كلا " العناصر متحدة ، أى ، العناصر التى توجد مترابطة فى بعض الحالات وتوجد غير مترابطة فى حالات أخرى . ويجب أن يفهم بنفس الأسلوب معنى العناصر المتعددة المذكورة مع " و/أو " ، أى " واحدة أو أكثر " من العناصر المتصاحبة . ويمكن لعناصر أخرى أن

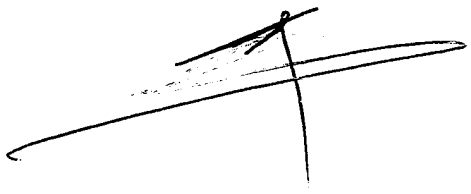
توجد غير تلك العناصر المعرفة تحديداً بعبارة " و/أو " ، سواءاً متعلقة أو غير متعلقة بتلك العناصر المعرفة تحديداً . وهكذا ، و كمثال غير حاصر ، فإن الإشارة الى " A " و/أو " B " ، عندما تستخدم مصاحبة لعبارة عامة مثل " تشمل " يمكن أن تشير – فى أحد النماذج – الى A – (بما فى ذلك إختيارياً عناصر غير A ؛ وفى نموذج أخرى الى B فقط (وتشمل إختيارياً عناصر أخرى غير A) ؛ فى نموذج أخر ، والى كل من A و B (وتشمل إختيارياً عناصر أخرى ؛ الخ) .

وكما هو مستخدم فى الوصف وفى العناصر ، فإن " أو " يجب أن تفهم على أن لها نفس المعنى مثل (" و/أو " كما عرفت بعاليه) . وعلى سبيل المثال ، وعندما تفصل العناصر فى قائمة ، فستفهم " أو " أو " و/أو " على أنها حصرية ، أى أنها إدراج لواحد على الأقل ، ولكنها تشمل أيضاً أكثر من واحد ، لعدد أو قائمة من العناصر ، وإختيارياً عناصر إضافية غير مدرجة بالقائمة . وستشير فقط الإصطلاحات المحددة بوضوح للعكس ، مثل " واحد فقط " أو " واحد بالضبط من " ، أو ، عندما تستخدم فى العناصر ، " مكونة من " ، الى إدراج عنصر واحد بالضبط من عدد أو قائمة العناصر . وعموماً ، فإن الإصطلاح " أو " كما هو مستخدم هنا " سيفهم فقط على أنه يشير الى بدائل حصرية (أى " واحد أو الأخر وليس كليهما) عندما يسبق بإصطلاحات إستبعادية ، " إما " ، " واحد من " ، " واحد فقط من " ، أو " واحد بالضبط من " . وسيكون للإصطلاح " يتكون بصفة جوهرية من " – عندما يستخدم فى عناصر الحماية – معناه الإعتيادى كما هو مستخدم فى مجال قانون البراءات .

وكما هو مستخدم هنا فى الوصف وعناصر الحماية فإن عبارة " واحد على الأقل " ، بالإشارة الى قائمة أو واحد أو أكثر من العناصر ، يجب أن يفهم على أنه يعنى عنصر واحد على الأقل مختار من أى واحد أو أكثر من العناصر فى قائمة العناصر ، وليس يشمل بالضرورة واحد على الأقل من كل من ، وكل عنصر مذكور تحديداً فى قائمة العناصر ، ولا يستبعد أى تركيبات من العناصر المذكورة فى قائمة العناصر . ويتيح أيضاً هذا التعريف أن العناصر يمكن أن توجد إختيارياً على خلاف العناصر المعرفة تحديداً فى قائمة العناصر التى تشير اليها عبارة " واحد على الأقل " ، سواءاً كانت متعلقة أو غير متعلقة بتلك العناصر المعرفة تحديداً . وهكذا ، وكمثال غير حاصر ، فإن " واحد على الأقل من A و B (أو بالمثل ، " واحد على الأقل من A أو B " ، أو بالمثل " على الأقل واحد من A و/أو B") يمكن أن تشير – فى أحد النماذج – الى واحد على الأقل ، بما فى ذلك إختيارياً أكثر من واحد ، A ، بدون وجود B (و يشمل إختيارياً عناصر أخرى غير B) ، فى نموذج أخر ، الى واحد على الأقل ، بما فى ذلك إختيارياً أكثر من واحد B ، مع عدم وجود A بما فى ذلك إختيارياً عنصر غير A) ؛ فى نموذج أخر ، الى واحد على الأقل ، يشمل إختيارياً أكثر من واحد A ، وواحد على الأقل بما فى ذلك إختيارياً أكثر من واحد ، B (ويشمل بما فى ذلك إختيارياً عناصر أخرى) ؛ الخ .

ويجب أن يكون مفهوماً أنه ما لم ينص على غير ذلك بوضوح فى أى من الطرق المطلوب حمايتها هنا التى تشمل أكثر من خطوة أو عمل واحد ، فإن الترتيب الخطوات والأعمال فى الطريقة لا ينحصر بالضرورة فى الترتيب الذى ذكرت به خطوات أو أعمال الطريقة .

وفى العناصر ، وكذلك فى الوصف السالف ، فإن جميع العبارات الإنتقالية مثل " يشمل " ، " بما فى ذلك " ، " يحمل " " له " ، " يحوى " " يتضمن " ، " يمسك " " يتكون من " ، وما أشبه تفهم جميعاً على أنها مفتوحة النهايات ، أى أنها تعنى أنها تشمل دون الحصر . والعبارات الإنتقالية فقط " مكونة من " ، و " تكون بصفة جوهرية " سوف تكون عبارات مغلقة أو شبه مغلقة ، على الترتيب ، كما وضح من قبل فى كتب مكتب براءات الولايات المتحدة لإجراءات فحص البراءات ، القسم 2111.03 .



العناصر

1- تركيبة للتوصيل السطحى الى جلد شخص ، تشمل التركيبة :-
مانح أكسيد نيتريك ،
وبيئة حيوية طبيعية عدائية ،
وبوليمير تثبيت ،
وبروبيلين جليكول ،
وعامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات ، و
إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

2- تركيبة العنصر 1 ، حيث يحتوى كل من مانح أكسيد نيتريك , بيئة حيوية طبيعية عدائية , صمغ زانثان ، بروبيلين جليكول , بولي سوربات 20 ، إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين فى داخل ناقل توصيل .

3- تركيبة أى واحد من العناصر 1 أو 2 ، حيث يكون ثبات التركيبة عند درجة حرارة مرتفعة مثل 40° م على الأقل حوالى يوم .

4- تركيبة أى واحد من العناصر 1 -3 ، حيث يكون ثبات التركيبة عند درجة حرارة مرتفعة مثل 40° م على الأقل أسبوع .

5- تركيبة أى واحد من العناصر 1-4 ، حيث يكون ثبات التركيبة عند درجة حرارة مرتفعة مثل 40° م على الأقل 4 أسابيع .

6- تركيبة أى واحد من العناصر 1-5 ، حيث تكون التركيبة ، دهان

7- تركيبة أى واحد من العناصر 1-6 ، حيث تكون التركيبة ، هلام .

8- تركيبة أى واحد من العناصر 1-7، حيث تكون التركيبة ، لوسيون .

9- تركيبة أى واحد من العناصر 1-8 ، حيث تحتوى التركيبة فى داخل لطعة عبر الجلد .

10- تركيبة أى واحد من العناصر 1-9 ، حيث يشمل مانح أكسيد نيتريك ، L- أرجينين .

11- تركيبة أى واحد من العناصر 1-10 ، حيث يشمل مانح أكسيد نيتريك ، ملح L- أرجينين .

12- تركيبة أى واحد من العناصر 1-11 ، حيث يشمل مانح أكسيد نيتريك ، L- أرجينين . HCl

13- تركيبة أى واحد من العناصر 1-12 ، حيث يوجد مانح أكسيد نيتريك بتركيز على الأقل حوالى 0.5% وزناً من التركيبة .

14- تركيبة أى واحد من العناصر 1-13 ، حيث يوجد مانح أكسيد نيتريك بتركيز على الأقل حوالى 5% وزناً من التركيبة .

15- تركيبة أى واحد من العناصر 1-14 ، حيث يوجد مانح أكسيد نيتريك بتركيز على الأقل حوالى 7% وزناً من التركيبة .

16- تركيبة أى واحد من العناصر 1-15 ، حيث تكون حيث تشمل البيئة الحيوية العدائية قادرة على دفع الإيبوبروفين و/او ملح الإيبوبروفين من خلال الطبقة القرنية المخططة .

17- تركيبة أى واحد من العناصر 1-16 ، حيث تشمل البيئة الحيوية العدائية ، ملح أيوني .

18- تركيبة العنصر 17 ، حيث يوجد ملح أيونى بتركيز على الأقل حوالى 5% وزناً من التركيبة .

19- تركيبة العنصر 17 أو 18 ، حيث يوجد ملح أيونى بتركيز على الأقل حوالى 7% وزناً من التركيبة .

20- تركيبة أى واحد من العناصر 17-19 ، حيث يوجد ملح أيونى بتركيز على الأقل حوالى 10% وزناً من التركيبة .

21- تركيبة أى واحد من العناصر 1-20 ، حيث تشمل البيئة الحيوية العدائية ، كلوريد كولين .

22- تركيبة أى واحد من العناصر 1-21 ، حيث تشمل البيئة الحيوية العدائية ، كلوريد ماغنسيوم .

23- تركيبة أى واحد من العناصر 1-22 ، حيث تشمل البيئة الحيوية العدائية ، كلوريد كالسيوم .

24- تركيبة أى واحد من العناصر 1-23 ، حيث يكون للبيئة الحيوية العدائية ، قوة أيونية على الأقل حوالى 0.25 ج .

25- تركيبة أى واحد من العناصر 1-24 ، حيث يكون للبيئة الحيوية العدائية ، قوة أيونية على الأقل حوالى 1 ج .

26- تركيبة أى واحد من العناصر 1-25 ، حيث يكون للبيئة الحيوية العدائية ، pH على الأقل حوالى 9 .

27- تركيبة أى واحد من العناصر 1-25 ، حيث يكون للبيئة الحيوية العدائية ، pH على الأقل حوالى 5 .

28- تركيبة أى واحد من العناصر 1-27 ، حيث تشمل البيئة الحيوية العدائية ، مكون له معامل تجزأه إكتانول – ماء حوالى 1000 .

29- تركيبة أى واحد من العناصر 1-28 ، حيث تكون البيئة الحيوية العدائية قادرة على التسبب فى أن يهاجر مانح أكسيد النيتريك من التركيبة الى داخل جلد الشخص عندما توضع التركيبة على الشخص .

30- تركيبة العنصر 29 ، حيث يكون الشخص أنسان .

31- تركيبة أى واحد من العناصر 1-30 ، حيث تشمل التركيبة علاوة على ذلك ، عبوة تحتوى على مانح أكسيد نيتريك ، عبوة تختار من المجموعة المكونة من ليبوسومات ، مانحات من كولاجين ، ببتيدات كولاجين و تركيبات منها .

32- تركيبة أى واحد من العناصر 1-31 ، حيث يشمل بوليمير تثبيت ، صمغ زانثان .

33- تركيبة أى واحد من العناصر 1-32 ، حيث يشمل بوليمير تثبيت ، KELTROL® BT .

34- تركيبة أى واحد من العناصر 1-33 ، حيث يتكون بوليمير تثبيت ، بصفة جوهرية من KELTROL® BT و/أو KELTROL® RD .

35- تركيبة العنصر 34 ، تكون نسبة KELTROL® BT الى KELTROL® RD من خلال التركيبة 3 : 5 .

36- تركيبة أى واحد من العناصر 34 أو 35 ، حيث يوجد KELTROL® BT بتركيز حوالى 0.3% وزناً من التركيبة و يوجد KELTROL® RD بتركيز حوالى 0.5% وزناً من التركيبة .

37- تركيبة أى واحد من العناصر 1-36 ، حيث يوجد بوليمير التثبيت بتركيز على الأقل حوالى 0.5% وزناً من التركيبة .

38- تركيبة أى واحد من العناصر 1-37 ، حيث يوجد بوليمير التثبيت بتركيز على الأقل حوالى 0.8% وزناً من التركيبة .

39- تركيبة أى واحد من العناصر 1-38 ، حيث يوجد جليكول بروبيلين بتركيز على الأقل حوالى 3% وزناً من التركيبة .

40- تركيبة أى واحد من العناصر 1-39 ، حيث يوجد جليكول بروبيلين بتركيز على الأقل حوالى 5% وزناً من التركيبة .

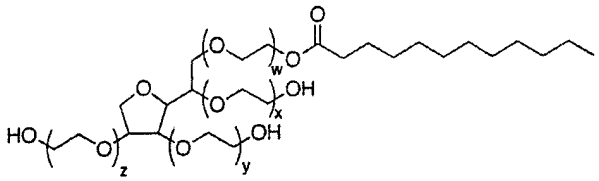
41- تركيبة أى واحد من العناصر 1-40 ، حيث يكون العامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات هو بولى سوربات 20 .

42- تركيبة أى واحد من العناصر 1-41 ، حيث يشمل العامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات هو شطر أحادى لورات سوربيتان .

43- تركيبة أى واحد من العناصر 1-42 ، حيث يوجد عامل خافض للتوتر السطحى بتركيز على الأقل حوالى 1% وزناً من التركيبة .

44- تركيبة أى واحد من العناصر 1-43 ، حيث يوجد عامل خافض للتوتر السطحى بتركيز على الأقل حوالى 2% وزناً من التركيبة .

45- تركيبة أى واحد من العناصر 1-44 ، يكون عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات الصيغة :-



46- تركيبة العنصر 45 ، حيث تكون w ، x ، y ، و z ، 20 .

47- تركيبة أى واحد من العناصر 1-46 ، حيث يكون للتركيبة نسبة ثابتة من بوليمير التثبيت الى بروبيلين الجليكول الى عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات حوالى 1 : 6.25 : 2.5 .

48- تركيبة أى واحد من العناصر 1-47 ، حيث تشمل التركيبة ، إيبوبروفين .

49- تركيبة أى واحد من العناصر 1-48 ، حيث تشمل التركيبة ، ملح إيبوبروفين .

50- تركيبة العنصر 49 ، حيث تشمل التركيبة ، ملح صوديوم من إيبوبروفين .

51- تركيبة أى واحد من العناصر 1-50 ، حيث يوجد إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين بتركيز على الأقل حوالى 1% وزناً من التركيبة .

52- تركيبة أى واحد من العناصر 1-51 ، حيث يوجد إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين بتركيز على الأقل حوالى 3% وزناً من التركيبة .

53- تركيبة أى واحد من العناصر 1-52 ، حيث يوجد إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين بتركيز على الأقل حوالى 5% وزناً من التركيبة .

54- تركيبة أى واحد من العناصر 1-53 ، حيث يوجد إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين بتركيز على الأقل حوالى 7% وزناً من التركيبة .

55- تركيبة للتوصيل السطحي الى جلد شخص ، حيث على الأقل حوالى 80% وزناً للتركيبة :-

ماء ؛
ملح كلوريد واحد على الأقل ؛
مانح أكسيد نيتريك ؛
بوليمير للتثبيت ؛
جليكول بروبيلين ؛
عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات ؛
إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

56- تركيبة العنصر 55 ، حيث تشمل التركيبة علاوة على ذلك ستيرات جليسريل .

57- تركيبة أى واحد من العناصر 55 أو 56 ، حيث تشمل التركيبة علاوة على ذلك ، كحول ستيل .

58- تركيبة أى واحد من العناصر 56 -57 ، حيث تشمل التركيبة علاوة على ذلك ، سكوالان .

59- تركيبة أى واحد من العناصر 56 -58 ، حيث تشمل التركيبة علاوة على ذلك ، ايزوبروبيل ميريستات .

60- تركيبة أى واحد من العناصر 55 -59 ، حيث تشمل التركيبة علاوة على ذلك ، حمض أوليك .

61- تركيبة أى واحد من العناصر 55-60 ، حيث يوجد ماء بتركيز على الأقل حوالى 35% وزناً من التركيبة .

62- تركيبة أى واحد من العناصر 55-61 ، حيث يوجد ماء بتركيز على الأقل حوالى 40% وزناً من التركيبة .

63- تركيبة أى واحد من العناصر 62-55 ، حيث يخلق ملح كلوريد واحد على الأقل بيئة حيوية طبيعية عدائية .

64- تركيبة أى واحد من العناصر 55-63 ، حيث يكون الملح ، كلوريد صوديوم .

-65 تركيبة أى واحد من العناصر 55-64 ، حيث يوجد كلوريد صوديوم بتركيز على الأقل حوالى 5% وزناً من التركيبة .

-66 تركيبة أى واحد من العناصر 55-65 ، حيث يوجد كلوريد صوديوم بتركيز على الأقل حوالى 10% وزناً من التركيبة .

-67 تركيبة أى واحد من العناصر 55-66 ، حيث يوجد كلوريد صوديوم بتركيز على الأقل حوالى 15% وزناً من التركيبة .

-68 تركيبة أى واحد من العناصر 55-67 ، حيث يشمل مانح أكسيد نيتريك ، L- أرجينين .

-69 تركيبة أى واحد من العناصر 55-68 ، حيث يشمل مانح أكسيد نيتريك ، ملح L- أرجينين .

-70 تركيبة أى واحد من العناصر 55-69 ، حيث يوجد مانح أكسيد نيتريك بتركيز على الأقل حوالى 3% وزناً من التركيبة .

-71 تركيبة أى واحد من العناصر 55-70 ، حيث يوجد مانح أكسيد نيتريك بتركيز على الأقل حوالى 7% وزناً من التركيبة .

-72 تركيبة أى واحد من العناصر 55-71 ، حيث يوجد الإيبوبروفين و/أو ملح الإيبوبروفين بتركيز على الأقل حوالى 3% وزناً من التركيبة .

-73 تركيبة أى واحد من العناصر 55-72 ، حيث يوجد الإيبوبروفين و/أو ملح الإيبوبروفين بتركيز على الأقل حوالى 7% وزناً من التركيبة .

-74 تركيبة أى واحد من العناصر 55-73 ، حيث تشمل التركيبة ملح صوديوم من إيبوبروفين .

-75 تركيبة أى واحد من العناصر 55-74 ، حيث يتكون بوليمير تثبيت ، بصفة جوهرية من KELTROL® BT و/أو KELTROL® RD .

-76 تركيبة أى واحد من العناصر 55-75 ، حيث يوجد بوليمير تثبيت ، بتركيز على الأقل حوالى 0.5% وزناً من التركيبة .

-77 تركيبة أى واحد من العناصر 55-76 ، حيث يوجد بوليمير تثبيت ، بتركيز على الأقل حوالى 0.8% وزناً من التركيبة .

-78 تركيبة أى واحد من العناصر 55-77 ، حيث يوجد جليكول بروبيلين ، بتركيز على الأقل حوالى 3% .

79- تركيبة أى واحد من العناصر 55-78 ، حيث يوجد جليكول بروبيلين ، بتركيز على الأقل حوالى 5% .

80- تركيبة أى واحد من العناصر 55-79 ، حيث يوجد عامل خافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، بتركيز على الأقل حوالى 1% وزناً من التركيبة .

81- تركيبة أى واحد من العناصر 55-80 ، حيث يوجد عامل خافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، بتركيز على الأقل حوالى 2% وزناً من التركيبة .

82- تركيبة أي واحد من العناصر 55-81 ، حيث يوجد عامل خافض للتوتر السطحي بولي سوربات ، بولي سوربات 20 .

83- تركيبة للتوصيل السطحي الى جلد شخص ، حيث تحتوى التركيبة :-
ماء ؛
كلوريد صوديوم ؛
مانح أكسيد نيتريك ؛
ستيرات جليسريل ؛
كحول ستيل ؛
كلوريد بوتاسيوم ؛
سكوالين ؛
بوليمير للتثبيت ؛
ميرستات ايزوبروبيل ؛
حمض أوليك ؛
جليكول بروبيلين ؛
عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات ؛ و
إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

84- تركيبة العنصر 83 ، حيث يوجد ماء ، بتركيز حوالى 40.9% وزناً من التركيبة .

85- تركيبة أى واحد من العناصر 83-84 ، حيث يوجد كلوريد صوديوم ، بتركيز حوالى 10% وزناً من التركيبة .

86- تركيبة أى واحد من العناصر 83-85 ، حيث يكون مانح أكسيد نيتريك ، L- أرجينين HCl .

87- تركيبة أى واحد من العناصر 83-86 ، حيث يوجد مانح أكسيد نيتريك ، بتركيز على الأقل حوالى 7.5% وزناً من التركيبة .

88- تركيبة أى واحد من العناصر 83-87 ، حيث تشمل التركيبة ملح صوديوم إيبوبروفين .

-89 تركيبة أى واحد من العناصر 83-88 ، حيث يوجد إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين ، بتركيز على الأقل حوالى 7.5% وزناً من التركيبة .

-90 تركيبة أى واحد من العناصر 83-89 ، حيث يوجد ستيرات جليسريل ، بتركيز على الأقل حوالى 7% وزناً من التركيبة .

-91 تركيبة أى واحد من العناصر 83-90 ، حيث يوجد كحول ستيل ، بتركيز على الأقل حوالى 7% وزناً من التركيبة .

-92 تركيبة أى واحد من العناصر 83-91 ، حيث يوجد كلوريد بوتاسيوم ، بتركيز على الأقل حوالى 5% وزناً من التركيبة .

-93 تركيبة أى واحد من العناصر 83-92 ، حيث يوجد سكوالين ، بتركيز على الأقل حوالى 4% وزناً من التركيبة .

-94 تركيبة أى واحد من العناصر 83-93 ، حيث يشمل بوليمير التثبيت صمغ زانثان .

-95 تركيبة أى واحد من العناصر 83-94 ، حيث يتكون بوليمير تثبيت ، بصفة جوهرية من KELTROL® BT و/أو KELTROL® RD .

-96 تركيبة أى واحد من العناصر 83-95 ، حيث يوجد بوليمير تثبيت ، بتركيز على الأقل حوالى 0.8% وزناً من التركيبة .

-97 تركيبة أى واحد من العناصر 83-96 ، حيث يوجد ميرستات ايزوبروبيل ، بتركيز على الأقل حوالى 1% وزناً من التركيبة .

-98 تركيبة أى واحد من العناصر 83-97 ، حيث يوجد حمض أوليك ، بتركيز على الأقل حوالى 1% وزناً من التركيبة .

-99 تركيبة أى واحد من العناصر 83-98 ، حيث يوجد جليكول بروبيلين ، بتركيز على الأقل حوالى 5% .

-100 تركيبة أى واحد من العناصر 83-99 ، حيث يكون عامل خافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، بولى سوربات 20 .

-101 تركيبة للتوصيل السطحي الى جلد شخص ، تشمل التركيبة كل من المركبات التالية بتركيزات لا تزيد عن ± 20% من التركيزات المنصوص عليها :- ماء عند التركيز حوالى 44.2% وزناً ، كلوريد صوديوم عند التركيز حوالى 10% وزناً ، مانح أكسيد نيتريك عند التركيز حوالى 7.5% وزناً ، ستيرات جليسريل عند التركيز حوالى 7% وزناً ، كحول

ستيل عند التركيز حوالى 7% وزناً ، كلوريد بوتاسيوم عند التركيز حوالى 5% وزناً ، بروبيلين جليكول عند التركيز حوالى 5% وزناً ، سكوالان عند التركيز حوالى 4% وزناً ، عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات عند التركيز حوالى 2% وزناً ، ميرستات أيزوبروبيل عند التركيز حوالى 1% وزناً ، حمض أوليك عند التركيز حوالى 1% وزناً ، بوليمير تثبيت عند التركيز حوالى 0.8% وزناً ، وإيبوبروفين و/أو ملح أيبوبروفين عند التركيز حوالى 5.0% وزناً .

-102 تركيبة العنصر 101 ، حيث يكون بوليمير تثبيت ، صمغ زانثان .

-103 تركيبة أى واحد من العناصر 101 أو 102 ، حيث يتكون بوليمير تثبيت ، بصفة جوهرية من KELTROL® BT و/أو KELTROL® RD .

-104 تركيبة أى واحد من العناصر 101 -103 ، حيث يكون عامل خافض للتوتر السطحى بولى سوربات ، جلوكوز بولى سوربات .

-105 تركيبة أي واحد من العناصر 101 -104 ، حيث تشمل التركيبة المركبات المذكورة في العنصر عند تركيزات لا تزيد عن ± 10% من التركيزات المذكورة .

-106 تركيبة للتوصيل السطحي لجلد شخص ، تركيبة تشمل :-
بوليمير تثبيت ،
وبروبيلين جليكول ،
وعامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات ، و
إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين .

-107 تركيبة للتوصيل السطحي الى جلد شخص ، حيث يشمل على الأقل حوالى 80% وزناً من التركيبة :-
ماء ؛
على الأقل ملح كلوريد واحد ؛
بوليمير للتثبيت ؛
جليكول بروبيلين ؛
عامل خافض للتوتر السطحى بولي سوربات ؛ و
إيبوبروفين و/أو ملح إيبوبروفين.