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 35021 B1

(43) Date de publication :
03.04.2014

(51) Cl. internationale :
A61K 8/92; A61K 33/40; A61Q 19/00; A61K 36/63; A61K 36/38; A61K 36/738; A61K 36/42; A61K 36/15; A61P 17/02

(21) N° Dépôt :
36296

(22) Date de Dépôt :
03.10.2013

(30) Données de Priorité :
07.03.2011 IT MI2011A000354

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/IB2012/051057 07.03.2012

(71) Demandeur(s) :
NEOVALIS S.R.L., Via Bologna, 41 I-43123 Parma (IT)

(72) Inventeur(s) :
TORTINI, Primo ; DE ASCENTIIS, Alessia

(74) Mandataire :
Abu Ghazaleh Intellectual Property (TMP Agents)

(54) Titre : **COMPOSITION À BASE D'HUILE OZONISÉE DESTINÉE À UNE UTILISATION TOPIQUE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un dispositif médical de désinfection ayant une activité topique améliorée dans le procédé de régénération d'ulcères et de blessures, et dans la résolution d'états inflammatoires. Cette composition comprend une quantité efficace d'une huile ozonisée et une quantité efficace d'une huile essentielle extraite de camomille. La présente invention concerne également les utilisations de ladite composition dans le secteur cosmétique et pharmaceutique. La composition de l'invention est spécialement utile dans la désinfection et la cicatrisation des lésions cutanées telles que les blessures, les abrasions, les ulcères aigus ou chroniques, et les plaies de différentes origines et de différentes natures.

(تركيبة للاستخدام الموضعي أساسها زيت معالج بالأوزون)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بوسيلة تعقيم طبي ذات نشاط موضعي محسن في عملية التجديد بعد القرح والجروح، وفي تخفيف الحالات الالتهابية. تشتمل هذه التركيبة على كمية فعالة من زيت معالج بالأوزون وكمية فعالة من زيت أساسي مستخلص من الكاموميل واستخداماتها في مجال مستحضرات التجميل والأدوية. تُستخدم التركيبة الخاصة بالاختراع في تطهير وعلاج إصابات الجلد مثل الجروح، والسحجات، والقرحات الحادة أو المزمنة، والقروح متفاوتة الأصل والطبيعة.

تركيبة للاستخدام الموضعي أساسها زيت معالج بالأوزون

01 AVR 2014

الوصف الكامل

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة للاستخدام الموضعي أساسها زيت معالج بالأوزون.

على5وجه الخصوص، يتعلق الاختراع بوسيلة تعقيم طبي ذات نشاط موضعي تحسن من عملية تجديد القرح والجروح، وتشتمل على زيت معالج بالأوزون للاستخدام الموضعي.

وفقا لبعض الجوانب، يتعلق الاختراع بتركيبة أساسها زيت معالج بالأوزون واستخداماتها في قطاع الصناعات الدوائية و/ أو مستحضرات التجميل.

يتعلق الاختراع الحالي بصفة خاصة بتركيبة تآزرية أساسها زيت نباتي معالج بالأوزون ومعه مكون مختار10 حيث تكون هذه التركيبة مناسبة لتطهير الآفات في الأنسجة الظهارية واستعادة الظروف الفسيولوجية للبنَى التالفة الجلدية و/ أو تحت الجلدية.

الخلفية التقنية

الجلد هو النسيج الأكثر انتشارا في الكائن البشري وهو معروف بأداء وظائف عديدة بما في ذلك الحماية من العوامل الخارجية. يمكن أن يتلف جلد الكائن البشري لأسباب خارجية، مثل في حالة التمزقات، والرضوض، والسحجات، وحروق الجلد، وأيضا نتيجة لأسباب داخلية مثل في حالة أمراض التمثيل الغذائي أو نقص التروية من النوع المحيطي، حيث يحدث انخفاض في المعروض من الأكسجين والمواد المغذية. هذه الحالات المرضية تؤدي إلى ظهور تقرحات، وقروح، وجروح، وقد تصبح هذه الحالات مزمنة.

بشكل عام، فإن المناطق المتضررة من البشرة من الجروح أو التقرحات تشكل تربة خصبة لتطور العدوى البكتيرية. في الواقع، يحدث استيطان لسلالات بكتيرية، ولا سيما المكوّرات العقدية الزائفة، والمكوّرات العقدية الحالّة للدم β، والمكوّرات العنقودية، والكلبسيلا ومسببات الأمراض الأخرى في الجروح والقروح في كثير من الأحيان.

ليس من غير المألوف بالنسبة للكائنات الحية الدقيقة اللاهوائية أن تكون قادرة على تكوين مستعمرات داخل الأنسجة الكامنة وراء البشرة، مثل الأدمة والأنسجة تحت الجلد. هذه الالتهابات تحت الجلد، بالإضافة إلى أنها تنطوي على خطر التسبب في العدوى الجهازية، فإنها كثيرا ما يصعب اكتشافها باستخدام وسائل التشخيص العادية أو بواسطة الأبحاث الحيوية الدقيقة المنصوص عليها في بروتوكولات تحليل القرحة.

حالي البروتوكولات التقليدية لعلاج التقرحات الجلدية تنص على إزالة الأنسجة الميتة بواسطة التقشير الميكانيكي أو الإنزيمي ووضع منتجات مطهرة و/ أو مسببة للاندمال والتي تحتوي بصفة عامة على عوامل النمو الخلوي. بدلا من ذلك، يصبح اللجوء إلى زرع سلالات خلايا مناسبة هو أيضا احتمال وارد.

مع ذلك، فقد وجد أن البروتوكولات القياسية لعلاج الجروح والقروح لا تؤدي في كثير من الحالات إلى نتائج مُرضية. لهذا السبب، فإن المراجع العلمية توثّق وجود علاجات بديلة مطهرة ومساعدة على الاندمال. على سبيل المثال، استخدام زيت معالج بالأوزون في علاج تقرحات الجلد هو أمر معروف. الزيوت المعالجة بالأوزون هي نتاج تفاعل أحماض دهنية غير مشبعة مع الأوزون (O_3)، وهو الشكل ثلاثي الذرات من الأكسجين.

تحضير الزيوت المعالجة بالأوزون تم توثيقه في المراجع على نطاق واسع عن طريق تشبع الروابط الأوليفينية المزدوجة باستخدام الأوزون في ظل ظروف التفاعل المناسبة. على سبيل المثال، يصف طلب البراءة الدولي WO 2006/021924 عملية إعداد زيت معالج بالأوزون مع تركيز عال من الأحماض الدهنية طويلة السلسلة بالنسبة للأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، واستخدامها في علاج الالتهابات الجلدية.

يشرح طلب البراءة الأمريكي رقم US 2009/1291122 تركيبة لعلاج الجروح، تحتوي على عسل خام وزيت نباتي معالج بالأوزون بكمية تتراوح بين 5 و50 % بالوزن. التركيبة المشروحة لها نشاط موقف لنمو البكتريا، على سبيل المثال ضد الزائفة، ويمكن صياغتها في صورة رذاذ.

تشرح البراءة الأمريكية رقم US 5183911 طريقة لتحضير زيت ثابت معالج بالأوزون.

يشرح طلب البراءة الأمريكي رقم US 2006/0074129 طريقة لإنتاج زيوت معالجة بالأوزون ودهون نباتية تشتمل على أنواع مختلفة من مركبات البيروكسيد ذات درجات مختلفة من محتوى البيروكسيد، بصفة عامة يتراوح بين 1000–1200 وحدة معبرا عنها في صورة معامل بيروكسيد (PI، ملي مكافئ من O_2 لكل كجم). بعد المعالجة بالأوزون، اكتسبت الزيوت والدهون المشروحة خواص مبيدة للجراثيم، والفيروسات، والطفيليات والفطريات، وعلى هذا النحو، يمكن استخدامها في قطاع مستحضرات التجميل والصناعات الدوائية، وخاصة في مجال طب العيون، والأمراض الجلدية، وأمراض النساء، وأمراض الجهاز الهضمي.

طلب البراءة الأمريكي US 2005/0113441 يشرح تركيبات تشتمل على توليفات من زيوت معالجة بالأوزون مع منتجات خاصة طبيعية أو تخليقية، معالجة بالأوزون أيضا، منتجات طبيعية أو تخليقية، مثل: الفيتامينات، الأحماض الدهنية التي بها روابط ثنائية في الموضع Ω-3، Ω-6، في مادة ناقلة من

سواغات صيدلانية ومخصصة للاستخدام التجميلي والصيدلاني، وبصفة خاصة للاستخدام على البشرة. كما يشرح طلب البراءة الأوروبي EP 2149598 طريقة وجهازا لإنتاج مادة ناقلة أو ركيزة للحصول على مشتقات الأوزون أو مركبات الأوزونيد التي تستخدم كمنتجات طبية مبيدة للبكتريا للعلاج الموضعي للالتهاب الوريدي، الغرغرينا، والتهاب الوريد الخُثاري، والتهابات الجلد، بما في ذلك النوع الثانوي الناتج عن أسباب فيروسية، وأيضا لعلاج الأمراض الالتهابية لعدوى تجويف الفم، لتعزيز تولُّد الأوعية الجديدة، مع تأثير العمل على تجدد الأنسجة. في طلب البراءة الأمريكي US 2009/0291122 يتم تقديم زيت نباتي معالج بالأوزون في صورة زيت تم إخضاعه للمعالجة بغاز الأوزون حتى الوصول إلى تركيز متغير من الأوزون في الزيت من15 إلى53 مجم من الأوزون في كل جم من الزيت. طلب البراءة الأمريكي US 2009/02901122 يشرح تركيبة للاستخدام الطبي تحتوي على مركبات أوزونيد بتركيز يتراوح بين 5 % و50 % (وزن/ وزن) بالنسبة للمكونات الأخرى في التركيبة. طلب البراءة الأوروبي EP 1626767 يصف جهاز مهيأ لتوفير رذاذ من الماء المعالج بالأوزون، ويمكن استخدامه لتطهير وعلاج الجروح المصابة، ويوضح إنتاج وفعالية أنواع الأكسجين النسبية (ROS) والتي، في "تعاقبها" عن إعادة الترتيب والتحول، تساعد الآليات الطبيعية للكائن الحي في إزالة الالتهابات وتمنع بقاء السلالات البكتيرية اللاهوائية.

على الرغم من أن استخدام زيوت معالجة بالأوزون في الطب قد انتشر بدرجة معينة، فإن المراجع الطبية والعلمية وثقت بالمثل عددا من العيوب الخطيرة المرتبطة باستخدامها، والمرتبطة أساسا بتكوين الشقوق الحرة السامة.

بذلك، تم إخضاع آلية تأثير الزيوت المعالجة بالأوزون للتجارب في محاولة لتقليل تكوُّن الشقوق السامة.

في الواقع، وثق المرجع (Halliwell B. Annu Rev Nutr 1996; 16:33-50) أنه، في المرحلة الأولية، فإن ROS المحدد (أنواع الأكسجين النشطة)، والزيت المعالج بالأوزون يعطيان — بطريقة معيارية –شقوق أيون أوزونيد والتي، عند تلامسها مع الماء في البلازما، تنتج أنواعا جزيئية بها أكسجين نشط.

هذا الطور الأولي (ROS) يتلوه إدخال البيروكسيد إلى الدهن (LOPs) حيث مول واحد من شق أيون الأوزونيد (أو الأوزونيد) ينتج عنه 2 مول من مركبات الألدهيد ومول واحد من بيروكسيد الهيدروجين (Pryor et al., Free Rad Biol Med 1995; 19:935-941, reported in Velio Bocci, Ozone a New Medical Drug, Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2005, p. 20). في طور ROS من المحتمل أن يولد شقوقا حرة سامة للخلايا، مثل الهيدروكسيد (OH^-)، والسوبر أكسيد (O_2^-)، والبيروكسي نيتريت ($O=NOO^-$)، بالرغم من أن "رسل الأوزون"، المسؤولة عن النشاط والتأثيرات العلاجية، تنشأ فقط في الطور الثاني الأبطأ، (LOPs) (Velio Bocci, Ozone a New Medical Drug, Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2005, p. 26). حاليا، مع ذلك، لا يوجد أي نجاح في معالجة تكوين الشقوق السامة، ونتيجة لذلك فإن استخدام الزيوت المعالجة بالأوزون ما زال محدودا بسبب هذا العيب.

في ضوء حالة التقنية الصناعية السابقة، تكون هناك حاجة إلى وجود تدابير وقائية طبية جراحية متاحة قادرة على التطهير الكافي، خصوصا للجروح والقروح المزمنة، وتعزيز الشفاء منها. وإزاء هذه الخلفية، تكون هناك أيضا حاجة إلى توفير زيوت معالجة بالأوزون لعلاج إصابات الجلد، وهي زيوت ذات مخطط أمان محسن بالمقارنة مع تلك المتاحة حاليا.

على وجه الخصوص، من المطلوب أن نكون قادرين على توفير زيوت معالجة بالأوزون والتي، بمجرد وضعها واحدة على إصابة في الجلد، تعطي تخفيضا كبيرا في إطلاق عن الشقوق الحرة الضارة للكائن الحي وتعطي المزيد من النشاط المضاد للبكتيريا.

الكشف عن الاختراع

اكتشف مقدم الطلب أنه بدمج زيت معالج بالأوزون مع زيت أساسي مستخلص من الكاموميل، يتم الحصول على تأثير تآزري واندمال للجروح يترافق مع انخفاض تكوين الشقوق الحرة.

وفقا لجانب أول من هذا الاختراع، يتم تقديم تركيبة للاستخدام الموضعي، تتميز بأنها تشتمل على كمية فعالة من واحد على الأقل من زيت معالج بالأوزون وكمية فعالة من زيت أساسي مستخلص من الكاموميل.

يمكن استخلاص الزيت الأساسي المستخدم في نطاق هذا الاختراع من زهور نبات الكاموميل (Matricaria chamomilla) وفقا للتقنيات التقليدية، مثل تلك المذكورة في دستور الدوية الإيطالي. على سبيل المثال، يمكن الحصول على الزيت الأساسي للكاموميل من رؤوس النبات بالتقطير بالبخار. المنتج الذي يتم الحصول عليه هو نمطيا زيت أزرق له قوام لزج.

وفقا لأحد النماذج، يشتمل الزيت الأساسي المذكور مستخلص من الكاموميل على، أو يتكون أساسا من، α-بيسابولول.

بصفة خاصة، اكتشف مقدم الطلب بطريقة غير متوقعة أن دمج زيت معالج بالأوزون مع ألفا-بيسابولول يعطي تخفيضا كبيرا في تكوين الشقوق الحرة والذي يلاحظ عادة في الزيوت المعالجة بالأوزون في طور ROS عند إطلاق شقوق أيون الأوزونيد.

ألفا-بيسابولول هو كحول تربيني طبيعي ثلاثي النصف، ويسمى أيضا ليفومينول، [23089-26-1] له الصيغة التجريبية $C_{15}H_{26}O$، وله وزن جزيئي 37.222 ويكتب (R)-6-ميثيل-2-((R)-4-ميثيل سيكلو هكس-3-إنيل) إبت-5-إين-2-أول.

الزيت المعالج بالأوزون المستخدم في صياغة التركيبة الخاصة بالاختراع هو ناتج تفاعل أو إضافة الأوزون مع حمض دهني غير مشبع واحد أو أكثر، مثل تلك التي توجد في النبات أو الدهون التخليقية أو الزيوت.

في بعض النماذج، يتم استخدام زيت من أصل نباتي للحصول على الزيت المعالج بالأوزون.

أمثلة الزيوت النباتية المناسبة تشمل، على سبيل المثال لا الحصر، زيت الزيتون، زيت عباد الشمس، زيت الذرة، زيت بذور مختلطة، وأخلاط منها.

الزيوت المعالجة بالأوزون المستخدمة في نطاق هذا الاختراع يمكن الحصول عليها بواسطة إجراءات وتقنيات تقليدية. على سبيل المثال، يمكن الحصول على زيوت مناسبة معالجة بالأوزون بالإجراءات المشروحة في البراءة الألمانية DE 12 55 660 باسم Gabelein أو بإحدى الطرق المشروحة بها.

وفقا لأحد النماذج، الزيت المعالج بالأوزون المستخدم في التركيبة الخاصة بالاختراع يكون أساسه زيت نباتي به محتوى من حمض دهني غير مشبع يبلغ على الأقل 80 %.

على سبيل المثال، الزيوت المعالجة بالأوزون المستخدمة في نطاق هذا الاختراع هي زيوت غنية بصفة خاصة في حمض الأوليك وحمض اللينوليك. هذان الحمضان الدهنيان، عند معالجتهما بالأوزون، يمكنهما استيعاب الأوزون بنسبة تصل إلى درجة من اكتساب البيروكسيد تبلغ على الأقل 60 % من حالات عدم التشبع.

اكتشف مقدم الطلب أن دمج زيت معالج بالأوزون مع α-بيسابولول في تركيبة للاستخدام الموضعي يوفر الميزات التالية:

- توفر طاقة للنشاط المضاد للبكتيريا، وقبل كل شيء ضد سلالات بكتيريا الزائفة، (العقدية الحالة للدم β، والمكوَّرات العنقودية، والكلبسيلا ومسببات الأمراض الأخرى.

- تحمي الزيت المعالج بالأوزون من التدهور، وتعدل التفاعل السريع له مع (ROS) في البلازما وتقاوم آثاره السامة المحتملة؛

- تسرع عملية الشفاء من الجروح والقروح، وذلك بفضل التأثير المضاد الالتهابات للجزيئات الحيوية، و"رسل الأوزون" الناتجة والمستمدة من LOPs في المرحلة البطيئة؛

- تؤدي إلى إبطاء عملية الطبيعية لتدهور مركبات الأوزونيد، مع ميزة المترتبة على ذلك والمتمثلة في الحفاظ على الصفات الحسية للتركيبة وتحملها، وتأخر ظهور الرائحة بسبب هكسانال ألدهيد، والذي، مع الألدهيدات الأخرى، هو من بين نواتج تدهور مركبات الأوزونيد.

الوصف التفصيلي للاختراع

ينبني الاختراع الحالي على اكتشاف أن دمج زيت أساسي مستخلص من الكاموميل، وخصوصا α-بيسابولول، مع زيت معالج بالأوزون يعطي تآزرا للتأثير المضاد للبكتريا و/ أو الندوب في البشرة المصابة.

تم ذكر النماذج الخاصة للاختراع في عناصر الحماية التابعة 2 -14. في الواقع، فقد لوحظ أن دمج α-بيسابولول مع زيت معالج بالأوزون يقوّي النشاط المضاد للبكتيريا للزيت المعالج بالأوزون ويكون ملحوظا بصفة خاصة ضد السلالات البكتيرية الأكثر شيوعا التي توجد في الجروح، على سبيل المثال، الزَّائِفَةُ الزِّنْجارِيَّة، الكلِبْسيلَّةُ الرِّئَوِيَّة، والعِقْدِيَّةُ القَاطِعَةُ للدَّرّ.

في صورة عامة من صور الاختراع الحالي، يتم تقديم تركيبة للاستخدام الموضعي، تشتمل على كمية فعالة من زيت معالج بالأوزون بالاشتراك مع كمية فعالة من زيت أساسي مستخلص من الكاموميل.

وفقا لأحد النماذج، يتم الحصول على الزيت المعالج بالأوزون الموجود في التركيبة الخاصة بالاختراع بمعالجة زيت عباد الشمس بالأوزون.

وفقا لأحد النماذج، الزيت الأساسي المذكور مستخلص من الكاموميل أو ألفا-بيسابولول يوجد بكمية تتراوح بين 1 و20 %، ويفضل بين 5 و10 % بالوزن، من الزيت المذكور المعالج بالأوزون.

وفقا لنموذج آخر، الزيت المعالج بالأوزون الموجود في التركيبة الخاصة بالاختراع له درجة من اكتساب البيروكسيد تصل إلى 60 % من الروابط الثنائية.

وفقا لنموذج آخر، الزيت المعالج بالأوزون في التركيبة الخاصة بالاختراع يكون له معامل بيروكسيد (PI) يتراوح بين 3400 و4600. في بعض النماذج، تتم معالجة الزيت بالأوزون في مفاعل محكم وفي ظروف تشغيل خاصة. خلال التفاعل المذكور مع O_3، تم العثور على وجود علاقة خطية بين معامل البيروكسيد للزيت المحول إلى صورة البيروكسيد وكثافة وسط التفاعل. ثبت أن هذه العلاقة الخطية مفيدة جدا للسيطرة على التفاعل نفسه.

في بعض نماذج الاختراع، يتم الحصول على الزيت المعالج بالأوزون من معالجة زيت نباتي بالأوزون أو من خلاط من أنواع مختلفة من الزيوت. على سبيل المثال، إحدى صيغ التركيبة الخاصة بالاختراع تشتمل على خصائص زيت عباد الشمس معالج بالأوزون التي يتم سردها، جنبا إلى جنب مع خصائص زيت عباد الشمس الموجودة في المادة البادئة، في الجدول رقم 1 أدناه.

جدول رقم I: خصائص الزيت المعالج بالأوزون الذي له معامل بيروكسيد (PI) يبلغ حوالي 4000 والمادة المنتجة له وهي زيت عباد الشمس.

الخصائص	خصائص زيت عباد الشمس	زيت عباد الشمس المعالج بالأوزون(PI حوالي 4000)
رقم اليود	(120- 145)126	75
معامل البيروكسيد	≤5	4000 ± 600
C16 حمض بالمتيك	% 7	% 7
C18 حمض استياريك	% 5	% 5
C18:1 حمض أولييك	% 24	% 14
C18:1 أوزو –حمض أولييك	–	% 10
C18:2 حمض لينوليك	% 60	% 36
C18:2 مونو–أوزو–حمض لينوليك	–	% 15
C18:2 داي– أوزو –حمض لينوليك	–	% 9
C22 داي حمض بيهينيك	% 1	% 1

PI= معامل البيروكسيد

من أطياف ^{1}H-NMR لزيت عباد الشمس ومشتقاته المعالجة بالأوزون، يمكن التأكد من التركيب والنسبة المئوية للمستويات المختلفة لمستويات البيروكسيد في الخليط.

وفقا لأحد النماذج، الزيت المعالج بالأوزون في التركيبة يكون له معامل بيروكسيد (P I) يساوي حوالي 4000، تناظر 96جم من O_3 (تعتمد على شق أيون الأوزونيد)، و64 جم من O_2 (كمجموعات بيروكسيد وظيفية) في كل كجم من المنتج.

في التركيبة الخاصة بالاختراع، يمكن أن يوجد كل من الـ α-بيسابولول والزيت المعالج بالأوزون بنسب كمية معينة. وفقا لأحد النماذج، التركيبة الخاصة بالاختراع تشتمل على α-بيسابولول وزيت معالج بالأوزون بنسبة بين 5:1 و20:1. يقدم أحد النماذج α-بيسابولول وزيت معالج بالأوزون بنسبة بين 5:1 و10:1.

وفقا لأحد النماذج، التركيبة الخاصة بالاختراع تشتمل على α-بيسابولول وزيت معالج بالأوزون، بالترتيب بنسبة تبلغ 1 إلى 10 أجزاء.

التركيبة الخاصة بالاختراع قد تحتوي نمطيا على واحد أو أكثر من المواد المضافة و/ أو المركبات و/ أو السواغات المناسبة للاستخدام الموضعي ولا سيما في قطاع الصناعات الدوائية أو مستحضرات التجميل، للاستخدام البشري أو الطب البيطري.

في أحد النماذج، التركيبة الخاصة بالاختراع قد تحتوي على واحد أو أكثر من المواد المختارة من الملطفات، فاتحات المسام، المغذيات، منظمات الرقم الهيدروجيني، المثبتات، مضادات الجراثيم، والمواد التي تولد طبقة جلد واقية، وواحد أو أكثر من المكونات الفعالة ذات الطبيعة متنوعة.

على سبيل المثال، التركيبة الخاصة بالاختراع يمكن أن تشتمل، كمواد فعالة، على واحد أو أكثر من العناصر الموجودة بكميات ضئيلة أو الشوائب، مثل الزنك، والمغنيسيوم، والسيلينيوم، والمنجنيز، أيا كان شكلها (أملاح، إسترات، هيدروكسيدات، إلخ.) وبتركيز يمكن أن يتراوح، على سبيل المثال بين 0.001 % و10 % بالوزن، من الوزن الكلي للتركيبة.

وفقا لنموذج آخر، التركيبة يمكن أن تشتمل على فيتامينات، و/ أو مشتقاتها و/ أو سلائفها مثل فيتامينات من المجموعة أ، ب، ج، هـ، و، على سبيل المثال بتركيز يمكن أن يتراوح بين 0.001 و25 % بالوزن. وفقا لنموذج آخر، التركيبة الخاصة بالاختراع يمكن أن تشتمل على المواد، التي تلعب دورا في عملية تندب الجروح والقرح، وتقرحات الجلد، مثل الأحماض الأمينية ومشتقاتها، مثل السيستين، الأرجينين، الجليسين، على سبيل المثال بكميات تتراوح بين 0.001 و10 %؛ أحماض دهنية مثل أحماض من النوع Ω-3 و/ أو Ω-6، حمض اللينوليك أو حمض اللينولينيك، بكميات يمكن أن تتراوح على سبيل المثال بين 0.001 و30 % بالوزن.

وفقا لنموذج آخر، التركيبة الخاصة بالاختراع قد تشمل أيضا واحدة أو أكثر من المواد التي تشكل أغطية واقية على الجلد، مثل مركبات البير فلوروكربون، على سبيل المثال Fombolin®، بكميات تتراوح بين 0.001 و10 % بالوزن.

وفقا لأحد نماذج الاختراع، فإن كلا مكوني التركيبة، الزيت المعالج بالأوزون وألفا-بيسابولول يوجدان بكمية تتراوح بين 10 % و90 % من الوزن الكلي للصيغة، والباقي بنسبة تصل إلى 100 % يتكون من سواغات أو عناصر أخرى، على سبيل المثال من النوع السابق شرحه.

وفقا لبعض النماذج، التركيبة الخاصة بالاختراع يتم توفيرها في شكل سائل أو شبه سائل للاستخدام الموضعي، على سبيل المثال في صورة هلام أو محلول يتم وضعه في المنطقة الجلدية المحتاجة إلى العلاج. وفقا لنموذج آخر، التركيبة يتم توفيرها في شكل رذاذ. وفقا لنموذج آخر، التركيبة الخاصة بالاختراع يتم توفيرها في شكل صلب، على سبيل المثال عجينة، أو دهان أو كريم.

وفقا لنموذج آخر، التركيبة الخاصة بالاختراع يتم توفيرها في شكل وسيلة مناسبة للإطلاق عبر الجلد أو البشرة للمكونات الفعالة، على سبيل المثال، في شكل رقعة عبر الجلد.

التركيبة الخاصة بالاختراع لها تطبيقات في كل من مجال مستحضرات التجميل والمستحضرات الصيدلانية. بشكل عام، التركيبة الخاصة بالاختراع لها تطبيقات في جميع الحالات التي يحدث فيها أضرار تلحق بأنسجة البشرة وحيث لا بد من المعالجة بالتعقيم لاستعادة الظروف الفسيولوجية لهياكل الجلد، و/ أو الهياكل التالفة تحت الجلد.

وفقا لجانب من جوانب هذا الاختراع، يتم توفير استخدام تجميلي للتركيبة، التي تشتمل على زيت معالج بالأوزون، و α-بيسابولول بكميات مفيدة تجميليا ومادة ناقلة مفيدة تجميليا لتجديد الجلد.

في نماذج خاصة، التركيبة للاستخدام التجميلي تشتمل على مادة ناقلة أو مسوغة واحدة أو أكثر تستخدم عادة في صياغة مستحضرات التجميل. في نماذج خاصة، تستخدم التركيبة الخاصة بالاختراع للعلاج التجميلي للمظاهر غير الجمالية للجلد، مثل، على سبيل المثال، التجعيد، تكوُّن البقع الجلدية، على وجه الخصوص، مع شيخوخة الجلد، البهاق، التجاعيد، وعلامات التمدد، أو السمنة.

وفقا لجانب آخر، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة تشتمل على زيت معالج بالأوزون و α-بيسابولول بكميات مفيدة صيدلانيا، للاستخدام في علاج إصابات الجلد.

يستخدم مصطلح الآفة الجلدية ليعني أي آفة للبشرة تجعل البشرة لم تعد سليمة أو متهتكة أو مقطوعة، أو حيث يكون هناك ببساطة تآكل في البشرة، حتى لو كان سطحيا فقط.

إصابات البشرة هي، على سبيل المثال، الجروح، وتقرحات الجلد، وقرح الفراش، والقرحة، والتقرحات والجروح، والحروق.

وفقا لأحد النماذج، التركيبة الخاصة بالاختراع يمكن استخدامها في تطهير و/ أو المساعدة على اندمال الجروح، والتقرحات أو قروح الجلد.

وفقا لنموذج آخر، يمكن استخدام التركيبة الخاصة بالاختراع في الحالات التي يكون فيها من الضروري تقليل أو الحفاظ على أي معدل ثابت للحمل البكتيري الموجودة في الجرح، وفي بعض الحالات حيث يكون من الضروري زيادة معدل العملية الطبيعية للتجديد وشفاء الجروح.

وفقا لنموذج آخر، يمكن استخدام التركيبة الخاصة بالاختراع في اندمال وتجديد الجلد المصاب بالتقرحات و/ أو القروح. على سبيل المثال، يمكن استخدام التركيبة الخاصة بالاختراع في علاج قرحات الفراش، القرحات المصابة، القرحات المزمنة. علاوة على ذلك، كان من المستغرب أن يكتشف مقدم الطلب، وجود علاقة خطية مباشرة بين معامل البيروكسيد PI معبرا عنه في صورة O_2/ كجم من الزيت، أو كمية الأوزون الممتصة بواسطة الزيت خلال تفاعل المعالجة بالأوزون، وكثافة التفاعل الشامل.

وجود هذا الارتباط يسمح لتفاعل المعالجة بالأوزون بأن يتم بشكل مستمر إلى حد كبير حتى يتم الوصول إلى تركيز الأوزونيد المطلوب، ويستحسن بدون انقطاع التفاعل لأخذ عينات تحليلية.

وفقا لأحد الجوانب، يمتد الاختراع ليشمل طريقة لتحديد معامل البيروكسيد PI (ملي مكافئات من O_2 الكيلوجرام الواحد من الزيت) من زيت معالج بالأوزون عن طريق قياس الكثافة، معبرا عنه بالجرام/ لتر من خليط التفاعل.

يمكن استخدام هذه الطريقة في التحليل كبديل للطريقة التي أعلن عنها في دستور الأدوية، والتي تعطي عموما استجابات وحيدة تركيزات لشق أيون الأوزونيد بنسبة تصل إلى أقل عن تلك التي تتحقق في عملية المعالجة بالأوزون.

وفقا لأحد النماذج، تتعرض الزيوت المعالجة بالأوزون وفقا للاختراع إلى زيادة متوسطة للأكسجين، بالنسبة للزيت النباتي، على سبيل المثال، زيت عباد الشمس، الذي تم اشتقاقه منه، تزيد عن 7000 ملي مكافئ من O_2 لكل كجم من الزيت، نمطيا بنسبة تصل إلى حوالي 5500ملي مكافئ من O_2 لكل كجم ويستحسن بنسبة تصل إلى 4000 ملي مكافئ من O_2 لكل كجم من الزيت.

الوصف المختصر للأشكال

سيتم فيما يلي شرح عدد من سمات الاختراع الحالي، وذلك بالإشارة إلى الشكل المرفق 1، والذي يوضح العلاقة الخطية بين معامل بيروكسيد (PI) والكثافة (d) لخليط المعالجة بالأوزون.

على وجه التحديد، الرسم البياني الموضح في شكل 1 يبين قيم معامل البيروكسيد، معبرا عنها في صورة مكافئات O_2 لكل كجم من الزيت، على المحور الصادي، وقيم كثافة الخليط أثناء تفاعل المعالجة بالأوزون، معبرا عنها في صورة جم/ مل، على المحور السيني. يوضح الرسم البياني وجود علاقة خطية بين القيمتين.

سيتم فيما يلي شرح الاختراع مع الإشارة إلى الأمثلة التالية، والتي يتم توفيرها فقط لأغراض التوضيح وينبغي ألا تفهم على أنها تحديد لنطاق الاختراع.

الأمثلة

مثال رقم 1

عملية لتحضير الزيت المعالج بالأوزون المعرف في جدول رقم 1. تتم التغذية بأكسجين نقي للاستخدام الطبي إلى مولد مناسب سعة 30 لترا بمعدل تدفق يبلغ 140 لتر/ ساعة؛ تم تسليط شحنة كهربية تبلغ 6000 فولط على المولد، بهذه الطريقة يتكون الأوزون، ويمكن الوصول إلى تركيز 90

مجم/لتر من O_3. يتم نفث الأوزون هو في مفاعل مناسب يحتوي على زيت عباد الشمس. ويتم رصد كمية الأوزون الممتصة بواسطة كل من وسائل المعايرة التقليدية، وكذلك عن طريق قياس كثافة خليط التفاعل. تم اكتشاف العلاقة الخطية القائمة بين كثافة وسط التفاعل، معبرا عنها بالجم/ لتر، ومعامل البيروكسيد (PI) الذي تم قياسه، معبرا عنه في صورة O_2/ كجم. يمثل هذا الارتباط وسيلة للسيطرة المباشرة الموثوق بها لمسار التفاعل. هناك مثال على الارتباط، يطبق في عملية الإنتاج الصناعي لزيت معالج بالأوزون، موضح في شكل رقم 1.

مثال رقم 2

تجربة لمقارنة التركيبة 2أ)، المحتوية على زيت معالج بالأوزون وألفا-بيسابولول، والصيغة 2ب)، المحتوية على زيت معالج بالأوزون باعتباره المكون الفعال الوحيد، وكلاهما تمت صياغته في صورة زيت للرذاذ مخصص لعلاج قرح الجلد.

2أ) تم شحن مفاعل مناسب بـ 67 جزءا من ثلاثيات جلسريد حمض الكابريليك/ الكابريك و30 جزءا من زيت معالج بالأوزون. بعد الخلط بدرجة مناسبة، تمت إضافة 3 أجزاء من α-بيسابولول.

تم تحليل معامل البيروكسيد (PI) لخليط متجانس.

2ب) تم عمل مستحضر شبيه بـ 2أ السابق به 70 جزءا من ثلاثيات الجلسريد و30 جزءا من زيوت معالجة بالأوزون. تم إلغاء مكون الـ α-بيسابولول من هذا المستحضر.

تمت مقارنة المستحضرات 2أ و2ب في معالجة قرح الجلد التي لها قطر متوسط يبلغ حوالي 2 سم. بعد 15 يوما، القرح التي تم علاجها بالمستحضر 2أ ثبت أن لها أبعاد أصغر بكثير بالمقارنة مع تلك المستخدمة في المقارنة، وتتكون من قرح عولجت بالمستحضر 2ب. علاوة على ذلك، فإن المرضى

الذين عولجوا بالتناوب وعلى التوالي (مرة بعد مرة) بالمستحضر 2أ ذكروا أنهم حصلوا على فائدة أكبر، بالمقارنة مع المستحضر 2ب، ونظرا لزيادة التحمل، والإحساس المبكر بزيادة الحساسية، وانخفاض الحكة والالتهاب.

مثال رقم 3

وصف مستحضر التركيبة التي أساسها زيت معالج بالأوزون وألفا-بيسابولول في صورة مستحلب مخصص لعلاج احمرار الجلد، واختبار فعالية مقارنة باستخدام صيغة بها زيت معالج بالأوزون بدون ألفا-بيسابولول.

3أ. تم وضع65.38 جزءا من الماء في وعاء صهر وتسخينها حتى 80 °م. في نفس الوقت، تم شحن جهاز استحلاب تربيني بـ 6 جزءا من أحماض أمينية C12-20 مؤسترة ببولي إيثيلين جليكول (PEG)، 2.5 جزءا من مركبات ألكان C13-C15، 3 جزءا من مركبات ألكين مهدرجة بدرجات مختلفة، 1.5 جزءا من كحول السيتيل، 2 جزءا من ثلاثيات جلسريد حمض الكابريليك/ الكابريك، 8 جزءا من مستحلبات ومغلظات تقليدية أخرى. تم تسخين كل الخليط، مع التقليب، إلى 80°م وتم نقل الماء، السابق تسخينه منفصلا، إلى المستحلب. تم استحلاب الكتلة حتى التجانس والحصول على كتلة متماسكة. تم تبريد هذه الكتلة حتى 40 °م، وإضافة العبير والعطور، مع مواصلة التقليب بينما تستمر درجة الحرارة في الانخفاض. تم وضع 10 جزء من زيت معالج بالأوزون و1 جزء من α-بيسابولول في خلاط منفصل، وتم خلطها. تم نقل هذا الخليط إلى جهاز استحلاب تربيني، حيث تم الحصول على مستحلب متجانس وثابت، وتم تنظيم الرقم الهيدروجيني له عند القيمة المحددة مع إمكانية إضافة محلول هيدروكسيد الصوديوم. تم التحقق من جميع المواصفات، بما في ذلك معامل البيروكسيد (PI)، في المنتج النهائي.

3ب. تم عمل المستحضر كما في المثال 3أ، ولكن بدون إضافة α-بيسابولول.

المستحضر3 أ أظهر تأثيرا مُضادّا للحكة ونشاطا مضادا للالتهاب أسرع وأكبر عن 3ب، بفضل وجود α-بيسابولول.

مثال رقم 4

توضيح زيادة النشاط المضاد للبكتريا للتوليفة، بالمقارنة بفعالية الزيت المعالج بالأوزون فقط.

تم عمل مقارنة بين النشاط البكتيري لـ

أ) مستحضر محتوي على 9 أجزاء من زيت معالج بالأوزون من النوع الموضح في جدول رقم 1 و1 جزء من α-بيسابولول، مع

ب) زيت معالج بالأوزون مرة أخرى من النوع الموضح في جدول رقم 1،

تجاه سلالات الزَّائِفَةُ الزِّنْجارِيَّة (ATCC 27853)، الكلِبْسيلَّةُ الرِّئَوِيَّة (ATCC 27736) والعِقْدِيَّةُ القَاطِعَةُ للدَّرّ (ATCC 12368). تم استخدام أوساط مزرعة تقليدية، وتم تطبيق أساليب معروفة في الفن، مثل الانتشار في الأجار وأيضا التخفيف المتسلسل في أنابيب اختبار. تم إجراء مقارنات مع الزيت المكون معالج بالأوزون المشار إليه في جدول رقم 1، تحت ظروف تجريبية متطابقة. تبين الجداول أدناه التركيزات الأولية من اللقاح في الكائنات الحية الدقيقة والنسبة المئوية للانخفاضات في عدد الوحدات المكونة للمستعمرة (cfu) في فترة التعرض للعامل المضاد للجراثيم.

تم إجراء تقييم للقدرة عل إبادة الجراثيم أو إيقاف نمو الجراثيم للمنتجات لمقارنة بين الكائنات الحية المسببة للأمراض، عن طريق تطبيق أسلوب الانحدار الخطي في المختبر واحتساب النسبة المئوية للتخفيض (R%) في بقاء الكائنات الحية الدقيقة. يتم تعريف R% باعتبارها النسبة بين العدات

النهائية والأولية للكائن الحي الدقيق، مضروبة في 100. وأجريت التحاليل الميكروبيولوجية في جامعة فيرارا قسم الطب التشخيصي والتجريبي.

جدول رقم 2أ: التركيبة: α-بيسابولول: زيت معالج بالأوزون بنسبة 9:1

الكائن الحي الدقيق	تركيز اللقاح في البداية	التخفيض بعد 1 ساعة %	التخفيض بعد 3 ساعة %	التخفيض بعد 6 ساعة %
المكوَّرة العقدية a	1.8×10^6	16.68	99.22	99.94
كلبسيلا p	1.6×10^6	99.12	99.92	9993
الزائفة a	2.3×10^6	99.4	99.85	99.99

جدول رقم 2ب:100 % زيت معالج بالأوزون

الكائن الحي الدقيق	تركيز اللقاح في البداية	التخفيض بعد 1 ساعة %	التخفيض بعد 3 ساعة %	التخفيض بعد 6 ساعة %
المكوَّرة العقدية a	1.2×10^6	16.7	50.0	80.0
كلبسيلا p	2.3×10^6	47.8	94.0	88.9
الزائفة a	1.2×10^6	25.8	73.0	75.8

من النتائج، يتضح أن التركيبة 1 جزء α-بيسابولول -9 جزء زيت معالج بالأوزون لها نشاط اعلى في إبادة البكتريا عن الزيت المعالج بالأوزون بمفرده بالمقارنة بالكائنات الحية الدقيقة المستخدمة: العِقْدِيَّةُ القَاطِعَةُ للدَّرّ، الكلِبْسيلَّةُ الرِّئَوِيَّة والزَّائِفَةُ الزِّنْجارِيَّة.

مثال رقم 5

باستخدام التقنية والأساليب الموصوفة في مثال 4، تم تقييم التأثير التآزري لـ α-بيسابولول والزيت المعالج بالأوزون (من جدول رقم 1) بنسبة 15:1 فيما يتعلق النشاط المضاد للبكتيريا ضد السلالات المشار إليها أعلاه. جدول رقم 3 يبين نسبة البقاء لتركيزات اللقاح على بمرور الوقت حتى 24 ساعة، في صورة تأثير تركيبة α-بيسابولول: زيت معالج بالأوزون بنسبة 15:1.

جدول رقم 3: نسبة البقاء على قيد الحياة لتركيزات من اللقاح بتركيبة 15:1 α-بيسابولول: زيت معالج بالأوزون (PI 4000)

الكائن الحي الدقيق	تركيز اللقاح في البداية	البقاء بعد 2 ساعة %	البقاء بعد 4 ساعة %	البقاء بعد 6 ساعة %	البقاء بعد 24 ساعة %
المكوَّرة العقدية a	1.5×10^6	80.000	0.300	0.0667	0.0667
كلبسيلا p	2.9×10^6	68.966	0.034	0.0345	0.0259
الزائفة a	1.9×10^6	0.2000	0.053	0.0005	0.0005

بالمقارنة بجدول رقم 2ب (في مثال 4) اتضح أنه، حتى بنسبة1 :15 α-بيسابولول: زيت معالج بالأوزون 4000، حدث انخفاض ملحوظ في بقاء السلالات حية قبل مرور الساعة الرابعة.

عناصر الحماية

1. تركيبة للاستخدام الموضعي، تشتمل على كمية فعالة من زيت معالج بالأوزون وكمية فعالة من زيت أساسي مستخلص من الكاموميل.

2. تركيبة وفقا لعنصر الحماية رقم 1، تتميز بأن الزيت الأساسي المذكور المستخلص من الكاموميل يشتمل على أو يتكون أساسا من α-بيسابولول.

3. تركيبة وفقا لعنصر الحماية رقم 1 أو2 ، تتميز بأن الزيت المذكور المعالج بالأوزون يكون عبارة عن زيت نباتي، زيت عباد الشمس.

4. تركيبة وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 3، تتميز بأن الزيت الأساسي المذكور المستخلص من الكاموميل أو α-بيسابولول يوجد بكمية تتراوح بين 1 و20 %، ويفضل بين 5 و10 % بالوزن، من الزيت المعالج بالأوزون، والزيت المذكور المعالج بالأوزون يوجد بكمية تتراوح بين 5 و50 % بالوزن في التركيبة أو الوسيلة الطبية.

5. تركيبة وفقا لأي من عناصر الحماية السابقة من 1 إلى 4، تتميز بأن الزيت المعالج بالأوزون له درجة من اكتساب البيروكسيد تصل إلى 60 % من الروابط الثنائية.

6. تركيبة وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 5، تتميز بأن الزيت المعالج بالأوزون يشتمل على حمض أوليبك بنسبة تتراوح بين 14 و39 % بالوزن، ويتم إدخال البيروكسيد إليه بنسبة تصل إلى 60 % من الروابط الثنائية فيه، وحمض لينوليك بنسبة تتراوح بين 47 و74 %، ويتم إدخال البيروكسيد إليه وتحويله إلى مونو أوزونيد بنسبة تصل إلى 40 % وإلى باي أوزونيد بنسبة تصل إلى 20 %.

7. تركيبة وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 6، تتميز بأن الزيت المعالج بالأوزون يكون له معامل بيروكسيد (PI) يتراوح بين 3400 و4600.

8. تركيبة وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 7، حيث يتم التحكم في إنتاج الزيت المعالج بالأوزون بواسطة الكثافة في وسط التفاعل، بعمل ربط مباشر بين الكثافة ومعامل البيروكسيد.

9. تركيبة وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 8، تتميز بأنها تشتمل على مادة مسوغة واحدة على الأقل مفيدة من الناحية التجميلية أو الصيدلانية وبأنها تكون في صورة مناسبة للاستخدام الموضعي، ويفضل اختيارها من مستحلب، أو هلام، أو محلول رذاذ.

10. استخدام تركيبة وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 9 في طريقة للعلاج التجميلي للجلد.

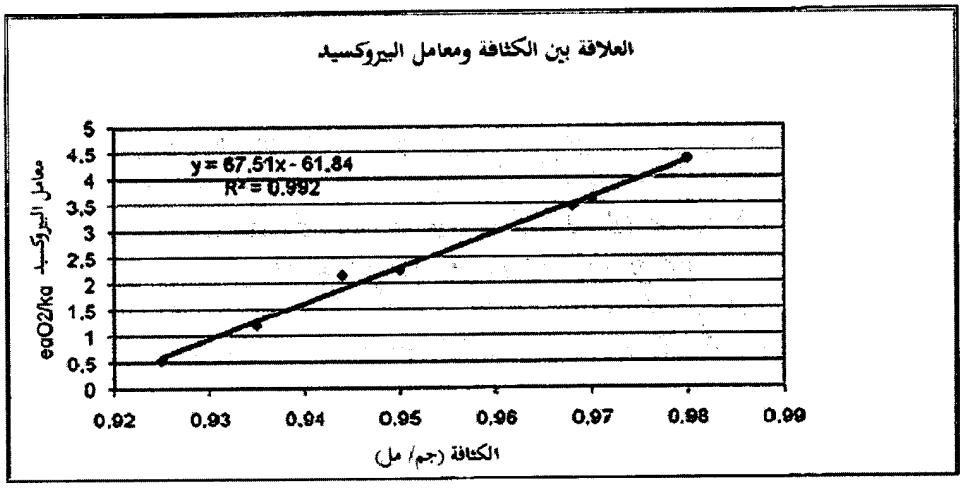
11. تركيبة وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى9 للاستخدام في علاج إصابات الجلد.

12. تركيبة للاستخدام وفقا لعنصر الحماية رقم 11، حيث تكون إصابات الجلد المذكورة عبارة عن جروح، أو قروح، أو لسعات، أو حروق، أو حروق الشمس، أو سحجات.

13. تركيبة للاستخدام وفقا لعنصر الحماية رقم 12، إصابات الجلد المذكورة هي جروح مصابة بواحد أو أكثر من الكائنات الحية الدقيقة.

14. تركيبة وفقا لعنصر الحماية رقم 13، حيث تكون الكائنات الحية الدقيقة المذكورة هي العِقْدِيَّةُ القَاطِنَةُ للدَّرّ، الكلِبْسيلَّةُ الرِّئَوِيَّة أو الزَّائِفَةُ الزِّنْجارِيَّة.

شكل رقم 1


العلاقة بين الكثافة ومعامل البيروكسيد
معامل البيروكسيد eqO2/kd
y = 67.51x - 61.84
R² = 0.992
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
0.92
0.93
0.94
0.95
0.96
0.97
0.98
0.99
الكثافة (جم/ مل)