

دراسة صيغ مختلفة لتحسين تحرر الكيتوبروفين من الأشكال الصيدلانية الجلدية

الدكتور تميم حماد*

الدكتورة لمى الهوشي**

داليدا حمود***

(تاريخ الإيداع 16 / 10 / 2011. قُبِلَ للنشر في 22 / 12 / 2011)

□ ملخص □

تمت دراسة معدل تحرر الكيتوبروفين من عدة مستحضرات جلدية (2.5%) بدرجة حرارة 32 °C وتمت مقارنة النتائج مع الجل التجاري الحاوي على تركيز كيتوبروفين 2.5%. أجريت الدراسة لمدة 8 ساعات، وأظهرت النتائج أن الكمية المتحررة الكلية كانت حسب التالي: الجل < كريم م/ز الحاوي على السبان < الكولد كريم < كريم ز/م الحاوي على التوين < المرهم الستيلي < مرهم الفازلين المحب للماء < المرهم الكاره للماء، حيث كانت كمية الكيتوبروفين الكلية المتحررة من الجل بعد 8 ساعات تمثل 94.4% من كمية الكيتوبروفين الكلية وهذا ما يقارب الكمية المتحررة من الجل التجاري. بهدف تحسين تحرر الكيتوبروفين من صيغ محضرة في مخبرنا تمت دراسة تأثير بعض السواغات على هذا التحرر من صيغ الكولد كريم، كريم م/ز الحاوي على السبان 60، وكريم ز/م الحاوي على التوين 60، وتوصلنا إلى صيغة كريم ز/م جيدة التحرر إذ كانت الكمية الكلية المتحررة تمثل 64.4% من كمية الكيتوبروفين الموجودة وذلك بوساطة استبدال الغول الستيلي بالغول السيتوستيريلي، وقد وجد أن الغول الستيلي واللانولين، وشمع النحل، وزيتي الزيتون، والخروع، تميل لأن تزيد التحرر في الكريم ز/م والكولد كريم.

الكلمات المفتاحية: صيغ، معدل تحرر، الكيتوبروفين، تحسين، أعشبية سيللوزية.

* أستاذ مساعد - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** مدرسة - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

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

Investigating Various Formulae to Improve the Release Rate of Ketoprofen From Dermal Pharmaceutical Forms

Dr. Tamim Hammad*
Dr. Lama al-Haushey**
Dalida Hammoud***

(Received 16 / 10 / 2011. Accepted 22 / 12 / 2011)

□ ABSTRACT □

The release rate of ketoprofen 2.5% was studied for 8hours from several dermal pharmaceutical forms in thermostatic water at 32 °C . Then, they were compared to commercial gel which contains 2.5% of ketoprofen.

The total accumulated quantity released rate of ketoprofen was as follows: gel>cream w/o containing span 60>cold cream>cream o/w containing tween 60>cetyl ointment>hydrophilic vaseline ointment>non-hydrophilic ointment. Drug release was higher in gel with 94.4% of total amount that was too close to the amount released from commercial gel. Also, the effect of some excipients on the release rate of ketoprofen has been studied from cold cream, cream w/o containing span 60 and cream o/w containing tween 60 formulae to improve drug release rate. We found that cream o/w released about 64.4% of total incorporated amount of ketoprofen by exchange cetostearyl alcohol with cetyl alcohol. It was found that the cetyl alcohol, lanoline, bees wax, olive oil and castor oil raise the release rate from cream o/w and cold cream.

Keywords: Formulae, Release Rate, Ketoprofen, Improvement, Cellulosic Membrane.

* Associate Professor, Department of Pharmaceutical, Faculty of Pharmacy, University of Tishreen, Lattakia, Syria.

** Assistant Professor, Department of Pharmaceutical, Faculty of Pharmacy, University of Tishreen, Lattakia, Syria.

*** Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical, Faculty of Pharmacy, University of Tishreen, Lattakia, Syria.

مقدمة:

إن الكيتوبروفين مضاد التهاب لا ستيرويدي، مشتق من البنزوفينون، يملك خواص مسكنة ومضادة للالتهاب قوية، إضافة إلى خواص خافضة للحرارة وهو مثبط لإنزيم سيكلو-أكسجيناز، إذ يثبط اصطناع البروستاغلاندين، الذي يتحرر عند وجود تلف أو التهاب.

يستعمل الكيتوبروفين لتسكين الألم في الاضطرابات العضلية الحركية، والتهاب المفاصل الالتهابي، والتهاب الأوتار، والأربطة، والعضلات الناجمة عن الوشي، واضطرابات النسيج الرخوة، وتناذر الكتف، واليد، وعسر الطمث، وآلام ما بعد الجراحة وقلع الأسنان والنقرس الحاد وآلام الرأس والشقيقة، والحمى. [1,5,7,8,11]

تحضر من الكيتوبروفين عدة أشكال صيدلانية: كريمات Creams وهلاميات Gels وتحاميل Suppositories وكبسولات Capsules و أمبولات Ampoules ومضغوظات Tablets. [5]

الكيتوبروفين مسحوق بلوري أبيض، عديم اللون والطعم والرائحة، لا ينحل عملياً بالماء، ينحل في الكحول والأسيتون والميتانول والكلوروفورم وفي دي كلورو ميتان، انحلالته في الايتانول بنسبة 5:1 وفي الماء أقل من 1 في 10000، معامل توزعه $\log P$ في جملة أوكتانول-ماء 3.12 وذلك في $pH = 7.4$ ، $pKa = 4.45$ ، درجة انصهاره $94-97$ °C. [5]

في مجال دراسة تحرر المواد الدوائية من الأشكال الجلدية المختلفة، أجريت دراسات عديدة لتقدير الانحلالية والتحرر والامتصاص والاختراق في الزجاج *in vitro*. [2,3,4,6,8,9,10,11]

وتمت دراسة تحرر المادة الفعالة من الأشكال الجلدية في عدة دراسات، بوساطة الأغشية السيلولوزية. [3,6,9]

أهمية البحث وأهدافه:**أهمية البحث:**

تكمن أهمية البحث في إيجاد أفضل صيغة تعطي أفضل تحرر للمادة الدوائية لضمان فعالية جيدة إذ يمكن الاستفادة من ذلك في تطوير الأشكال الصيدلانية الموجودة في السوق الدوائية.

أهداف البحث:

1. انتقاء الصيغة الأفضل لتحرر كبير وفعال للكيتوبروفين من الأشكال الصيدلانية الجلدية ضمن فترة التطبيق.

2. الاستفادة من هذا البحث على مستوى الإنتاج المحلي في تصنيع أشكال صيدلانية محسنة التحرر.

طرائق البحث ومواده:**المواد المستخدمة:**

- أغشية سيلولوزية Cellulosic membrane (Brew Rite Filters, Rock line, USA)
- الكيتوبروفين (Medico Labs, sampled by Bidachem/ITALY, batch No 08020505)
- السواغات الدوائية: فوسفات أحادية وثنائية الصوديوم، فازلين أبيض، بارافين سائل، زيت الزيتون، زيت الخروع، شمع النحل، أبيض البال، لانولين، غول سيتيلي وسيتوستريلي، غليسرين، كاربوبول 940، تري ايتانول أمين، بوراكس (بورات الصوديوم)، كوليسترول، ايتانول، سبان 60، توين 60.

الطرق:**1. تحضير الأشكال الجلدية المختلفة المدروسة:****طرق التحضير:**

تحضير المراهم: تصهر السواغات الدسمة وفقاً لتتالي درجات الانصهار، ومن ثم يبعثر الكيتوبروفين فيها، مع التبريد والتحرك المستمر حتى درجة حرارة الغرفة (الجدول(1)،(2)،(3)).

تحضير الكريمات: تصهر السواغات الدسمة وفق تتالي درجات الانصهار وبعثر الكيتوبروفين فيها، و يسخن الطور الزيتي ضمن حمام مائي بدرجة 70°C والطور المائي بدرجة 75°C ومن ثم يضاف الطور الداخلي إلى الطور الخارجي تدريجياً مع التبريد والتحرك المستمر (الجدول (4)،(5)،(6)).

تحضير الجل: يبعثر الكيتوبروفين في الايتانول ومن ثم يضاف الكاربوبول 940 تدريجياً مع التحريك المستمر، يضاف الماء الحاوي على المنتول وتري ايتانول أمين بعدئذ إليه مع استمرار التحريك ليتم تعديل الهلامية وتشكيلها (الجدول(7)).

الأشكال المدروسة:

حضرت عدة أشكال صيدلانية جلدية، حاوية على الكيتوبروفين، وذلك وفق التراكيب التالية:

الجدول(3): صيغة مرهم الفازلين المحب للماء	
كيتوبروفين	2.5 %
كوليسترول	3 %
غول ستيلي	3 %
شمع نحل	8 %
فازلين أبيض	83.5 %

الجدول(1): صيغة المرهم الكاره للماء	
كيتوبروفين	2.5 %
فازلين أبيض	92.5 %
بارافين سائل	5 %

الجدول(2): صيغة المرهم الستيلي	
كيتوبروفين	2.5 %
لانولين	10 %
غول ستيلي	4 %
فازلين	83.5 %

الجدول(4)؛ صيغة الكولد كريم	
2.5 %	كيتوبروفين
12.5 %	أبيض البال
12.5 %	شمع نحل
53 %	بارافين سائل
0.5 %	بورات Na
19 %	ماء

الجدول(5): صيغة كريم م/ز الحاوي على السبان	
2.5 %	كيتوبروفين
8 %	شمع نحل
10 %	أبيض البال
5 %	سبان 60
49.5 %	زيت الزيتون
5 %	زيت الخروع
20 %	ماء

الجدول(6): صيغة الكريم ز/م	
2.5 %	كيتوبروفين
25 %	فازلين
10 %	غول سيتوستنثريلي
5 %	توين 60
10 %	غليسرين
47.5 %	ماء

الجدول(7): صيغة جل الكاربوبول	
2.5 %	كيتوبروفين
0.8 %	كاربوبول 940
50 %	اتانول
0.2 %	منتول
1.2 %	تري ايتانول أمين
← 100 %	ماء

2. إجراء فحص التحرر:

تم إجراء الدراسة في مخبر الصيدلانيات- كلية الصيدلة- جامعة تشرين من شباط 2010 ولغاية آب 2011، بواسطة جهاز التفنت المعدل ليناسب التحرر (الشكل 1) وذلك بوضع الغشاء الحاوي 2 gr من المحضر في 500 ml وقاء فوسفاتي (pH=7.4) (فوسفات أحادية الصوديوم 9.473 gr/L، فوسفات ثنائية الصوديوم 8.006 gr/L) وكانت المساحة المعرضة لوسط التحرر 104 cm². وقد اعتمد الوقت اللازم لظهور الكيتوبروفين في محلول الوقاء الفوسفاتي خارج الغشاء السيللوزي كمؤشر لتقييم الكمية المتحررة التراكمية [3,6,9,10,11]، إذ تم أخذ عينات من هذا المحلول بمعدل 2 مل كل دقيقتين لمدة 10 دقائق، ثم 2 مل كل 5 دقائق لمدة 50 دقيقة، ثم كل نصف ساعة حتى الساعة الخامسة، ثم كل ساعة حتى الوصول إلى الزمن الكلي 8 ساعات، مع مراعاة إضافة 2 مل من الوقاء الفوسفاتي مباشرة بعد كل أخيدة وذلك للمحافظة على كمية 500 مل من محلول الوقاء ضمن البيشر.



الشكل (1): جهاز التفنت المعدل ليناسب التحرر

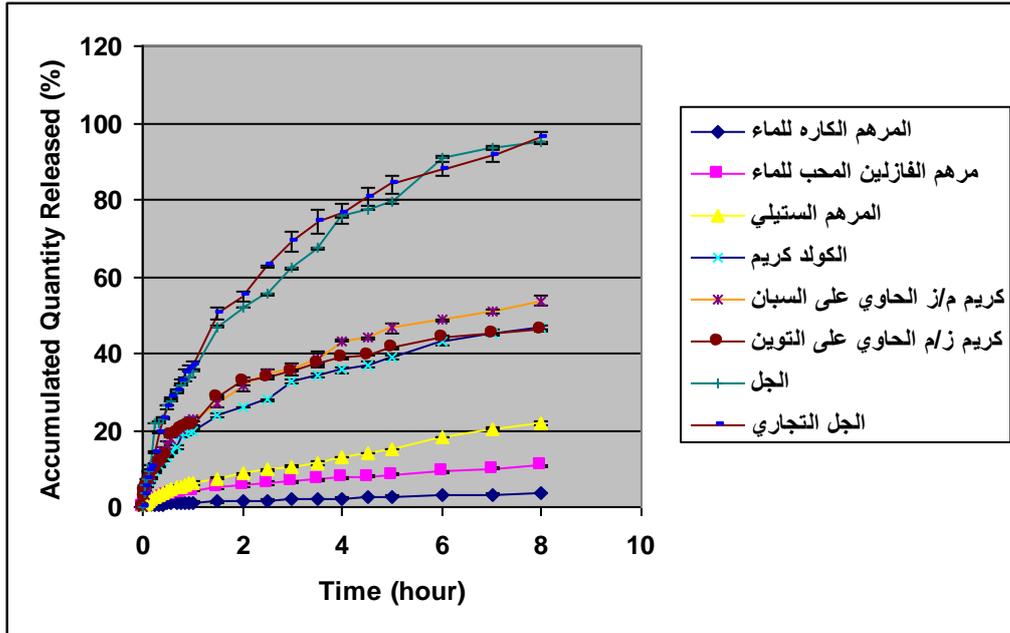
النتائج والمناقشة:

1. تحديد منحنى المعايرة:

حضرت السلسلة العيارية اعتباراً من محلول أم بتركيز 10% وقيست امتصاصيات المحاليل عند طول الموجة 260 nm ورسم الخط الناتج من الامتصاصية بدلالة التركيز فنتج لدينا خط مستقيم معادلته: $y = 0.7058x - 0.0039$ ($R^2=0.9996$)

2. دراسة تحرر الكيتوبروفين من الأشكال الصيدلانية الجلدية المحضرة:

تمت مقارنة تحرر المادة الدوائية من كافة الأشكال الجلدية المدروسة فيما بينها، وكذلك تمت المقارنة مع الجل التجاري، وتم قياس كمية المادة الفعالة المتحررة باستخدام مقياس الطيف الضوئي إذ قيست الامتصاصية ومنها تم حساب التركيز حسب معادلة السلسلة العيارية المذكورة سابقاً. يوضح الشكل التالي (2) التمثيل البياني للنتائج الحاصلة:



الشكل (2): يبين تحرر الكيتوبروفين من الأشكال الصيدلانية الجلدية من 2 دقيقة حتى 8 ساعات

يبين الشكل (2) تحرر الكيتوبروفين المتسارع في كافة الصيغ الجلدية حتى الساعة الأولى من بدء التحرر (أي أن هذه الأشكال تحرر الكمية الأكبر من الكيتوبروفين خلال 1 ساعة بالنسبة لزمن الدراسة الكلية وذلك في جميع الأشكال المحضرة) ثم تقل سرعة التحرر مع تقدم الزمن إلى نهاية الدراسة.

نلاحظ من هذا الشكل أن الكيتوبروفين تحرر من الأشكال الصيدلانية بسرعة (كمية/زمن) تختلف وفق الشكل الصيدلاني وذلك وفق الآتي:

الجل < كريم م/ز الحاوي على السبان < الكولد كريم < كريم ز/م الحاوي على التوين < المرهم الستيلي < مرهم الفازلين المحب للماء < المرهم الكاره للماء

وقد توافقت نتائجنا مع نتائج CS'OKA et al (2005) إذ وجد أن كمية الكيتوبروفين المتحررة من الجل أكبر من الكمية المتحررة من الكريم ز/م.

بالمقابل، لم تتوافق نتائجنا مع نتائج Jaeckle et al (2003) الذي وجد أن تحرر الكيتوبروفين من الأشكال الجلدية كان وفق التالي: الجل < المرهم المحب للماء < الكولد كريم < المرهم الكاره للماء، ونعتقد أن هذه النتيجة عائدة لاختلاف السواغات المستخدمة في المرهم المحب للماء عن السواغات المستخدمة في دراستنا.

الكمية المتحررة الأكبر للكيتوبروفين كانت من الجل و هذا يعود على الأغلب لألفة الكيتوبروفين القليلة للماء وبالتالي؛ فإن السواغ المائي المتمثل بالجل لا يحتجزه مقارنة مع سواغات ألفتها عالية له كالسواغات المرهمية الحاوية على مواد دسمة كارهة للماء.

أبدى كريم م/ز الحاوي على السبان تحرراً أفضل للكيتوبروفين من الكولد كريم ويمكن تفسير ذلك بـ:

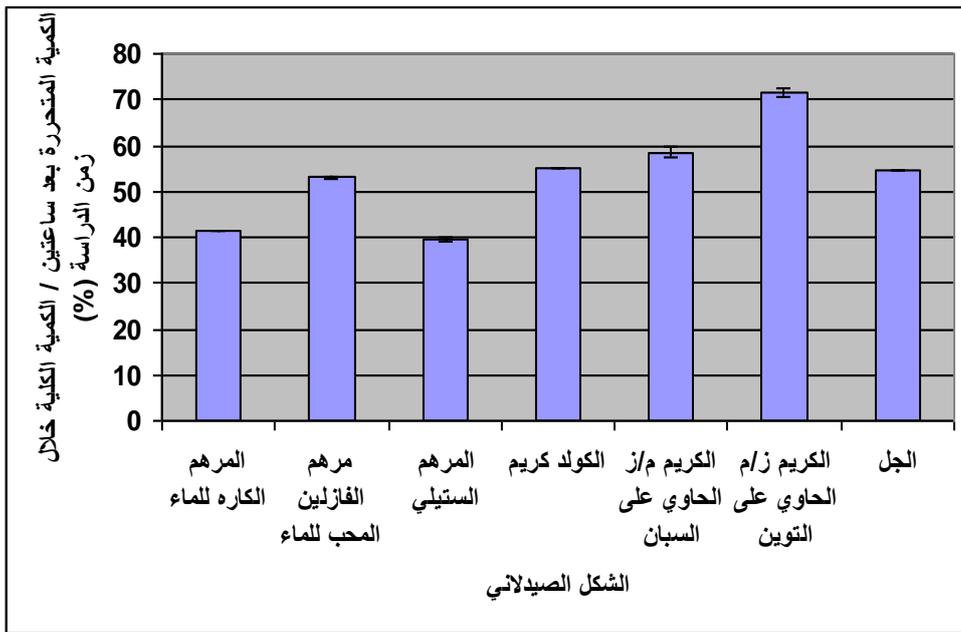
1. احتواء الكريم م/ز (الحاوي على السبان) على زيت الزيتون، وزيت الخروع، الأقل ألفة للكيتوبروفين ربما من زيت البارافين،

2. احتوائه على كمية قليلة من شمع النحل، وأبيض البال، بينما يحتوي الكولد كريم، على كمية أكبر منهما مما يعتقد بأنه يزيد الألفة للمادة الدوائية، وينقص التحرر نتيجة نقصان الماء في المستحضر، وبالتالي؛ فإن الكيتوبروفين يجد كمية إضافية يألّفها أكثر.

كانت كمية الكيتوبروفين المتحررة من الكريم م/ز أكبر منها من الكريم ز/م بسبب احتواء الكريم ز/م على الفازلين المكون من فحوم هيدروجينية مشبعة كارهة للماء، وأيضاً لأن الكيتوبروفين في الكريم م/ز موجود في الطور الخارجي وجاهز للتحرر، أما في الكريم ز/م فالكيتوبروفين موجود في الطور الداخلي وسيستغرق زمناً ليجتاز الطور المائي الذي لا يألّفه وبالتالي سيلعب دوراً حاجزياً للتحرر مما ينقص التحرر في كريمات ز/م مقارنة مع كريمات م/ز. الكمية المتحررة من الكريمات كانت أكبر من الكمية المتحررة من المرهم بفضل احتوائها على كمية أقل من الطور الزيتي ويسبب ألفة الكيتوبروفين الكبيرة للدسم لأن عامل توزعه كبير في جملة أوكتانول- ماء (log P = 3.1).^[8] كما كانت الكمية المتحررة من المرهم السنييلي أكبر من الكمية المتحررة من مرهم الفازلين المحب للماء وهذا عائد ربما لكون الكوليسترول وشمع النحل الموجودين في مرهم الفازلين سواغات أشد ألفة للكيتوبروفين كون هذا الاستبدال هو الفرق الوحيد بين الشكلين الصيدلانيين.

وبدوره أظهر المرهم المحب للماء تحرراً أفضل للكيتوبروفين، من المرهم الكاره للماء، بسبب احتواء المرهم المحب للماء على مجموعات وظيفية محبة للماء عكس المرهم الكاره للماء الذي يمثل وسطاً دسماً بامتياز يستطيع أن يحل الكيتوبروفين مما يؤدي إلى حبسه وتقليل فعاليته.

لو أجرينا مقارنة بين تحرر هذه الأشكال بعد ساعتين من الدراسة نلاحظ أن الكمية المتحررة بعد ساعتين من الدراسة بالنسبة للكمية المتحررة بعد 8 ساعات تأخذ القيم التالية الموضحة في الشكل (3) التالي:



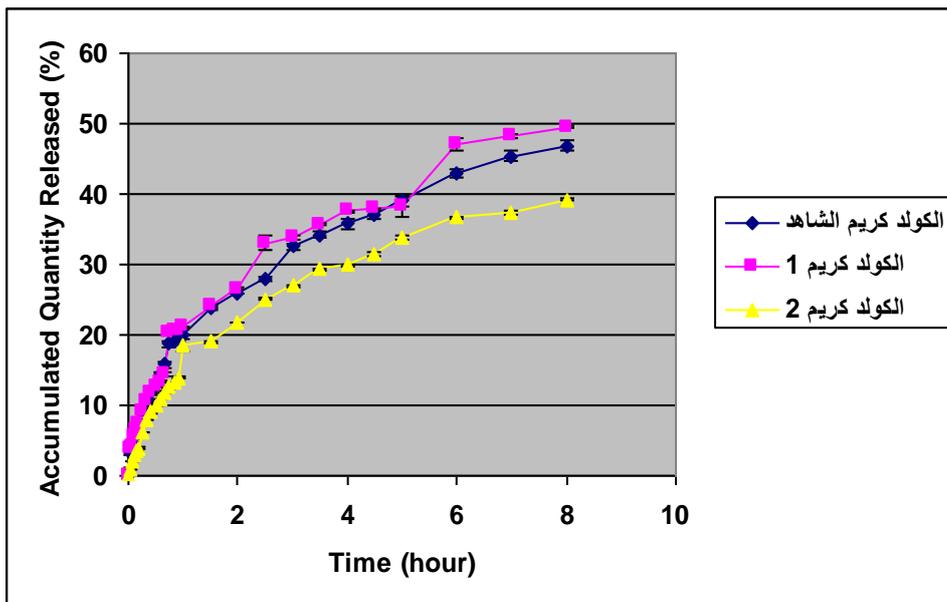
الشكل (3) يبين الكمية المتحررة (%) بعد ساعتين من بدء التحرر بالنسبة للكمية المتحررة بعد 8 ساعات

3. تعديل الصيغ المحضرة لتحسين تحرر الكيتوبروفين منها:

1.3. تعديل صيغة الكولود كريم وتأثير ذلك على تحرر الكيتوبروفين:

تم تعديل صيغة الكولود كريم باستبدال زيتي الزيتون والخروع بزيت البارافين (الكولود كريم 1) واستبدال السببان 60 بالبوراكس (الكولود كريم 2) ومن ثم دراسة تحرر الكيتوبروفين من هاتين الصيغتين، ومقارنة النتائج مع تحرره من الكولود كريم الأصلي.

والتمثيل البياني للنتائج الحاصلة يوضحه الشكل (4) التالي:



الشكل (4): يبين تحرر الكيتوبروفين من الكولود كريم (1) والكولود كريم (2) من 2 دقيقة حتى 8 ساعات

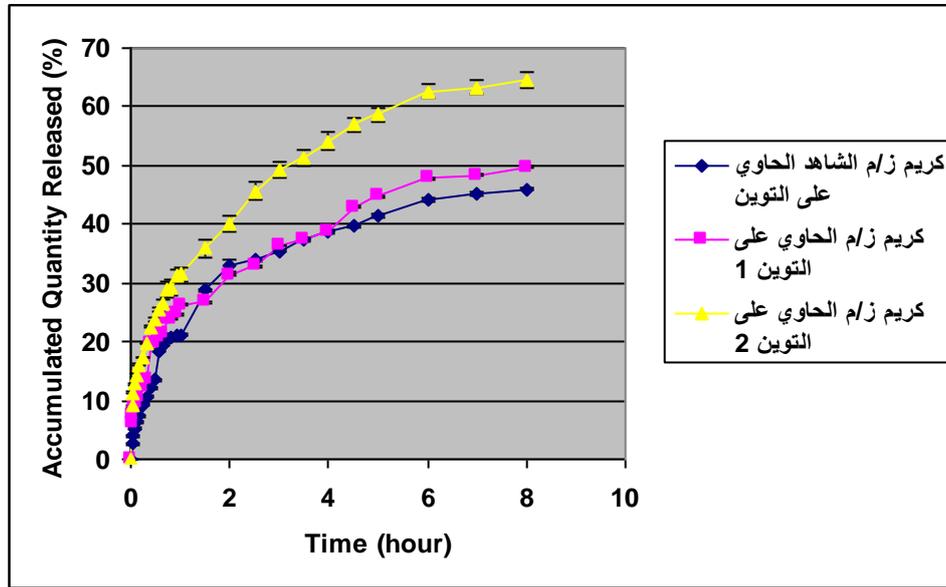
نلاحظ من هذا الشكل أن كمية الكيتوبروفين المتحررة من صيغة الكولد كريم (1) تمثل 49.5 % من الكمية الكلية، أي تم تحسين تحرر الكيتوبروفين قليلاً مقارنة مع تحرره من صيغة الكولد كريم، والتي كانت 46.9 % إذ إنه يتبين لنا أن عامل توزع الكيتوبروفين في جملة (زيت البارافين / زيت الزيتون وزيت الخروع) هو لصالح زيت البارافين. ونلاحظ أيضاً أن كمية الكيتوبروفين المتحررة من صيغة الكولد كريم (2) تمثل 39.2 % من الكمية الكلية أي أن استبدال السبان بالبوراكس في صيغة الكولد كريم أدى إلى إنقاص تحرر الكيتوبروفين، ويمكن أن يكون ذلك عائداً إلى أن البوراكس في صيغة الكولد كريم يلعب دوراً في تشكيل عامل استحلابي معاكس مثبت ز/م محب للماء بينما السبان يلعب دور عامل استحلابي مساعد م/ز محب للزيت، والمعروف أن السبان يساهم في تهليم الزيوت، وبالتالي؛ زيادة لزوجتها، وبالتالي؛ فإن هذه الصيغة تقلل من نضح الماء، وبالتالي؛ من معامل انتشار الكيتوبروفين الذي يكون في هذه الصيغة أقل منه في صيغة الكولد كريم الأصلي، وبالتالي؛ فإن نقصان الكمية المتحررة هو نتيجة منطقية لهذا الاستبدال.

أما عن سرعة التحرر، فقد أبدت قيماً متقاربة بين الكولد كريم والكولد كريم (1) والكولد كريم (2).

2.3. تعديل صيغة الكريم ز/م وتأثير ذلك على تحرر الكيتوبروفين:

تم تعديل صيغة كريم ز/م الحاوي على التوين باستبدال اللانولين وشمع النحل وزيت الخروع بالفازلين (كريم ز/م (1) واستبدال الغول الستيلي بالغول السيتوستيريلي (كريم ز/م (2)) ومن ثم دراسة تحرر الكيتوبروفين من هاتين الصيغتين ومقارنة النتائج مع تحرره من صيغة كريم ز/م الأصلية.

التمثيل البياني للنتائج الحاصلة يوضحه الشكل (5) التالي:



الشكل (5): يبين تحرر الكيتوبروفين من الكريم ز/م (1) والكريم ز/م (2) من 2 دقيقة حتى 8 ساعات

نلاحظ من هذا الشكل أن الكمية المتحررة من صيغة كريم ز/م (1) تمثل 49.7 % من الكمية الكلية إذ إن استبدال اللانولين وشمع النحل وزيت الخروع بالفازلين قد أدى إلى تحسين تحرر الكيتوبروفين ونلاحظ بأن الفازلين أكثر ألفة للكيتوبروفين من اللانولين وشمع النحل وزيت الخروع وبالتالي من الصعب التخلي عنه بسهولة بوجود

الفازلين كما أن وجود زيت الخروع يحسن من تحرر الكيتوبروفين وبالتالي نلاحظ أن للكيتوبروفين فعالية أكثر في سواغات مثل اللانولين وشمع النحل وزيت الخروع بالمقارنة مع الفاازلين.

إضافة لأن الكمية المتحررة من هذه الصيغة أصبحت أكبر من الكمية المتحررة من الكولد كريم بسبب زيادة عدد المجموعات الوظيفية المحبة للماء في سواغات الكريم ز/م (1) مما يجعل هذه السواغات أقل ألفة للكيتوبروفين من سواغات الكولد كريم كما أن كمية الطور الزيتي في الكولد كريم (78%) أكبر من كميته في الكريم ز/م (1) (35%).

ونلاحظ أن كمية الكيتوبروفين المتحررة من صيغة كريم ز/م (2) تمثل 64.6% من كمية الكيتوبروفين الكلية ونلاحظ أن استبدال الغول السيتيلي بالغول السيتوستيريلي قد أدى إلى تحسين تحرر الكيتوبروفين ونعتقد أن الغول السيتوستيريلي أشد ألفة للكيتوبروفين من الغول السيتيلي، كما أن مجال انصهار الغول السيتوستيريلي $^{\circ}\text{C}$ 45-53 ومجال انصهار الغول السيتيلي $^{\circ}\text{C}$ 47-50 وبالتالي فإن الغول السيتوستيريلي هو أكثر صلابة قليلاً من الغول السيتيلي مما يؤدي إلى نقصان عامل انتشار الكيتوبروفين والذي يسبب نقصان الكمية المتحررة. وبالنسبة لسرعة التحرر فقد أبدى كريم ز/م (1) و (2) انخفاضاً بسيطاً عن صيغة كريم ز/م.

الاستنتاجات والتوصيات:

أظهرت النتائج أن أفضل تحرر للكيتوبروفين كان من الجل الذي يتكون من الكيتوبروفين، الكاربوبول 940، الايتانول، المنتول، تري ايتانول أمين، والماء وذلك نظراً للألفة القليلة بين المادة الدوائية الكارهة للماء وهذا السواغ المائي وعدم احتجازه فيه وبالتالي فإن الكيتوبروفين أكثر فعالية في الجل منه في الأشكال الأخرى المحضرة. ولذلك نوصي بمايلي:

1. استخدام الجل نظراً لكونه المستحضر الجلدي الأكثر فعالية في تحرير الكيتوبروفين، والذي يمكن أن يعمم على جميع المواد الدوائية الكارهة للماء، علماً أن تحرر الكيتوبروفين من الجل بشكل أفضل من غيره من الأشكال الصيدلانية الجلدية لا يقتضي بالضرورة كون الجل هو الأفضل لعلاج آلام المفاصل لأن العبرة بقدرة الدواء على اختراق الجلد وامتصاصه إلى الدم،
2. يفضل أن تتبع هذه الدراسة (وهذا ما سيتم العمل عليه مستقبلاً) بتطبيق بعض هذه الصيغ على الحيوان ومتابعة تغير تركيز المادة الدوائية في الدم لمعرفة مدى تأثير التحرر على الامتصاص واختراق المادة الدوائية للجلد الحي.

المراجع:

1. HASS. *Ketoprofen Compositions And Methods of Making them*. United States Patent. Aug.15,2006.
2. HITESH JAIN; ARCHANA PATEL; SHWETA GEDIYA; UMESH UPDHYAY. *In vitro release of diclofenac sodium from different topical vehicles*. Int. J. Res. Pharm. Sci, 2(1),2011,26-29.
3. CS'OKA, I.; CSA'NYI, E.; ZAPANTIS, G., NAGY, E., FEH'ER-KISS, A.; HORV'ATH, G.; BLAZS'O, G.; ER'OS, I. *In vitro and in vivo percutaneous absorption of topical dosage forms: case studies*. International Journal of Pharmaceutics, 291, 2005,11-19.

4. JAECKLE, E.; SCHAEFER, UF.; LOTH, H. *Comparison of effects of different ointment bases on the penetration of ketoprofen through heat-separated human epidermis and artificial lipid barriers.* J Pharm Sci,92(7),2003,406-1396.
5. Martindale 30 : The extra pharmacopoeia (1993).
6. MORETTI, MD.; GAVINI, E.; PEANA, AT. *In vitro release and antiinflammatory activity of topical formulations of ketoprofen.* Boll Chim Farm, 139(2),2000,67-72.
7. PAOLO LUCA MARIA GIORGETTI. *Pharmaceutical Preparation Containing Hydrosoluble Ketoprofen Salts and Their Applications.* United States Patent, Sep.18,2001.
8. RALPH NII OKAI; TETTEY- AMLALO. *In Vitro Release of Ketoprofen from Propriet Extemporaneously Manufactured Gels.* Rhodes University, December (2005),1-207.
9. SERGIO FERNANDES DE OLIVEIRA GOMES; ELZIRIA DE AGUIAR NUNAN; LUCAS ANTONIO MIRANDA FERREIRA. *Influence of the formulation type (o/w, w/o/w emulsions and ointment) on the topical delivery of paromomycin.*40(3),2004,345-352.
10. SIAMAK PARSAEE; MOHAMMAD N. SARBOLOUKI; MOHAMAD PARNIANPOUR. *In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations.* International Journal of Pharmaceutics ,241, 2002, 185–190.
11. TUNGJITLIKITSKUL, S. *Efficiency of Penetration Enhancers In The Skin Permeation of Ketoprofen.* Mahidol University, 2003.