



(51) МПК

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/5575 (2019.02); A61P 17/02 (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2016110925, 26.09.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.09.2014Дата регистрации:
31.05.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.09.2013 US 61/960,740

(43) Дата публикации заявки: 01.11.2017 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 31.05.2019 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 26.04.2016(86) Заявка РСТ:
IB 2014/002746 (26.09.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/044788 (02.04.2015)Адрес для переписки:
197046, Санкт-Петербург, Каменноостровский
пр-кт, 1-3, оф. 30, ООО "Юридическая фирма
Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

ШЕРЕР Уоррен Дж. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ГАЛДЕРМА С.А. (CH)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2009140433 A1, 19.11.2009. RU
2195889 C2, 10.01.2003. US 2012251613 A1,
04.10.2012. РЛС, Энциклопедия лекарств,
2008-16// М., "РЛС-2008", 2007, с.450.THOMAS J.R. et al. Scar revision review// Arch
Facial Plast Surg. 2012 May-Jun;14(3):162-74.
RICHARDS K.N. et al. Twenty-four-month
persistence of hyaluronic acid filler for an
atrophic scar// J (см. прод.)

R U 2 6 9 0 1 8 3 C 2

R U 2 6 9 0 1 8 3

C 2

(54) ПРОСТАГЛАНДИН F2 АЛЬФА И ЕГО АНАЛОГИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТРОФИЧЕСКОГО
КОЖНОГО РУБЦЕВАНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к дерматологии, и может быть использовано для лечения атрофического кожного рубцевания у человека. Для этого местно наносят фармацевтическую композицию, содержащую от 0,001% до 0,20% по массе композиции простагландин F2-альфа (PGF 2 α), аналога PGF

2 α , выбранного из латанопроста, травопроста, биматопроста или тафлупроста или их комбинаций, и фармацевтически приемлемый носитель непосредственно на участок атрофического рубцевания. 7 з.п. ф-лы, 3 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

Cosmet Dermatol. 2011 Dec;10(4):311-2.

RUSSIAN FEDERATION



(19)

RU

(11)

2 690 183

⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/5575 (2019.02); *A61P 17/02* (2019.02)

(21)(22) Application: 2016110925, 26.09.2014

(24) Effective date for property rights:
26.09.2014

Registration date:
31.05.2019

Priority:

(30) Convention priority:
26.09.2013 US 61/960,740

(43) Application published: 01.11.2017 Bull. № 31

(45) Date of publication: 31.05.2019 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 26.04.2016

(86) PCT application:
IB 2014/002746 (26.09.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/044788 (02.04.2015)

Mail address:

197046, Sankt-Peterburg, Kamennoostrovskij pr-
kt, 1-3, of. 30, OOO "Yuridicheskaya firma
Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

SHERER Uorren Dzh. (US)

(73) Proprietor(s):

GALDERMA S.A. (CH)

R
U
2
6
9
0
1
8
3
C
2
3
8
0
1
0
9
2
U
R

R
U
2
6
9
0
1
8
3
C
2

(54) PROSTAGLANDIN F2 ALPHA AND ITS ANALOGUES FOR TREATING ATROPHIC SKIN SCARRING

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to dermatology. That is ensured by topically applying a pharmaceutical composition containing 0.001 % to 0.20 % by weight of a prostaglandin F2-alpha (PGF 2 α), PGF 2 α analogue, selected from latanoprost,

travoprost, bimatoprost or tafluprost or combinations thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier directly on an area of atrophic cicatrisation.

EFFECT: invention can be used for treating atrophic cutaneous scar in a human.

8 cl, 3 dwg, 1 ex

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США порядковый номер 61/960740, зарегистрированной 26 сентября 2013, содержимое которой включено в данный документ посредством ссылки.

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к композициям и способам лечения, подавления и уменьшения образования атрофических рубцов на коже человека, нуждающегося в таком лечении. Более конкретно, настоящее изобретение описывает способы и фармацевтически активные композиции, содержащие аналоги простагландинов F 2 α (PGF 2 α) для местного лечения, подавления и уменьшения атрофического рубцевания у человека, нуждающегося в таком лечении.

10 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Кожные рубцы представляют собой участки фиброзной ткани или фиброза, замещающие нормальную кожу после повреждения. Рубцы возникают в результате 15 биологических процессов заживления раны на теле. После повреждения формируется сгусток или временный раневой матрикс. Специальные клетки, называемые фибробластами, мигрируют к временному раневому матриксу и действуют, покрывая рану. Это достигается продуцированием фибробластами экстрацеллуллярного коллагена. Хотя коллагеновый состав ткани рубца аналогичен ткани, которую она замещает, 20 коллагеновые волокна часто формируются по-разному и организуются и сшиваются в параллельном направлении, а не в ориентации "корзиночного плетения", характерного для ткани нормальной кожи. Вдобавок, ткань рубца кожи не содержит придаточные структуры, такие как волосяные фолликулы, сальные железы и потовые железы, присутствующие в нормальной коже.

25 Из-за вариабельной экспрессии или чрезмерной экспрессии коллагена фибробластами, рубцы на коже могут соответствовать различным фенотипам. Они включают атрофические (или гипертрофические) рубцы, гипертрофические рубцы и келоиды.

Атрофические рубцы имеют вид впадин или углублений, расположенных ниже поверхности окружающей кожи (также известны под названием "запавшее рубцевание"). 30 Они появляются, если подлежащие структуры, такие как жир или мышца, потеряны при повреждении, одновременно с недостаточным продуцированием новых коллагеновых волокон в основании рубца. Атрофическое рубцевание обычно связывают с угрями, инфекцией (например:

Varicella zoster или Staphylococcus), хирургической или случайной травмой.

35 Атрофические рубцы часто выглядят красными ввиду утоньшения кожи, и увеличения видимости подлежащей капиллярной сети.

Гипертрофическое рубцевание происходит при перепроизводстве коллагена фибробластами в процессе заживления. Оно приводит к поднятию рубца над окружающей кожей. Гипертрофические рубцы на коже обычны после хирургического ушивания 40 раны или при травматических повреждениях кожи.

Считается, что келоиды представляют собой наиболее тяжелую форму гипертрофического рубцевания. Келоиды вырастают в большие доброкачественные неоплазмы. Келоиды наиболее распространены у темнокожих людей. Они могут возникать после хирургии, травмы, угрей или проколов тела. Они имеют тенденцию 45 возникать на плечах или груди и наиболее распространены в ранах, близких к грануляционной ткани, при так называемом заживлении раны вторичным натяжением. Остальная часть этого описания будет ограничена обсуждением кожного рубца атрофического типа и его лечения.

Поскольку пациенты с атрофическим рубцеванием на коже пытаются улучшить внешний вид и структуру ткани их кожи, были разработаны способы лечения, направленные на достижение этой цели. Клиническая цель лечения атрофического рубцевания состоит в том, чтобы физически поднять вогнутую поверхность рубцевания на тот же физический уровень, что и окружающая ткань, обеспечивая, таким образом, более плавный переход от рубца к нормальной коже. К применяемым в настоящее время способам лечения относятся инъецируемые наполнители мягких тканей, терапия с индукцией коллагена, химическая реконструкционная терапия рубцов кожи (CROSS), лазерная терапия и трансплантация аутологических фибробластов.

- 5 10 Инъецируемые дермальные наполнители представляют собой вещества, вводимые в вогнутые поверхности атрофических рубцов. К признанным в настоящее время наполнителям относятся коллаген, гиалуроновая кислота, поли-L-молочная кислота, полиметилметакрилат с бычьим коллагеном, гидроксиапатит кальция или аутологические фибробласти. Хотя инъекции таких веществ и приводят к
- 15 15 косметическому улучшению атрофических рубцов, эффект является временным и со временем пациентам требуются повторные инъекции. К дополнительным побочным эффектам наполнителей относятся шероховатый контур кожи и аллергические реакции.

Принцип, лежащий в основе терапии с индукцией коллагена, состоит в стимулировании фибробластов в основании атрофического рубца с целью

- 20 20 продуцирования коллагена в попытке заполнить вогнутую поверхность. В терапии с индукцией коллагена применяется технология микроиголок, часто вводимых непосредственно в рубец через барабаны с микроиголками. При таком способе лечения в коже образуются маленькие проколы, действующие как стимуляторы фибробластов, продуцирующих коллаген в ответ на травму. Коллаген затем будет действовать, утолщая
- 25 25 основание рубца, поднимая его на уровень окружающей нормальной кожи. Терапии с индукцией коллагена применялись с различной степенью успеха. Наряду с болью во время процедуры имеются риски, включая инфицирование и кровотечение. Вдобавок, как правило, требуются многократные сеансы лечения.

- Терапия на основе химической реконструкции рубцов кожи (CROSS) состоит в
- 30 30 нанесении концентрированной трихлоруксусной кислоты на атрофические рубцы. Кислота вызывает локальное кожное химическое повреждение. Как и в терапии с индукцией коллагена, при помощи терапии CROSS пытаются применить направленное повреждение для стимулирования фибробластов с целью увеличения продуцирования коллагена в поврежденных участках. Риски включают инфицирование, и, как правило,
 - 35 35 требуются многократные сеансы лечения.

- Для лечения атрофических кожных рубцов также применяют абляционное лечение лазером, применяя углекислотный или En. YAG лазер. Принцип лечения лазером состоит в том, чтобы сгладить переход от вогнутых границ атрофических рубцов к нормальной окружающей коже. Это предназначено для того, чтобы сделать вид участков рубцеватой кожи менее заметным. Лазер также можно применять для лечения основания
- 40 40 атрофического рубца. Обоснование состоит в том, что повреждение лазером будет стимулировать фибробласти к продуцированию коллагена, впоследствии заполняющего поврежденные участки. К несчастью лазерное лечение является болезненным, требует многократных сеансов лечения и может быть очень дорогим.

- 45 В настоящее время не существует другой доступной медицинской терапии для лечения атрофических рубцов на коже, которая бы не включала локальное, травматическое стимулирование продуцирования коллагена фибробластами. Настоящее раскрытие сущности изобретения описывает способы и композиции для лечения атрофических

рубцов на коже человека посредством стимулирования продуцирования коллагена фибробластами применением местного нанесения аналогов PGF 2 α , смешанных с фармацевтически пригодной основой.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 5 Настоящее изобретение предлагает способы и композиции для лечения, уменьшения или подавления образования атрофических кожных рубцов у человека посредством стимулирования продуцирования коллагена фибробластами путем местного нанесения на атрофический рубец терапевтически эффективных количеств такой композиции в течение достаточного периода времени. Продуцирование коллагена фибробластами 10 может побуждаться стимулированием клеточных FP рецепторов. Композиции состоят из одного, или из эффективной комбинации аналогов PGF 2 α , смешанных с фармацевтически пригодным носителем.

Аналоги PGF 2 α по изобретению включают PGF 2 α , латанопрост, травопрост, биматопрост и тафлупрост, и обычно представлены отдельно или в комбинации в 15 композициях в количестве от около 0,001% до 0,5% по массе. Другой предпочтительной концентрацией является 0,001% до 0,20% по массе композиции.

Композиции могут также включать солнцезащитные, солнцеблокирующие, 20 увлажняющие, консервирующие, антибактериальные агенты, противоглистные агенты, антиоксидантные агенты, стероидные противовоспалительные агенты, нестериоидные противовоспалительные агенты, антиangiогенные агенты и производные ретиноевой кислоты.

Композиции можно формулировать в виде геля, эмульсии, мази, аэрозоля, водного раствора или суспензии, липосом или наносфер.

Для лечения эритемы, связанной с атрофическими рубцами, композиции могут 25 дополнительно включать альфа-1 или альфа-2 адренергический агонист, как известно, вызывающий сужение сосудов, такой как оксиметазолин, тетрагидрозолин, нафазолин, ксилометазолин, фенилэфрин, метоксамин, мефентермин, метараминол, десглимиодрин, мидодрин, бримонидин и их фармацевтически приемлемые соли и любую комбинацию этих соединений или солей.

30 Описываемые здесь способы и композиции можно применять до, в течение или после проведения общепринятых, стандартных терапий для атрофических рубцов, таких как, не ограничиваясь перечисленными, инъекционные наполнители для мягких тканей, терапия с индукцией коллагена, терапия с химической реконструкцией рубцов кожи (CROSS), силиконовые листы или гели, давящие повязки и лечение лазером.

35 В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к способу лечения атрофических кожных рубцов у человека, нуждающегося в этом, путем местного применения фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество простагландина F2-альфа (PGF 2 α), аналога PGF 2 α или их комбинаций и фармацевтически приемлемый носитель. Предпочтительно, аналог PGF 2 α представляет 40 собой латанопрост, травопрост, биматопрост или тафлупрост. Концентрация PGF 2 α и аналога PGF 2 α предпочтительно находится от около 0,001 до 0,20% массы упомянутой композиции.

Фармацевтическая композиция может дополнительно включать УФ-А/УФ-В фильтр или с SPF (солнцезащитный фактор) в диапазоне от 10 до 75+, или в диапазоне классов 45 защиты от УФ-А от 2+ до 8+. Фармацевтическая композиция может дополнительно включать альфа-1 или альфа-2 адренергический аналог или его фармацевтически приемлемую соль и их комбинации. Предпочтительные альфа-1 или альфа-2 адренергические аналоги представляют собой оксиметазолин, тетрагидрозолин,

нафазолин, ксилометазолин, фенилэфрин, метоксамин, мефентермин, метараминол, десглимиодрин, мидодрин и бримонидин.

Фармацевтическая композиция может дополнительно включать увлажняющий агент.

Фармацевтическая композиция может также представлять собой лекарственную форму с медленным высвобождением носителя, такую как липосома, наносфера, гель, мазь или эмульсия.

Фармацевтическую композицию также можно применять до, во время или после чрескожной терапии с индукцией коллагена, абляционного лечения лазером, неабляционного лечения лазером, дермабразивной терапии, нанесения лоскута амниотических мембран человека, химического отшелушивания, нанесения полуокклюзионной мази на основе кремния, гелевой или листовой или другой эластичной давящей повязки, нанесения трихлоруксусной кислоты, инъекции дермального наполнителя или трансплантации аутологических фибробластов на участок (участки) атрофического рубца.

Эти и другие аспекты изобретения будут лучше понятны по прочтении нижеследующего подробного описания и прилагаемой формулы изобретения.

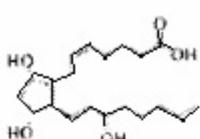
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Кожное рубцевание происходит в результате повреждения кожи и отложения фибробластами в месте раны экстрацеллуларного коллагена. Кожное рубцевание, характеризуемое впадинами или углублениями, лежащими ниже поверхности окружающей кожи, называют атрофическим рубцеванием. Атрофические рубцы появляются, когда в результате повреждения теряются нижележащие структуры, такие как жир или мышца, в сочетании с недостаточным продуцированием новых коллагеновых волокон в основании рубца. Атрофическое рубцевание обычно связано с угрями, инфицированием (например: Varicella zoster or Staphylococcus), хирургической или случайной травмой. Атрофические рубцы часто выглядят красными ввиду утоньшения кожи и увеличения видимости подлежащей капиллярной сети. Цель лечения атрофических рубцов состоит в подъеме вогнутых участков рубца до уровня окружающей нормальной кожи, путем применения инъецируемых наполнителей или в попытке стимулирования продуцирования коллагена фибробластами, применяя травматические технологии, такие как чрескожное микроиглоукалывание, химическое повреждение и повреждение лазером.

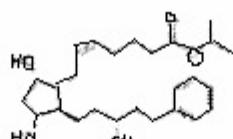
Простагландин F 2 α (PGF 2 α) и его аналоги действуют путем стимулирования клеточных FP рецепторов и оказывают мощный эффект на фибробласти и

экстрацеллуларную среду в нормальных и патологических состояниях.

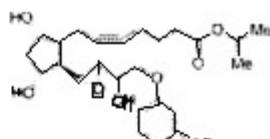
Фиг. 1: Структуры PGF 2 α , латанопроста, травопроста, биматопроста и тафлупроста.



5

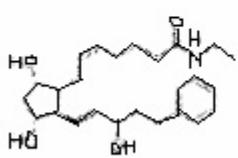
PGF 2 α 

латанопрост

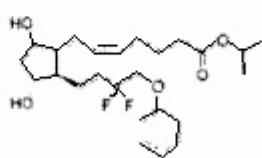


травопрост

10



биматопрост



тафлупрост

15

В течение более десяти лет в офтальмологии для лечения глаукомы применяют аналоги PGF 2 α , такие как латанопрост, травопрост, биматопрост и тафлупрост. Нормальное глазное давление поддерживают путем должного дренирования водянистой влаги глаза в направлениях трабекулярного и увеосклерального оттока. На клеточном уровне было показано, что аналоги PGF 2 α , наносимые местно на глаз, стимулируют активацию матрикса металлопротеиназ, приводя к перестройке экстрацеллуларного матрикса по направлению увеосклерального пути оттока водянистой влаги. Матрикс металлопротеиназ представляет собой ферменты, действующие на разрушение компонентов экстрацеллуларного матрикса. В глазе эта индуцируемая аналогом PGF 2 α перестройка экстрацеллуларного матрикса уменьшает сопротивление водному потоку по увеосклеральному направлению, что приводит к снижению внутриглазного давления. Кроме того, на клеточных культурах было показано, что аналоги PGF 2 α влияют на рост дермальных фибробластов человека.

20

25

30

35

40

Согласно модели системного склероза (Sc) мышей, индуцированного блеомицином, механизм продуцирования коллагена (Sc) фибробластами кожи является сложным. По этой модели для продуцирования коллагена требуется, чтобы фермент плазмин- ас2-антiplазмин (α 2AP) связался с ферментом адипозатриглицеридлипазой (ATGL). Затем комплекс α 2AP-ATGL активирует кальцийнезависимую фософолипазу A2 (iPLA(2)), чтобы продуцировать PGF 2 α . PGF 2 α затем стимулирует продуцирование переходного фактора роста β (TGF β) (Sc) фибробластами. TGF β затем действует, стимулируя продуцирование коллагена и фиброз. Недавно было обнаружено, что в линии мышей с мутированной формой α 2AP, индуцированное блеомицином продуцирование коллагена (Sc) фибробластами, замедлялось. Затем было обнаружено, что фиброз (то есть продуцирование коллагена) в этой мутантной (Sc) фибробластной линии может быть восстановлен введением экзогенного PGF 2 α . Экзогенный PGF 2 α кроме того повернул вспять утоньшение, и это привело к утолщению кожи и фиброзу. Однако данное исследование не касалось эффективности конкретных аналогов PGF 2 α в модельной системе.

45

Другой пример профибротических свойств PGF 2 α продемонстрировали Bastiaansen-Jenniskens и др. на культуральной модели остеоартрита человека. Эти исследователи обнаружили, что в данной культуре PGF 2 α , а не переходной фактор роста β , стимулировал синовиальное продуцирование коллагена фибробластами, клеточную пролиферацию и миграцию клеток.

Опираясь на эти примеры, авторы обнаружили, что местное нанесение аналогов

PGF 2 α также дает эффект при лечении и редуцировании атрофических рубцов на коже человека. Возможно, атрофические рубцы составлены из фибробластов, которые, в силу неизвестной ферментативной мутации или трансформации неспособны продуцировать достаточные количества коллагена. Продуцирование коллагена затем "высвобождается" посредством введения экзогенного PGF 2 α или аналогов PGF 2 α .
 5 Также представляется вероятным, что экзогенные PGF 2 α или аналоги PGF 2 α просто стимулируют экспрессию коллагена в нормальных, в других фибробластах, содержащихся внутри атрофических кожных рубцов. Данные профибротические механизмы являются предположительными, так как специфический биохимический
 10 состав фибробластов в различных типах рубцов на коже до сих пор не изучен.

Примеры улучшения атрофических кожных рубцов посредством применения композиций по настоящему изобретению включают:

- a. Уменьшение западания основания рубца
- b. Визуально увеличенный фиброз первоначально атрофических участков рубца
- c. Более сглаженный переход на границе между тканью рубца и окружающей нормальной кожей
- d. Улучшенная окраска и уменьшение эритемы ткани рубца

Ожидается, что представленные способы и композиции можно применять в сочетании с общепринятыми приемами и терапиями атрофического рубцевания, в настоящее время
 20 содержащими дерматологический "стандарт медицинской помощи". Эти приемы и терапии включают, не ограничиваясь перечисленными, терапию CROSS, терапию с индукцией коллагена, абляционную и неабляционную терапию лазером, кожные наполнители, дермабразию и аутологическую трансплантиацию фибробластов.

Представленные способы и композиции могут применяться до, во время или после
 25 назначения терапии CROSS, применяя не уменьшенную концентрацию трихлоруксусной кислоты или терапии с индукцией коллагена с применением кожного микроиглоукалывания с применением такого устройства как дермальный барабан для микроигл, но не только его. В этом случае терапии с индукцией коллагена через
 30 микроиглоукалывание или нанесение трихлоруксусной кислоты позволили бы улучшить доставку медикамента к фибробластам в атрофическом рубце и могли бы действовать синергично аналогам PGF 2 α , способствуя продуцированию коллагена фибробластами.

Представленные в данном описании способы и композиции могут применяться до, во время или после назначения абляционной или неабляционной лазерной терапии атрофических кожных рубцов. Неабляционные способы лазерной терапии включают
 35 применение таких лазеров как 585 нм импульсный лазер на красителях, 1320 нм Nd: YAG лазер или 1540 нм En:Glass лазер, но не только их.

Представленные в данном описании способы и композиции могут применяться до, во время и после назначения дермабразионной терапии атрофических кожных рубцов. В этом случае полагают, что дермабразия улучшает доставку медикамента, и аналоги
 40 PGF 2 α могли бы действовать синергично с лазерной терапией, способствуя продуцированию коллагена фибробластами.

Представленные в данном описании способы и композиции могут применяться до, во время и после инъекции кожных наполнителей, таких как, но не ограничиваясь перечисленными, коллаген, гиалуроновая кислота, поли-L-молочная кислота,
 45 полиметилметакрилат с бычьим коллагеном или гидроксиapatит кальция. Ожидается, что описанные композиции позволят помочь продуцированию коллагена фибробластами, находящимися над наполнителями и, вероятно, уменьшат или исключат необходимость повторных инъекций.

Представленные в данном описании способы и композиции могут применяться до, во время и после трансплантации аутологических фибробластов для лечения атрофических кожных рубцов. В этом случае полагают, что аналоги PGF 2 α , содержащие композицию, вероятно, также были бы эффективными в стимулировании

5 продуцирования коллагена фибробластами, трансплантированными аутологично.

Гипертрофические рубцы часто лечат наложением силиконовых листов, гелей или давящих повязок, помогая выравнивать коллаген рубца и способствовать плавному переходу от рубца к окружающей нормальной коже. Представленные в данном описании способы и композиции могут применяться до, во время и после наложения силиконовых

10 листов, гелей или давящих повязок, чтобы помочь выравниванию коллагена и способствовать плавному переходу от рубца к окружающей нормальной коже.

Чтобы помочь излечивать эритемы, связанные с атрофическими рубцами, композиции могут дополнительно включать альфа-1 или альфа-2 адренергический агонист, про который известно, что он вызывает сужение сосудов, такой как оксиметазолин,

15 тетрагидрозолин, нафазолин, ксилометазолин, фенилэфрин, метоксамин, мефентермин, метараминол, десглимиодрин, мидодрин, бримонидин и их фармацевтически приемлемые соли и любую комбинацию таких соединений или солей.

В дополнительном варианте осуществления изобретения композиции могут также включать солнцезащитные, солнцеблокирующие, увлажняющие, консервирующие,

20 антибактериальные агенты, противоглистные агенты, антиоксиданты, стероидные противовоспалительные агенты, нестероидные противовоспалительные агенты, антиангиогенные агенты и производные ретиноевой кислоты.

Фармацевтически приемлемые носители

В одном варианте осуществления изобретения соединения по изобретению доставляют

25 к пораженным участкам кожи при помощи композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель для местного применения. Здесь под фармацевтически приемлемой композицией понимают любую композицию, наносимую на поверхность кожи для доставки для местного применения лекарственного средства или медикамента.

Композиции для местного применения по изобретению могут быть приготовлены

30 способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Например, активное соединение, редуцирующее атрофические рубцы на коже может сочетаться с носителем для местного применения способами, предлагаемыми в стандартных справочных текстах, таких как Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995); Ghosh, T.K.; et al. Transdermal

35 and Topical Drug Delivery Systems (1997).

Носителями для местного применения, пригодными для доставки к месту применения соединений по изобретению, может являться любой фармацевтически приемлемый носитель известный специалистам в данной области техники для местного применения лекарственных препаратов. Некоторые примеры носителей для местного применения

40 включают в себя растворители, такие как полиспирт или вода; суспензии; эмульсии (как эмульсии масло в воде, так и эмульсии вода в масле), такие как кремы, мази или лосьоны; микроэмulsionи; гели; липосомы или порошки.

Эмульсии и гели в качестве носителей для местного применения

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, носитель для местного

45 применения для доставки соединения по изобретению представляет собой эмульсию, например, крем, лосьон или мазь; или гель. Эмульсия представляет собой дисперсионную систему, содержащую по меньшей мере две несмешивающиеся фазы, причем одна из фаз диспергирована в другой в виде капелек, обычно варьируемых по диаметру от 0,1

мкм до 100 мкм. Для улучшения устойчивости дополнительно включают эмульгатор. Если диспергированной фазой является вода, а масло является дисперсионной средой, тогда такую эмульсию называют эмульсия вода в масле. Если диспергированной фазой в виде капелек является масло, диспергированное в воде в виде капелек, такую эмульсию называют эмульсия масло в воде. Обе формы являются полезными в способах по настоящему изобретению в качестве носителей. Эмульсии, такие как кремы, мази и лосьоны, пригодные для применения в качестве носителей для местного применения и их применение показаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995).

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемый носитель представляет собой гель. Гели представляют собой полутвердые системы, содержащие суспензии неорганических частиц, обычно мелких неорганических частиц, или органических молекул, обычно больших органических молекул, взаимопроникающих в жидкость. Если масса геля содержит сеть из мелких дискретных неорганических

частиц, его классифицируют как двухфазный гель. Однофазные гели состоят из органических макромолекул, равномерно распределенных по всей жидкости, таким образом, что между диспергированными макромолекулами и жидкостью отсутствуют видимые границы. Подходящие гели для применения в изобретении известны в данной области техники и могут представлять собой двухфазные или однофазные системы.

Некоторые примеры подходящих гелей показаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995). Другие гели, подходящие для применения по изобретению, раскрыты в Патенте США №6387383 (опубликован 14 мая 2002 г.); Патенте США №6517847 (опубликован 11 февраля 2003 г.) и Патенте США №6468989 (опубликован 22 октября 2002 г.).

Доступные для применения гелеобразующие агенты, включают те, которые известны специалистам в данной области техники, такие как гидрофильные и водно-спиртовые гелеобразующие агенты, часто применяемые в косметической и фармацевтической промышленности. Подходящий гидрофильный и водно-спиртовой гелеобразующий агент содержит "CARBOPOL®" (B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio), "HYPAN®" (Kingston Technologies, Dayton, N.J.), "NATROSOL" (Aqualon, Wilmington, Del.), "KLUCEL®" (Aqualon, Wilmington, Del.) или "STABILIZE®" (ISP Technologies, Wayne, N.J.).

"CARBOPOL®" представляет собой один из многочисленных поперечно-связанных полимеров акриловой кислоты, которым было присвоено общее официально признанное название Carbomer (карбомер). "Carbomer" представляет собой название согласно USP (Фармакопея США) для различных полимерных кислот, диспергируемых, но нерастворимых в воде. После нейтрализации кислотной дисперсии основанием образуется прозрачный, устойчивый гель. Предпочтительным карбомером является Carbomer 934P, так как он является физиологически инертным и не обладает первичными раздражающими или сенсибилизирующими свойствами. Другие карбомеры включают 910, 940, 941 и 1342.

После нейтрализации едким веществом, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтаноламин или другими аминооснованиями, карбомеры растворимы в воде и образуют прозрачный или слегка мутноватый гель. "KLUCEL®" представляет собой полимер на основе целлюлозы, который диспергируется в воде и после полного гидратирования образует однородный гель. Другие доступные гелеобразующие агенты включают гидроксиэтилцеллюлозу, целлюлозную камедь, MVE/МА декадиеновый

поперечно-связанный полимер, PVM/МА сополимер или их комбинацию.

В одном варианте осуществления изобретения минимальное количество гелеобразующего агента в композиции составляет около 0,5%, более предпочтительно около 0,75% и наиболее предпочтительно около 1%. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения максимальное количество гелеобразующего агента в композиции составляет около 2%, более предпочтительно около 1,75% и наиболее предпочтительно около 1,5%.

В другом варианте осуществления изобретения носитель для местного применения для доставки соединения по изобретению представляет собой мазь. Мази представляют собой маслянистые полутвердые вещества, содержащие незначительные количества воды или ее не содержащие. Предпочтительно, мазь основана на углеводородах, таких как воск, вазелин или загущенное минеральное масло. Мази, подходящие для применения по изобретению, хорошо известны в данной области техники и раскрыты в: *The Science and Practice of Pharmacy*, 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995).

Фармацевтический носитель может также представлять собой крем. Крем представляет собой эмульсию, то есть, дисперсионную систему, содержащую по меньшей мере две несмешивающихся фазы, причем одна фаза диспергирована в другой в виде капелек, обычно варьируемых по диаметру от 0,1 мкм до 100 мкм. Как правило, для улучшения устойчивости в состав крема включают эмульгатор.

pH фармацевтического носителя регулируют, например, основанием, таким как гидроксид натрия или гидроксид калия или аминооснование, такое как триметиламин. pH также можно отрегулировать кислотой, такой как хлористоводородная кислота или уксусная кислота. В одном варианте осуществления изобретения, минимальное значение pH носителя составляет около 5, предпочтительно 5,5, и наиболее предпочтительно 6,2, если носитель разбавлен с коэффициентом десять. Максимальное значение pH носителя составляет около 8, предпочтительно около 7,5, более предпочтительно 7 и наиболее предпочтительно около 6,8, если носитель разбавлен с коэффициентом десять. Каждое минимальное значение можно сочетать с каждым максимальным значением pH, образуя диапазон различных значений pH. Например, минимальное значение pH может составлять 6,2, а максимальное - 7,5.

Вышеприведенные значения pH получаются, если композицию разбавляют водой с коэффициентом десять. Чтобы получить значение pH необязательно разбавлять композицию с коэффициентом десять. Практически композицию можно разбавлять до любого измеряемого значения pH. Например, композицию можно разбавлять с коэффициентом от около пяти до коэффициента около двадцати.

Водные композиции для местного применения по изобретению

В другом варианте осуществления изобретения носитель для местного применения в композиции для местного применения по изобретению, представляет собой водный раствор или суспензию, предпочтительно, водные раствор или суспензию. Растворы и суспензии по изобретению представляют собой хорошо известные носители для местного применения. Подходящие водные композиции для местного применения по изобретению раскрыты в Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* 1563-1576 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995). Другие подходящие системы водных носителей для местного применения раскрыты в Патентах США №№5424078 (опубликован 13 июня 1995 г.); 5736165 (опубликован 7 апреля 1998 г.); 6194415 (опубликован 27 февраля 2001 г.); 6248741 (опубликовано 19 июня 2001 г.); 6465464 (опубликован 15 октября 2002 г.).

Водные композиции для местного применения по изобретению могут включать агенты, предназначенные для регулировки тоничности. Примеры подходящих агентов

для регулировки тоничности включают, не ограничиваясь перечисленными, хлористый натрий, хлористый калий, маннитол, декстрозу, глицерин и пропиленгликоль. Количество агента для поддержания тоничности может широко варьироваться, в зависимости от желаемых свойств композиции. В одном варианте осуществления изобретения, агент

5 для поддержания тоничности присутствует в водной композиции для местного применения в количестве от около 0,5 до около 0,9 процентов от массы композиции.

Вязкость водных растворов по изобретению может являться любой подходящей вязкостью и может регулироваться добавлением любого агента для поддержания вязкости, например, не ограничиваясь перечисленными, поливинилового спирта,

10 повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, полаксамеров, карбоксиметилцеллюлозы или гидроксиэтилцеллюлозы. В одном варианте осуществления изобретения водные композиции для местного применения по изобретению имеют вязкость в диапазоне от около 15 сантипуаз до около 25 сантипуаз.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения водная композиция для

15 местного применения по изобретению представляет собой изотонический солевой раствор, дополнительно содержащий консерванты, такие как хлорид бензалкония или диоксид хлора, агент для поддержания вязкости, такой как поливиниловый спирт, и/ или буферную систему, такую как цитрат натрия и лимонную кислоту или ацетат калия и уксусную кислоту.

20 Вспомогательные вещества

Композиции для местного применения по изобретению могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как те, которые перечислены в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995; Ghosh, T.K.; et al. Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, 1997,

25 включая, но не ограничиваясь перечисленными, защитные средства, адсорбенты, успокоительные средства,мягчительные средства, консервирующие агенты, антиоксиданты, увлажнители, буферные агенты, солюбилизаторы и сурфактанты. Вспомогательные вещества в композиции представляют собой неактивные и второстепенные ингредиенты, которые фактически не влияют на основные

30 характеристики композиции.

Пригодные защитные средства и адсорбенты включают, не ограничиваясь перечисленными, присыпки, стеарат цинка, коллодий, диметикон, силиконы, карбонат цинка, гель алоэ вера и другие продукты алоэ, масло витамина Е, аллантоин, глицерин, вазелин и оксид цинка.

Подходящие успокоительные средства включают, не ограничиваясь перечисленными, бензоин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливиниловый спирт.

Подходящие мягчительные средства включают, не ограничиваясь перечисленными, животные и растительные жиры и масла, миристиловый спирт, квасцы и ацетат

40 алюминия.

Подходящие консервирующие агенты включают, не ограничиваясь перечисленными, парабены, феноксиэтанол, соединения

четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, хлорид бензетония, цетримид, хлорид деквалиниума и хлорид цетилпиридиния; ртуть содержащие агенты, такие как

45 нитрат фенилртути, ацетат фенилртути и тимерозаль; спиртовые агенты, например, хлорбутанол, фенилэтиловый спирт и бензиловый спирт; антибактериальные сложные эфиры, например, эфиры пара-гидроксибензойной кислоты и другие антибактериальные средства, такие как, хлоргексидин, хлоркрезол, бензойная кислота и полимиксин.

Диоксид хлора (ClO_2), предпочтительно стабилизованный диоксид хлора, является подходящим консервирующим агентом в композициях для местного применения по изобретению. Термин "стабилизованный диоксид хлора" хорошо известен в промышленности специалистам в данной области техники. Стабилизованный диоксид хлора включает один или более из предшественников диоксида хлора, таких как один или более из комплексов, содержащих диоксид хлора и/или один или более из компонентов, содержащих хлорит и/или один или более из других объектов, способных к разложению или разлагающихся в водной среде, образуя диоксид хлора. Патент США №5424078 (опубликован 13 июня 1995 г.) раскрывает форму стабилизированного диоксида хлора и способ производства диоксида хлора, который может применяться в качестве консерванта для водных растворов, и который является применимым в композиции для местного применения по изобретению. Изготовление или производство некоторых продуктов, содержащих стабилизованный диоксид хлора, описано в Патенте США №3278447. Коммерчески доступный стабилизованный диоксид хлора, 15 пригодный для практического применения в настоящем изобретении, является стабилизованным диоксидом хлора, патентованным средством от BioCide International, Inc. of Norman, OK, в продаже под торговой маркой PurogeneTM или PuriteTM. Другие пригодные продукты, содержащие стабилизованный диоксид хлора, включают те, которые продаются под торговой маркой DuraKlor от Rio Linda Chemical Company, Inc., 20 и те которые продаются под торговой маркой Antheium Dioxide от International Dioxide, Inc.

Пригодные антиоксиданты включают, не ограничиваясь перечисленными, аскорбиновую кислоту или ее эфиры, бисульфит натрия, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, токоферолы и хелатные агенты, 25 такие как ЭДТА (этилендиаминететрауксусная кислота) и лимонная кислота.

Пригодные увлажняющие средства включают, не ограничиваясь перечисленными, глицерин, сорбитол, полиэтиленгликоли, мочевину и пропиленгликоль.

Буферные агенты, пригодные для применения по изобретению, включают, не ограничиваясь перечисленными, ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные 30 буферы, молочнонекислые буферы и боратные буферы.

Пригодные солюбилизаторы включают, не ограничиваясь перечисленными, хлориды четвертичного аммония, циклодекстрины, бензиловый эфир бензойной кислоты, лецитин и полисорбаты.

Дополнительные фармацевтически активные соединения

В одном варианте осуществления изобретения единственными фармацевтически активными соединениями эффективными в лечении, улучшении или уменьшении атрофического кожного рубцевания являются аналог PGF 2 α , такой как PGF 2 α , латанопрост, травопрост, биматопрост или тафлупрост и их фармацевтически приемлемые соли и любая комбинация таких соединений или солей.

В другом варианте осуществления изобретения, аналог PGF 2 α , эффективный в лечении, улучшении или уменьшении атрофического кожного рубцевания, сочетают с агонистом альфа - 1 или альфа - 2 адренергического рецептора, про который известно, что он при местном нанесении фармацевтически эффективен в уменьшении кожных эритем благодаря кожной васкулярной дилатации. Они включают агенты, такие как, не ограничиваясь перечисленными, оксиметазолин, тетрагидрозолин, нафазолин, 40 ксилометазолин, фенилэфрин, метоксамин, мефентермин, метараминол, десглимиодрин, мидодрин, бримонидин и их фармацевтически приемлемые соли и любую комбинацию таких соединений или солей.

В еще одном варианте осуществления изобретения композиции по изобретению включают один или более дополнительных фармацевтически активных ингредиентов. Дополнительные активные ингредиенты могут включать любой фармацевтически активный ингредиент. Например, в число из одного или более дополнительных

⁵ фармацевтически активных ингредиентов могут входить, не ограничиваясь перечисленными, антибактериальные агенты, противоглистные агенты, антиоксиданты, стероидные противовоспалительные агенты, нестериоидные противовоспалительные агенты, антиангидиогенные агенты, и производные ретиноевой кислоты.

Дозировка

¹⁰ Дозировки и частота приема эффективного количества соединений по изобретению могут определяться квалифицированными медицинскими работниками, как правило, в ходе доклинических и клинических испытаний. Дозировки и частота приема зависят от многочисленных факторов, таких как терапевтическая активность соединений по изобретению, характеристики конкретной композиции для местного применения, а ¹⁵ также природа, причины, локализация, особенности и тяжесть атрофического кожного рубцевания, подлежащего лечению.

В целом, вышеописанные активные соединения присутствуют в композиции по изобретению в минимальном количестве около 0,001%, 0,0015%, 0,004%, 0,03%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, или 0,5% от общей массы композиции. В целом, ²⁰ вышеописанные активные соединения присутствуют в композиции по изобретению в максимальном количестве около 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7% или 0,6% от общей массы композиции. Например, некоторые допустимые дозировки аналогов PGF 2 α , в настоящее время применяемых в офтальмологических растворах для лечения глаукомы, составляют 0,0015%, 0,004%, 0,005% и 0,03%.

²⁵ Местное применение

Фармацевтические композиции по изобретению могут наноситься непосредственно на пораженные участки кожи любым способом, известным в данной области техники. Например, раствор можно нанести тампоном из хлопка или можно распылить. Суспензию или эмульсию можно наносить ватной палочкой или палочкой аппликатором ³⁰ или просто размазывают по пораженному участку композицию по изобретению одним или более пальцем. Предпочтительно, фармацевтическую композицию по изобретению наносят только на кожу, и не наносят на глаза или другие слизистые оболочки.

В целом количество композиции для местного применения по изобретению, ³⁵ нанесенной на участок пораженной кожи, варьируется от около 0,0001 г/см² участка поверхности кожи до около 0,01 г/см², предпочтительно, 0,001 г/см² до около 0,003 г/см² участка поверхности кожи. Как правило, во время лечения рекомендуют от одного до четырех нанесений в сутки. Например, фармацевтические композиции можно наносить на пораженные участки один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре ⁴⁰ раза в сутки.

Смешанные определения

Следует понимать, что настоящее изобретение рассматривает варианты осуществления изобретения, в которых каждый из минимумов сочетается с максимумами, покрывая внутри диапазона все допустимые значения. Например, либо (1) латанопрост ⁴⁵ или его фармацевтически приемлемая соль, либо (2) травопрост или его фармацевтически приемлемая соль может присутствовать в композиции по изобретению в количестве от около 0,001 процента до около 5 процентов по отношению к общей массе композиции, предпочтительно, от около 0,005 процентов до около 1 процента по отношению к

общей массе композиции или более предпочтительно, от около 0,0015 процентов до около 0,5 процентов по отношению к общей массе композиции.

ПРИМЕР

На Фиг. 1 А. изображен до лечения 6-месячный атрофический кожный рубец,

- 5 второй после дерматологической хирургической операции, находящийся на брюшной полости 50-летнего мужчины. В течение 3-4 месяцев до начала местного применения аналога PGF 2a, структура и внешний вид рубца качественно не поменялись. Осмотр рубца показал дермальное утоньшение основания рубца наряду с эритемой в виду увеличенной визуализации подкожной васкулярной сети и заостренным переходом
- 10 границы от ткани рубца к нормальной окружающей коже. Затем рубец обработали местно водным раствором травопроста 0,004%, который в течение нескольких недель один раз в сутки втирали пальцами на поверхность рубца. На Фиг. 1 от В до J изображены внешний вид того же рубца с недельными интервалами за время лечения. В течение 9 недель лечения отмечали увеличение фиброза и утолщение атрофических
- 15 участков рубца. Также было очевидно уменьшение эритемы и на вид более сглаженный переход на границе ткани рубца и нормальной окружающей кожи. Через 8 недель на протяжении первоначально рубцеватой кожи проявились линии Лангера нормального вида. В течение всего времени окружающая кожа не показала признаков образования келоида, атрофии или пигментации. Ни во время, ни после промежутка времени лечения
- 20 не отмечали других неблагоприятных реакций.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения атрофического кожного рубцевания у человека, нуждающегося в этом, содержащий местное нанесение фармацевтической композиции, содержащей (i) от около 0,001% до 0,20% по массе композиции простагландина F2-альфа (PGF 2a), аналога PGF 2a, выбранного из латанопроста, травопроста, биматопроста или тафлупроста или их комбинаций, и (ii) фармацевтически приемлемый носитель, на место атрофического кожного рубцевания.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит УФ-А/УФ-В фильтр.
3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что УФ-А/УФ-В фильтр имеет SPF в диапазоне от 10 до 75+.
4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит альфа-1 или альфа-2 адренергический аналог, выбранный из оксиметазолина, тетрагидрозолина, нафазолина, ксилометазолина, фенилэфрина, метоксамина, мефентермина, метараминола, десглимиодрина, мидодрина или бримонидина или их фармацевтически приемлемой соли и их комбинаций.
5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит увлажняющий агент.
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой лекарственную форму с медленным высвобождением основы.
7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что лекарственная форма с медленным высвобождением основы представляет собой липосому, наносферу, гель, мазь или эмульсию.
8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию применяют до, во время или после чрескожной терапии с индукцией коллагена, абляционного лечения лазером, неабляционного лечения лазером, дермабразивной терапии, нанесения лоскута амниотических мембран человека, химического отшелушивания, нанесения

полуокклюзионной мази на основе кремния, гелевой или листовой или другой эластичной давящей повязки, нанесения трихлоруксусной кислоты, инъекции дермального наполнителя или трансплантации аутологических фибробластов на участки атрофического рубцевания.

5

10

15

20

25

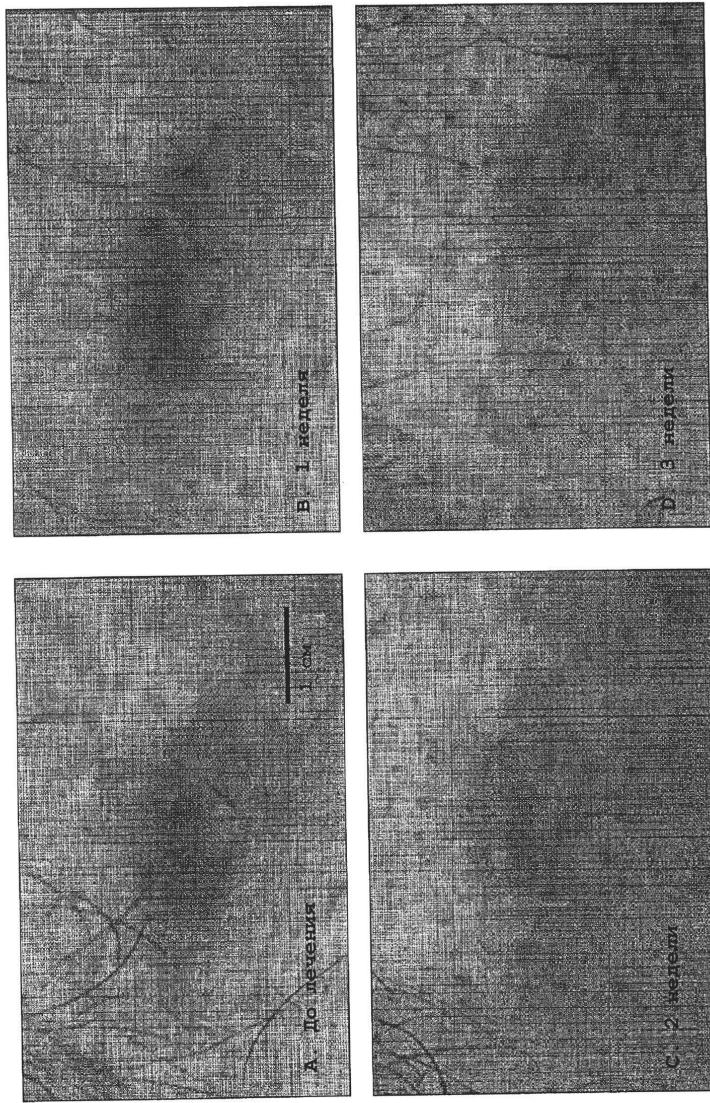
30

35

40

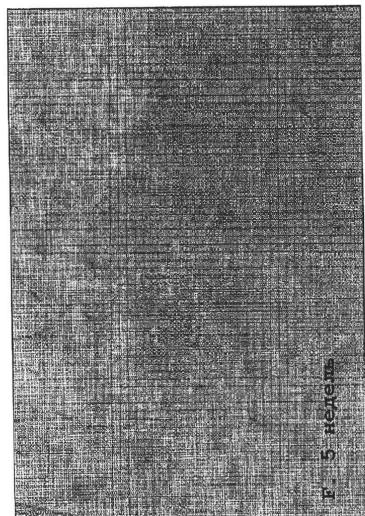
45

ПРОСТАГЛАНДИН F2 АЛЬФА И ЕГО АНАЛОГИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТРОФИЧЕСКОГО КОЖНОГО РУБЦЕВАНИЯ

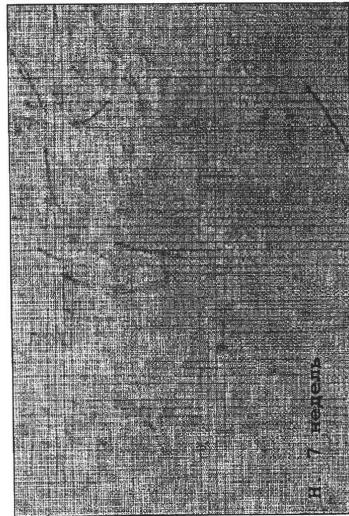


Фиг. 1. А – D: Эффект аналога PGF 2 α на атрофическое рубцевание. А: 6-месячный атрофический рубец на брюшной полости до лечения. От В до D. Один раз в сутки после осторожного отшелушивания хлопчатобумажной салфеткой и слабым детергентом на поверхность рубца пальцами втирали 0,004% раствор трализта. Со временем атрофическое основание рубца постепенно становилось фиброзным и заполнялось коллагеном, Изменений в окружающей коже не отмечали. (WJ Scherer. METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CUTANEOUS SCARRING)

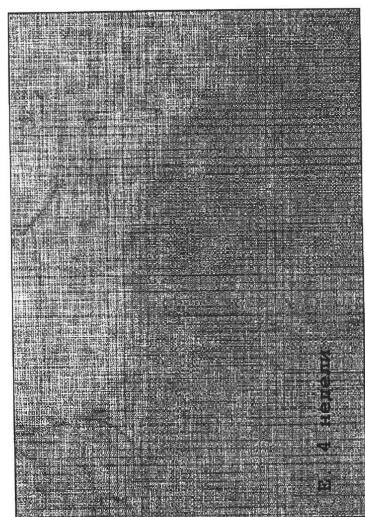
ПРОСТАГЛАНДИН F2 АЛЬФА И ЕГО АНАЛОГИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТРОФИЧЕСКОГО КОЖНОГО РУБЦЕВАНИЯ



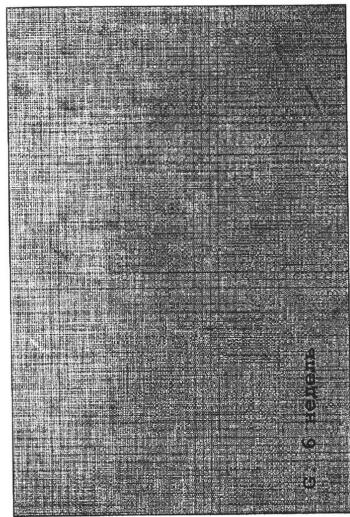
Е. 4 недель



Н. 7 недель



Е. 4 недели

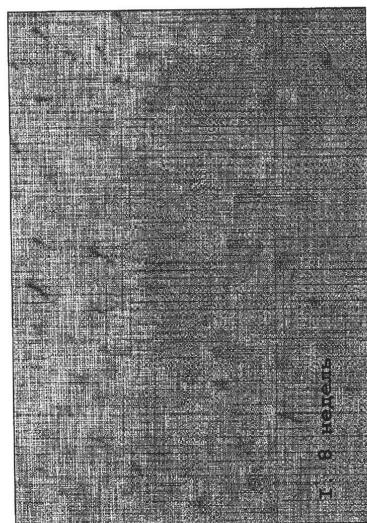
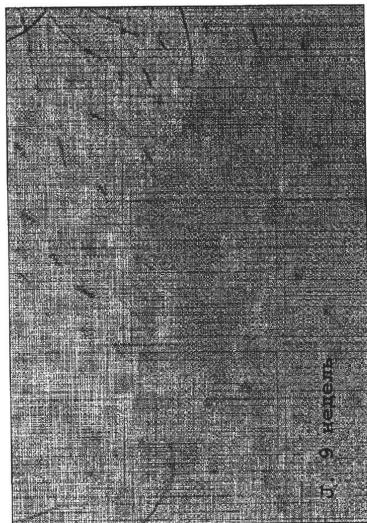


Н. 7 недели

Фиг. 1. - Е - Н: Эффект аналога РGF 2 α на атрофическое рубцевание. От Е до Н. Одн раз в сутки после осторожного отшелушивания хлопчатобумажной салфеткой и слабым дегеритом на поверхность рубца пальцами втирали 0,004% раствор травопроста. Со временем атрофическое основание рубца постепенно становилось фиброзным и заполнялось коллагеном, Изменений в окружающей коже не отмечали. (WJ Scherzer. METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CUTANEOUS SCARRING) TREATING CUTANEOUS SCARRING)

3 / 3

ПРОСТАГЛАНДИН F2 АЛЬФА И ЕГО АНАЛОГИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТРОФИЧЕСКОГО КОЖНОГО РУБЦЕВАНИЯ



Фиг. 1. – I – J: Эффект аналога PGF 2 α на атрофическое рубцевание. От I до J. Один раз в сутки осто рожного отшелушивания хлопчатобумажной салфеткой и слабым детергентом на поверхность рубца пальцами втирали 0,004% раствор траволюста. К 8 неделе вдоль участка рубцевания начали формироваться линии Лангря. Изменений в окружающей коже не отмечали. (WJ Scherer. METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CUTANEOUS SCARRING)