



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

A61L 15/22 (2018.08); A61P 17/02 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2015139585, 18.02.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
18.02.2014Дата регистрации:  
26.11.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
19.02.2013 US 61/766,292;  
12.03.2013 US 61/777,059

(43) Дата публикации заявки: 23.03.2017 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 26.11.2018 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 21.09.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2014/016834 (18.02.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/130432 (28.08.2014)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

КАПОНЕ Кимберли (US),  
ГАНН Юэн Томас Грэхем Экман (US),  
ДЖОНСОН Диана Рошек (US),  
УОЛТЕРС Рассел (US)

(73) Патентообладатель(и):

ДЖОНСОН ЭНД ДЖОНСОН  
КОНСЬЮМЕР ИНК. (US)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 2005105115 A1, 10.11.2005. WO  
03051326 A1, 26.06.2003. WO 2010131032 A2,  
18.11.2010. US 5372807 A, 13.12.1994. FALK K  
et al., Polymers that reduce intraperitoneal  
adhesion formation. Br J Surg. 1998  
Aug;85(8):1153-6-реферат.

R U 2 6 7 3 3 4 2 C 2

R U 2 6 7 3 3 4 2 C 2

**(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ВНЕШНЕГО ВИДА И ФОРМИРОВАНИЯ  
РУБЦОВОЙ ТКАНИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для уменьшения образования рубцов и видимых проявлений заживших ран, келоидов и гипертрофических рубцов в коже млекопитающих. Для этого осуществляют приведение в контакт коллагена, содержащегося в рубцовой ткани или ране, с композицией, содержащей низкомолекулярный гидрофобно модифицированный полимер. Указанный полимер

получают из первого мономерного компонента — (мет)акриловой кислоты — и второго мономерного компонента, выбираемого из одного или более С1–С9 алкил(мет)акрилатов. Причем среднечисленная молекулярная масса низкомолекулярного сополимера равна 100000 или менее. Полимер присутствует в композиции в количестве от 0,1% до 10% вес. композиции. Указанная композиция дополнительно содержит

R U 2 6 7 3 3 4 2 C 2

усилитель проницаемости - спирт. Изобретение позволяет уменьшить образование рубцов,

келоидов и гипертрофических рубцов в коже млекопитающих 9 з.п. ф-лы, 2 табл., 2 пр.

R U 2 6 7 3 3 4 2 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

*A61L 15/22 (2018.08); A61P 17/02 (2018.08)*

(21)(22) Application: 2015139585, 18.02.2014

(24) Effective date for property rights:  
18.02.2014

Registration date:  
26.11.2018

Priority:

(30) Convention priority:  
19.02.2013 US 61/766,292;  
12.03.2013 US 61/777,059

(43) Application published: 23.03.2017 Bull. № 9

(45) Date of publication: 26.11.2018 Bull. № 33

(85) Commencement of national phase: 21.09.2015

(86) PCT application:  
US 2014/016834 (18.02.2014)

(87) PCT publication:  
WO 2014/130432 (28.08.2014)

Mail address:  
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO  
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

KAPONE Kimberli (US),  
GANN Yuen Tomas Grekhem Ekman (US),  
DZHONSON Diana Roshek (US),  
UOLTERS Rassel (US)

(73) Proprietor(s):

DZHONSON END DZHONSON  
KONSYUMER INK. (US)

R U 2 6 7 3 3 4 2 C 2

(54) METHODS AND COMPOSITIONS FOR IMPROVEMENT OF EXTERNAL VIEW AND FORMATION OF SCAR TISSUE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and can be used to reduce the formation of scars and the visible manifestations of healed wounds, keloids and hypertrophic scars in the skin of mammals. For this purpose bring collagen into contact, contained in the scar tissue or wound, with a composition containing a low molecular weight hydrophobically modified polymer. This polymer is obtained from the first monomer component, (meth)acrylic acid, and the second monomer component selected from one or more

C1-C9 alkyl(meth)acrylates. Number average molecular weight of the low molecular weight copolymer is 100,000 or less. Polymer is present in the composition in an amount of from 0.1 % to 10 % weight compositions. This composition further comprises a permeability enhancer, which is alcohol.

EFFECT: invention allows to reduce the formation of scars, keloids and hypertrophic scars in the skin of mammals.

10 cl, 2 tbl, 2 ex

## ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущества по предварительной заявке на патент США с сер. № 61/766,292, поданной 19 февраля 2013 г., и предварительной заявке на патент США с сер. № 61/777,059, поданной 12 марта 2013 г., и относится к совместно 5 рассматриваемой заявке на патент США с № JCO5096USNP в реестре патентного поверенного, поданной одновременно с настоящей заявкой и озаглавленной «Способы и композиции для улучшения внешнего вида и формирования рубцовой ткани». Полное описание указанных выше заявок на патент США включено в настоящий документ путем ссылки для любых целей.

## 10 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для разложения коллагена в коже млекопитающих и улучшения таким образом внешнего вида и/или уменьшения размера закрытой раны, которая может представлять собой рубец или келоид, а также лечения целлюлита или других состояний, при которых избыточный 15 коллаген является проблемой.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Образование рубца происходит в ответ на повреждение кожи и является частью естественного процесса заживления ран. Это длительный и непрерывный процесс, однако, как правило, считается, что он проходит в несколько стадий. Процесс 20 заживления ран начинается немедленно после повреждения, со стадии воспаления. На этой стадии, которая обычно длится от двух дней до одной недели (в зависимости от раны), из раны удаляются поврежденные ткани и инородные тела. После стадии воспаления наступает стадия пролиферации, которая характеризуется пролиферацией фибробластов и коллагена и выработкой протеогликанов. Именно на стадии 25 пролиферации синтезируется внеклеточный матрикс, придающий ране структурную целостность. Стадия пролиферации обычно длится приблизительно от четырех дней до нескольких недель в зависимости от характера раны. Именно на этой стадии обычно образуются гипертрофические рубцы. Последняя стадия называется стадией ремоделирования. На этой стадии происходит ремоделирование предварительно 30 образованного и беспорядочно организованного матрикса в организованную структуру, которая характеризуется высокой степенью поперечной сшивки и выравненности, что увеличивает механическую прочность.

Изменение структуры матрикса соединительной ткани в ходе заживления после повреждения требует соблюдения точного баланса между синтезом и разложением 35 коллагена и протеогликанов. В нормальных условиях этот баланс сохраняется, в то время как при многих болезненных состояниях он изменяется, что приводит к избыточному отложению коллагена, потере функциональной ткани или образованию дефектов. При гипертрофических рубцах и келоидах фаза биосинтеза длится дольше, чем это необходимо для заживления раны. Подача питательных веществ поддерживается 40 благодаря врастанию сосудов, в результате чего образуются большие, сильно васкуляризованные рубцы, которые имеют непривлекательный внешний вид и могут привести к потере трудоспособности. Келоиды и гипертрофические рубцы приводят к возникновению функциональных и косметических дефектов. Они представляют собой распространенную клиническую проблему.

45 Гистологические признаки, характеризующие гипертрофические рубцы, точно задокументированы, однако лежащие в их основе патофизиологические аспекты изучены недостаточно. Образование гипертрофических рубцов является побочным эффектом избыточного заживления ран и по существу сводится к гиперпродукции клеток,

коллагена и протеогликанов. В результате гиперпродукции клеток, коллагена и протеогликанов гипертрофические рубцы имеют большую толщину и принимают форму выпуклого рубца на коже.

Келоид представляет собой выпуклый рубец, выходящий за границы первоначального повреждения (в отличие от гипертрофических рубцов, которые, как правило, остаются в пределах раны) и редко поддающийся коррекции посредством хирургического вмешательства. Как правило, келоиды характеризуются как опухоли, состоящие из сильно гиперплазированных масс, которые появляются в дерме и смежной подкожной ткани у людей с предрасположенностью к таким образованиям, чаще всего вследствие травмы. Келоиды могут вырастать в уплотнение, которое по размерам во много раз превышает первоначальный рубец и, как правило, представляет собой фиброзные нарости, содержащие скопление атипичных фибробластов и повышенное количество компонентов внеклеточного матрикса, особенно коллагена.

Келоиды часто являются более тяжелым заболеванием, чем гипертрофические рубцы, поскольку зачастую поражают здоровую смежную ткань, в то время как гипертрофическим рубцам свойственно оставаться в пределах первоначального рубца.

Хотя гипертрофические рубцы и келоиды обычно являются доброкачественными, они часто вызывают дискомфорт, боль, зуд, приводят к возникновению физического дефекта и ухудшению качества жизни. Большинство средств для уменьшения рубцов содержат силикон в форме пленки или геля и экстракты лука (средства по уходу за кожей Mederma). Обычно для достижения заметного эффекта необходимо более 3 месяцев, поскольку эти средства не содержат эффективного активного компонента, например какой-либо формы коллагеназы, действие которого направлено на устранение причины образования рубца. См.: [www.mederma.com/learning/caring\\_for\\_scars](http://www.mederma.com/learning/caring_for_scars).

Другие попытки лечения гипертрофических рубцов и келоидов включают хирургическое иссечение, механическое давление, применение стероидов, рентгеновское облучение и криотерапию. Каждый из этих методов имеет много недостатков.

Хирургическое удаление рубцовой ткани часто бывает неполным и может привести к дальнейшему развитию гипертрофических рубцов и келоидов в местах надрезов и швов.

Лечение стероидами носит непредсказуемый характер и часто приводит к депигментации кожи. На сегодняшний день рентгенотерапия - единственный предсказуемый эффективный метод лечения, однако он не является широко рекомендуемым и общепринятым, поскольку несет риск возникновения рака. Наиболее распространенный подход к контролю рубцов, в частности их избыточного образования, заключается в приложении давления, которое во многих случаях представляется до некоторой степени эффективным. Этот метод имеет ограниченное применение, по существу зависящее от размера и расположения рубцовой ткани на теле. К другим широко используемым методам лечения относятся применение витамина Е и кортикоステроидов.

## ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу улучшения внешнего вида и/или существенного уменьшения образования рубцов и других видимых проявлений заживления ран, а также лечения целлюлита, включая келоиды и гипертрофические рубцы, причем этот способ включает, по существу состоит из или состоит из приведения в контакт коллагена, содержащегося в указанной рубцовой ткани или ране, с противовирусной композицией, содержащей по меньшей мере один низкомолекулярный гидрофобно модифицированный полимер в количестве, эффективном для разложения указанного коллагена. Предполагается, что способы и композиции настоящего изобретения включают лечение любого состояния, при котором метод лечения

посредством разложения или разрушения коллагена принесет пользу.

Неожиданно было обнаружено, что низкие концентрации определенных низкомолекулярных гидрофобно модифицированных полимеров, известных своим мягким воздействием, способны успешно разлагать коллаген, размещенный внутри или вокруг кожи, в частности в эпителиальных слоях кожи. Такие полимеры также способны разлагать коллаген во внеклеточном матриксе, например образованный в связи с заживлением раны или вместе с целлюлитом.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

10 Один из способов настоящего изобретения относится к способу и композиции для лечения у млекопитающего закрытой раны с рубцовой тканью на поверхности кожи. Такая рубцовая ткань может включать гипертрофический рубец и/или келоидный рубец.

Предпочтительно способ введения композиций настоящего изобретения включает, по существу состоит из или состоит из инъекционного введения композиции, содержащей 15 низкомолекулярный гидрофобно модифицированный полимер (низкомолекулярный ГМП), в рубец, который образовался на закрытой ране.

В другом варианте осуществления предполагается, что композиция может наноситься на открытую рану до образования рубца. Композиция в соответствии с настоящим изобретением может наноситься топически, непосредственно на участок раны или в 20 составе повязки, которую помещают на рану.

Предпочтительно композиции настоящего изобретения содержат по меньшей мере один низкомолекулярный ГМП и водный растворитель. Этот растворитель может представлять собой любой не вызывающий раздражения растворитель, такой как деионизированная вода и фосфатно-буферный раствор (PBS), подходящий для введения 25 в рубец. В другом варианте осуществления композиция может представлять собой топическую композицию, подходящую для нанесения непосредственно на поверхность кожи, например лосьон или крем, как описано ниже.

Композиции настоящего изобретения могут применяться в устройствах, которые можно накладывать на кожу, включая адгезивные гидрогелевые повязки, инъекционные 30 композиции, наборы и методы для уменьшения интенсивности образования рубцов и/или келоидов на участке раны путем разложения коллагена.

В настоящем документе термин «рана» означает тип повреждения, при котором кожа разорвана, разрезана или проколота (открытая рана), или когда травма от удара тупым предметом приводит к возникновению ушиба (закрытая рана).

35 В настоящем документе термин «закрытая рана» может включать в себя гипертрофический рубец, келоид, контрактуру Дюпюитрена, фиброзный или активный рубец и т.п.

Предпочтительно при лечении рубцевания зажившей и/или закрытой раны способ настоящего изобретения включает, по существу состоит из или состоит из инъекционного 40 введения композиции настоящего изобретения в рубцовую ткань. Предпочтительно композицию следует вводить под роговой слой - наружный слой кожи.

Предпочтительно инъекционные композиции настоящего изобретения содержат по меньшей мере 0,1% низкомолекулярного гидрофобно модифицированного полимера и предпочтительно по меньшей мере 50% растворителя, включая сусpenзии, коллоидные 45 растворы, гидрогели и эмульсии, например водные или водно-пропиленгликоловые смеси. Такие композиции могут быть приготовлены в форме для инъекций - жидких растворов или сусpenзий. Также могут быть приготовлены твердые формы, подходящие для растворения в гидрогеле или жидкому растворе или для сусpenдирования в жидкости

перед применением. Препарат также можно эмульгировать. Активный компонент можно смешивать с эксципиентами, которые фармацевтически приемлемы и совместимы с активным компонентом, в количестве, подходящем для применения в терапевтических способах, описанных в настоящем документе. Подходящие эксципиенты включают,

- 5 например, воду, физиологический раствор, декстрозу, глицерин, этанол и т.п. и их комбинации. Кроме того, при необходимости композиция может содержать минимальные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные агенты и т.п., которые усиливают эффективность действия активного компонента. Подробную информацию о методиках составления и
- 10 введения можно найти в последнем издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., г. Истон, штат Пенсильвания).

Для способов местного применения композиция, предпочтительно содержащая по меньшей мере 0,1% низкомолекулярного гидрофобно модифицированного полимера и предпочтительно по меньшей мере 50% растворителя, включая деионизированную

- 15 воду и фосфатно-буферный раствор, может помещаться в повязку или наноситься непосредственно на поверхность раны. Усилители проницаемости/растворители, подходящие для применения в настоящем изобретении, представляют собой спирты, включая, без ограничений, этанол, пропиленгликоль или их комбинацию. Подходящие увлажнители/растворители для применения в настоящем изобретении включают, без
- 20 ограничений, полиэтиленгликоль, глицерин, сорбит, ксилит или любую комбинацию из каких-либо веществ, перечисленных выше. Подходящие безводные несущие среды для применения в настоящем изобретении включают, без ограничений, спирты, которые могут быть сходными со спиртами, используемыми в качестве усилителей проницаемости, или отличными от них. Примеры таких спиртов, не имеющие
- 25 ограничительного характера, включают изобутанол и изопропиловый спирт. Также возможно использование механических усилителей проницаемости. Способы усиления проницаемости можно найти в патентах США №№ 7,879,823, 7,179,475, 6,890,553 и публикации патента США № 2012/0321574, которые включены в настоящий документ путем ссылки.

- 30 В настоящем документе термин «поверхностно-активное вещество» означает поверхностно-активный агент или вещество, при растворении которого в воде или водном растворе уменьшается его поверхностное натяжение или межфазное натяжение между ним и другой жидкостью.

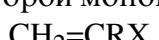
## ПОЛИМЕРНЫЙ МАТЕРИАЛ

- 35 Примеры полимерных материалов, подходящих для применения в композициях и способах настоящего изобретения, включают низкомолекулярные акриловые, другие этиленненасыщенные полимеры, полиэфиры, поликарбонаты, полиангидриды, полiamиды, полиуретаны, полимочевины, полиимиды, полисульфоны, полисульфиды, комбинации двух или более из них и т.п. Примеры подходящих низкомолекулярных
- 40 акриловых полимеров включают гидрофобно модифицированные акриловые, полисахаридные, целлюлозные и крахмальные полимеры, комбинации двух или более из них и т.п. Подходящие низкомолекулярные акриловые полимеры включают гидрофобно модифицированные акриловые полимеры, а также другие акриловые полимеры, любой из которых может быть образован путем получения раствора,
- 45 супензии, осадка, дисперсии, эмульсии, инвертной эмульсии, микроэмulsionи, посредством мицеллярной полимеризации и комбинаций двух или более из перечисленных способов. Акриловые полимеры для применения в настоящем изобретении могут быть получены из какого-либо одного или более мономеров,

выбираемых из группы, состоящей из (мет)акрилатов, (мет)акриламидов, виниловых эфиров, аллиловых эфиров, сложных эфиров, амидов, аминов, итаконатов, кротонатов, стиролов и олефинов. Акриловые полимеры могут представлять собой неионный гидрофильный, неионный гидрофобный, анионный, катионный, цвиттер-ионный, 5 неассоциативный макромер, ассоциативный макромер или многофункциональный/поперечно-сшитый полимер.

В настоящем документе термин «низкомолекулярный полимер» относится к полимеру со среднечисленной молекулярной массой ( $M_n$ ) приблизительно 100 000 или менее, измеренной методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) на колонке, 10 откалиброванной по эталонному образцу полиметилметакрилата (ПММА). В определенных предпочтительных вариантах осуществления низкомолекулярные полимеры представляют собой полимеры, молекулярная масса которых находится в диапазоне  $M_n$  от приблизительно 5000 до приблизительно 80 000, более предпочтительно 15 -  $M_n$  от приблизительно 10 000 до приблизительно 50 000 и наиболее предпочтительно -  $M_n$  от приблизительно 15 000 до 40 000.

Определенные гидрофобно модифицированные полимеры и способы получения таких полимеров описаны в патенте США № 6,433,061, выданном Marchant et al. и включенном в настоящий документ путем ссылки. Полимерные материалы, подходящие 20 для использования в композиции настоящего изобретения, предпочтительно представляют собой несшитые линейные акриловые сополимеры, которые оказывают очень мягкое воздействие на кожу и слизистую оболочку. Данные несшитые линейные полимеры предпочтительно представляют собой низкомолекулярные полимеры со среднечисленной молекулярной массой 100 000 или менее, измеренной методом гель- 25 проникающей хроматографии (ГПХ) на колонке, откалиброванной по эталонному образцу полиметилметакрилата (ПММА) (если не указано иное, в настоящем документе все значения среднечисленной молекулярной массы ( $M_n$ ) относятся к молекулярной массе, измеренной таким способом). Таким образом, полимерный материал функционирует как сополимерное соединение. Сополимерное соединение получают 30 путем полимеризации по меньшей мере двух мономерных компонентов. Первый мономерный компонент выбирают из одного или более  $\alpha,\beta$ -этилененасыщенных мономеров, содержащих по меньшей мере одну карбоксильную группу. Данную группу можно получить из одноосновных или двухосновных кислот, ангидридов дикарбоновых кислот, сложных моноэфиров двухосновных кислот и их солей. Второй мономерный 35 компонент гидрофобно модифицирован (по сравнению с первым мономерным компонентом) и выбран из одного или более  $\alpha,\beta$ -этилененасыщенных некислотных мономеров, содержащих  $C_1-C_9$  алкильную группу, включая линейные и разветвленные  $C_1-C_9$  алкилэфиры метакриловой кислоты, виниловые эфиры линейных и разветвленных 40  $C_1-C_{10}$  карбоновых кислот и их смеси. В одном аспекте настоящего изобретения второй мономерный компонент представлен формулой:



где R - это водород или метил; X - это  $-C(O)OR^1$  или  $-OC(O)R^2$ ;  $R^1$  - это разветвленный 45 или линейный  $C_1-C_9$  алкил; а  $R^2$  - это водород либо разветвленный или линейный  $C_1-C_9$  алкил. В другом аспекте настоящего изобретения  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой линейный или разветвленный  $C_1-C_8$  алкил, в дополнительном аспекте  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой

линейный или разветвленный C<sub>2</sub>–C<sub>5</sub> алкил.

Таким образом, предпочтительно гидрофобно модифицированные полимеры, подходящие для использования в композициях и способах настоящего изобретения, включают, по существу состоят из или состоят из низкомолекулярных несшитых линейных акриловых сополимеров, которые получены из по меньшей мере одного первого мономерного компонента, выбиравшегося из группы, состоящей из (мет)акриловой кислоты, и по меньшей мере одного второго мономерного компонента, выбиравшегося из группы, состоящей из одного или более C<sub>1</sub>–C<sub>9</sub> алкил(мет)акрилатов, причем среднечисленная молекулярная масса низкомолекулярного сополимера равна приблизительно 100 000 или менее.

Примеры первых мономерных компонентов включают (мет)акриловую кислоту, итаконовую кислоту, цитраконовую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, кротоновую кислоту, аконитовую кислоту и их смеси. Примеры вторых мономерных компонентов включают этил(мет)акрилат, бутил(мет)акрилат, 2-этилгексил(мет)акрилат, винилформиат, винилацетат, 1-метилвинилацетат, винилпропионат, винилбутират, винил-2-этилгексаноат, винилпивалат, винилнеодеканоат и их смеси. В настоящем документе термины «(мет)акриловая кислота» и «(мет)акрилат» обозначают соответствующие метиловые производные акриловой кислоты и соответствующие алкилакрилаты. Например, термин «(мет)акриловая кислота» относится к акриловой кислоте и/или метакриловой кислоте, а термин «(мет)акрилат» относится к алкилакрилату и/или алкилметакрилату.

Более предпочтительно указанный первый мономерный компонент выбирают из группы, состоящей из (мет)акриловой кислоты, а указанный второй мономерный компонент выбирают из группы, состоящей из по меньшей мере одного C<sub>1</sub>–C<sub>9</sub> алкил(мет)акрилата.

Соединения несшитых линейных акриловых сополимеров, которые можно использовать в композициях и способах настоящего изобретения, можно синтезировать посредством технологии свободнорадикальной полимеризации, известной в данной области. В одном аспекте настоящего изобретения весовое отношение первого мономерного компонента ко второму мономерному компоненту находится в диапазоне от приблизительно 20:80 до приблизительно 50:50. В другом аспекте весовое соотношение первого мономерного компонента ко второму мономерному компоненту составляет приблизительно 35:65, а в дополнительном аспекте весовое соотношение первого мономерного компонента ко второму мономерному компоненту составляет приблизительно 25:75.

Способы синтеза полимеров, подходящих для использования в композициях и способах настоящего изобретения, можно найти в патенте США № 6,433,061, включенном в настоящий документ путем ссылки.

В способах и композициях настоящего изобретения могут использоваться линейные сополимерные материалы, которые предпочтительно имеют вязкость 500 мПа·с или менее (измеренную на вискозиметре Брукфильда серии RVT, 20 об/мин, шпиндель № 1) при концентрации 5% вес. сухого полимерного остатка в деионизированной воде и нейтрализуются до pH 7 при помощи раствора NaOH концентрацией 18% вес. В другом аспекте вязкость может находиться в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 500·мПа·с, в дополнительном аспекте - от приблизительно 10 до приблизительно 250 мПа·с, и в еще одном дополнительном аспекте - от приблизительно 15 до приблизительно 150 мПа·с.

Предпочтительно низкомолекулярный несшитый линейный акриловый сополимер, присутствующий в композициях и способах настоящего изобретения, представляет собой сополимер акрилатов калия.

Низкомолекулярные гидрофобно модифицированные полимеры, подходящие для

5 использования в композициях и способах настоящего изобретения, предпочтительно присутствуют в указанных композициях в количествах, эффективных для ингибирования, нарушения или разложения коллагенового матрикса в модели заживления раны.

Соответственно, композиции и способы настоящего изобретения разлагаются коллаген и таким образом предотвращают образование келоидных и гипертрофических рубцов.

10 Предпочтительно они должны присутствовать в композициях настоящего изобретения в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 100% вес. композиции. Более предпочтительно они должны присутствовать в композициях настоящего изобретения в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% вес. композиции. Еще более предпочтительно они должны присутствовать в количестве от приблизительно 15 0,1% до приблизительно 5% вес. композиции. Более предпочтительно они должны присутствовать в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,5% вес. композиции. Наиболее предпочтительно они должны присутствовать в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,5% вес. композиции.

Для инъекционного применения низкомолекулярные ГМП можно растворить в 20 фосфатно-буферном растворе (PBS). PBS представляет собой буферный раствор, который широко используется в биологических исследованиях. Это солевой раствор на водной основе, содержащий хлорид натрия, фосфат натрия, а в некоторых композициях хлорид калия и фосфат калия. Фосфатные группы буферного раствора помогают поддерживать постоянный уровень pH. Осмоляльность и ионная концентрация 25 раствора обычно соответствуют значениям этих величин в теле человека (т.е. раствор является изотоническим). Приготовление фармакологической композиции, которая содержит активные компоненты, растворенные или диспергированные в ней, хорошо изучено в данной области и не должно ограничиваться составом. Жидкие лекарственные формы, включают растворы, суспензии, коллоидные растворы, гидрогели и эмульсии, 30 например водные или водно-пропиленгликолевые смеси. Такие композиции могут быть приготовлены в форме для инъекций - жидких растворов или суспензий. Также могут быть приготовлены твердые формы, подходящие для растворения в гидрогеле или жидкому растворе или для суспендирования в жидкости перед применением. Препарат также можно эмульгировать. Активный компонент можно смешивать с эксципиентами, 35 которые фармацевтически приемлемы и совместимы с активным компонентом, в количестве, подходящем для применения в терапевтических способах, описанных в настоящем документе. Подходящие эксципиенты включают, например, воду, физиологический раствор, декстрозу, глицерин, этанол и т.п. и их комбинации. Кроме того, при необходимости композиция может содержать минимальные количества 40 вспомогательных веществ, таких как смягчающие или эмульгирующие агенты, буферные агенты и т.п., которые усиливают эффективность действия активного компонента. Подробную информацию о методиках составления и введения можно найти в последнем издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., г. Истон, штат Пенсильвания).

45 Композиции настоящего изобретения могут быть в форме лосьона или жидкости, подходящих для нанесения на поверхность кожи или на неживую поверхность с имеющейся на ней раной. Также это может быть композиция, которая наносится непосредственно на кожу или содержится в адгезивной повязке (т.е. раствор для

обработки содержится в абсорбирующей части повязки) и помещается на поверхность кожи, где имеется рана. Эти типы композиции могут быть более вязкими и составляться на основе гелевой или гидрогелевой композиции.

Композиции настоящего соединения могут входить в состав разных типов продуктов,

- 5 к которым относятся, помимо прочего, жидкости, лосьоны, кремы, гели, карандаши, спреи, кремы для бритья, мази, жидкие очищающие средства и твердое мыло, шампуни, пасты, порошки, муссы, салфетки, пластиры, раневые повязки, лейкопластырные повязки, гидрогели и пленки. Данные типы продуктов могут содержать несколько типов косметически приемлемых топических носителей, включая, без ограничений,
- 10 растворы, эмульсии (например, микроэмульсии и наноэмульсии), гели, твердые вещества и липосомы. Ниже приведены неограничивающие примеры таких носителей.

Специалисты в области изготовления таких типов продуктов могут вводить в их состав другие носители.

Топические композиции, используемые в способах настоящего изобретения, можно

- 15 приготовить в форме растворов. Растворы предпочтительно содержат водный растворитель (например, в количестве от приблизительно 50% до приблизительно 99,99% или от приблизительно 90% до приблизительно 99% косметически приемлемого водного растворителя).

Топические композиции, подходящие для применения в способах настоящего

- 20 изобретения, можно приготовить в форме раствора, содержащего умягчитель. Такие композиции предпочтительно содержат от приблизительно 2% до приблизительно 50% умягчителя(-ей). Термином «умягчители» в настоящем документе называются вещества, применяемые для предотвращения или уменьшения сухости, а также для защиты кожи. Известен и в целях настоящего изобретения может применяться широкий спектр
- 25 соответствующих умягчителей. В публикациях Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32–43 (1972) и International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, eds. Wenninger и McEwen, pp. 1656–61, 1626 и 1654–55 (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 7<sup>th</sup> edition, 1997) (здесь и далее «ICI Handbook»)
- 30 содержится много примеров материалов, подходящих для использования в композициях и способах настоящего изобретения.

Из такого раствора можно также приготовить лосьон. Лосьоны предпочтительно содержат от приблизительно 1 до приблизительно 20% (более предпочтительно - от приблизительно 5 до приблизительно 10%) умягчителя(-ей) и от приблизительно 50% до приблизительно 90% (более предпочтительно - от приблизительно 60 до

- 35 приблизительно 80%) воды.

Другой тип продукта, который можно приготовить из раствора, представляет собой крем. Крем предпочтительно содержит от приблизительно 5% до приблизительно 50% (более предпочтительно - от приблизительно 10% до приблизительно 20%) умягчителя (-ей) и от приблизительно 45% до приблизительно 85% (более предпочтительно - от

- 40 приблизительно 50% до приблизительно 75%) воды.

Еще один тип продукта, который можно приготовить из раствора, представляет собой мазь. Мазь может содержать простую основу из животных или растительных масел или полутвердых углеводородов. Мазь может предпочтительно содержать от

- 45 приблизительно 2% до приблизительно 10% умягчителя(-ей) и от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% загустителя(-ей). Более полное описание загустителей или реагентов, повышающих вязкость, которые можно использовать в рамках настоящего документа, можно найти в публикациях Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 72–73 (1972) и ICI Handbook pp. 1693–1697.

Топические композиции, которые можно использовать в способах настоящего изобретения, также можно приготовить в виде эмульсий. Если носитель представляет собой эмульсию, то он предпочтительно содержит от приблизительно 1% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 2% до приблизительно 5%)

5 эмульгатора(-ов). Эмульгаторы могут быть неионными, анионными или катионными. Допустимые эмульгаторы описаны, например, в патенте США № 3,755,560, патенте США № 4,421,769, McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, pp. 317–324 (1986) и ICI Handbook, pp. 1673–1686, включенных в настоящий документ путем ссылки.

10 Лосьоны и кремы также можно приготовить в виде эмульсий. Предпочтительно такие лосьоны содержат от 0,5% до приблизительно 5% эмульгатора(-ов). Такие кремы предпочтительно содержат от приблизительно 1% до приблизительно 20% (более предпочтительно - от приблизительно 5% до приблизительно 10%) умягчителя(-ей), от приблизительно 20% до приблизительно 80% (более предпочтительно - от 30% до 15 приблизительно 70%) воды и от приблизительно 1% до приблизительно 10% (более предпочтительно - от приблизительно 2% до приблизительно 5%) эмульгатора(-ов).

Другие композиции, подходящие для применения в способах настоящего изобретения, включают гели и жидкие композиции, которые можно наносить на слизистые поверхности для подавления трансмиссии вирусов. Слизистые поверхности включают, 20 без ограничений, влагалище, прямую кишку, носовые проходы, полость рта и горла. Предпочтительно такие композиции должны включать по меньшей мере один многоатомный спирт, включая глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, сорбит или их комбинацию. В композициях и способах настоящего изобретения могут использоваться другие многоатомные спирты, известные специалистам в данной области, 25 в том числе полиэтиленгликоли с молекулярной массой в диапазоне от приблизительно 300 до приблизительно 1450. Предпочтительно в них должно содержаться от приблизительно 0,1 до приблизительно 50% вес. глицерина и от приблизительно 2 до приблизительно 40% вес. пропиленгликоля.

Композиции настоящего изобретения для обработки слизистых поверхностей также 30 должны содержать один или более водорастворимых полимеров-производных целлюлозы. Предпочтительно такие полимеры должны представлять собой целлюлозную камедь, например один или более гидроксиалкилцеллюлозных полимеров. Более предпочтительно гидроксиалкилцеллюлозный полимер должен представлять собой один или более из гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, 35 гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и т.п. Предпочтительно полимер-производное целлюлозы должен присутствовать в композициях настоящего изобретения в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% вес. композиции.

Композиции настоящего изобретения, предназначенные для вагинального 40 применения, также могут содержать один или более спермицидов, включая, без ограничений, ноноксинол-9 и т.п. Хотя такие спермициды могут классифицироваться как поверхностно-активные вещества, они по существу имеют гидрофильно-липофильный баланс выше 16 и не подходят для применения в качестве очищающих композиций или для использования в них, а также не образуют пены.

45 Для коррекции уровня pH композиции с целью обеспечения ее совместимости с вагинальной, ротовой или ректальной слизистой поверхностью предпочтительно может использоваться неорганическое основание. Для обеспечения соответствующего уровня pH может подойти гидроксид калия или другого щелочного или щелочноземельного

металла. Конечно, любое другое физиологически приемлемое основание также можно использовать таким способом. Предпочтительно используется от приблизительно 0,05 до приблизительно 5% вес. неорганического основания.

Композиции настоящего изобретения можно приготовить в соответствии со способами и процессами, известными специалистам в данной области, или в соответствии со способами приготовления по настоящему изобретению. Например, водорастворимые компоненты, такие как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, неорганические основания, консерванты и т.п. можно растворить в воде и к полученной комбинации добавить полимеры-производные целлюлозы. Другой способ приготовления заключается в смешивании всех ингредиентов в безводную суспензию с последующим добавлением полученной суспензии в воду.

Композиция предпочтительно по существу не содержит поверхностно-активных веществ, в том числе анионогенных, катионогенных, амфотерных или неионогенных ПАВ.

В состав композиции в форме жидкости или лосьона могут быть включены вода, масла, консерванты, эмульгаторы, усилители вязкости, умягчители, электролиты, ароматизаторы, буферы, модификаторы pH, средства для защиты кожи, агенты, усиливающие экскрецию ионов металлов, и т.п.

#### Раневая повязка

Абсорбирующие изделия, такие как повязки, также можно использовать для покрытия открытых ран и доставки к ране раствора для обработки, содержащего низкомолекулярный ГМП. В настоящем изобретении может использоваться любая абсорбирующая повязка. Как правило, повязки имеют три слоя: слой, соприкасающийся с кожей, абсорбирующий слой и верхний, удаленный от кожи слой. Нижний слой повязки ориентирован по направлению к коже пациента и может быть изготовлен из перфорированной пленки или другого материала, который не пристает к ране, но позволяет раствору для обработки проникать в нее. Абсорбирующий слой может быть изготовлен из абсорбирующих волокон и содержит раствор для обработки. Верхний слой также может представлять собой перфорированную пленку. Верхний слой может иметь меньшую открытую область, чем нижний; это предотвращает нежелательное вытекание раствора для обработки из абсорбирующего слоя. Повязки могут быть квадратной, прямоугольной, окружной, овальной или треугольной формы. Как правило, повязки могут быть различной толщины - в диапазоне от 0,25 мм до 5 мм.

#### Материалы

Сополимер акрилатов калия (Lubrizol, г. Уиклифф, штат Огайо) поставлялся с концентрацией активного вещества 30%. Раствор разбавляли до концентрации активного вещества 0,5% и 5% в дистиллированной воде, фосфатно-буферном растворе (PBS) или акрилатном кроссполимере-4 (acrylates crosspolymer-4, SF2). Указанные ниже растворы поставлялись в разных концентрациях; каждый из них разбавляли водой до концентрации активного вещества 0,5%. Сополимер уреидоакриловой/метакриловой кислот EDP 200 (Rhodia, г. Обервилье, Франция) поставлялся с концентрацией активного вещества 17,7%. Сополимер уреидо-N,N-диметилакриламида и метакриловой кислоты EDP 300 (Rhodia, г. Обервилье, Франция) поставлялся с концентрацией активного вещества 16,4%. Полиакрилат-33 (polyacrylate-33) (Rhodia, г. Кранбери, штат Нью-Джерси) поставлялся с концентрацией активного вещества 29%. Акрилатный сополимер-4 (Acrylates Copolymer-4) (Lubrizol, г. Уиклифф, штат Огайо) поставлялся с концентрацией активного вещества 32%. Акрилатный сополимер (Acrylates Copolymer) (Lubrizol, г. Педриктаун, штат Нью-Джерси) поставлялся с концентрацией активного вещества

30%. Инулинлаурилкарбамат (Beneo-Bio Based Chemicals, Бельгия) поставлялся с концентрацией активного вещества 100%. Гидролизованного картофельного крахмала додеценилсукцинат натрия (Sodium Hydrolyzed Potato Starch Dodecenylsuccinate) (Akzo Nobel, г. Солсбери, штат Северная Каролина) поставлялся с концентрацией активного вещества 100%. Сополимер октадецена/МА (Chevron-Phillips, г. Те-Вудлендс, штат Техас) поставлялся с концентрацией активного вещества 2%. Для осуществления экспериментов дополнительно проводили дробное разбавление в воде или фосфатно-буферном растворе (PBS) (Mattek, г. Ашленд, штат Массачусетс).

#### Пример 1

##### Исследование заживления ран

Для оценки реэпителиализационных свойств материалов в соответствии с настоящим изобретением проводили эксперимент по заживлению ран, описанный ниже. Данный эксперимент также можно использовать для определения способности композиции разлагать коллаген.

Полнослойные эквиваленты кожи были изготовлены на коллагеновом матриксе человека, покрытом фибробластами. Кератиноциты человека культивировали на верхней части коллагенового матрикса, а затем извлекали из культивационной среды для получения дифференцированного рогового слоя. Полнослойные эквиваленты были изготовлены и предоставлены компанией Mattek (г. Ашленд, штат Массачусетс). Для введения дополнительных факторов роста была приобретена культивационная среда, которая также была дополнена 2%-ной сывороткой человека (Lonza, г. Гампель, Кантон Вале, Швейцария). Эквиваленты получали и культивировали в соответствии с инструкциями изготовителя. В середине эквивалента кожной ткани с помощью 3 мм иглы для биопсии (Miltex, г. Плейнсборо, штат Нью-Джерси) делали прокол, удаляя эпидермальный слой, но оставляя нетронутым коллагеновый слой. На область прокола наносили 6 мкл раствора поверхностно-активного вещества. Эквиваленты культивировали в соответствии с инструкциями изготовителя в течение пяти дней. На пятый день клетки собирали и переносили в 10%-ный буферный раствор формалина (VWR, г. Бриджпорт, штат Нью-Джерси). Образцы окрашивали гематоксилин-эозином (American Histolabs, г. Гейтерсберг, штат Мэриленд). Образцы сканировали при 4-кратном увеличении с помощью микроскопа Olympus BH2 с подвижной площадкой (г. Сентр-Вэлли, штат Пенсильвания). Затем их анализировали с помощью программного обеспечения Nikon для обработки изображений (NIS) (г. Мелвилл, штат Нью-Йорк). Анализ площади поверхности и вычисления в микрометрах проводили с помощью откалиброванного программного обеспечения NIS.

Таблица 1  
Степень разложения коллагенового матрикса, измеренная по длине коллагенового матрикса в середине раневого ложа

| Материал   | Название по INCI          | Глубина коллагенового матрикса в середине раневого ложа (мкм) |
|--|---------------------------|---|
| 0,5% активного вещества в PBS                        | Сополимер акрилатов калия | 77,26±15,28*  |
| 0,5% активного вещества в акрилатном кроссполимере-4 | Сополимер акрилатов калия | 66,04±14,79*  |
| Контроль, несущая среда                              | Фосфатно-солевой буфер    | 421,50±22,85  |
| Контроль, несущая среда                              | Акрилатный кроссполимер-4 | 414,94±16,58  |

Приведены числа ± стандартная ошибка среднего значения, \* $p < 0,001$  при сравнении посредством однофакторного дисперсионного анализа.

#### Результаты

Во время тестирования в модели заживления раны сополимер акрилатов калия при концентрации активного вещества 0,5% вызывал существенное разложение коллагенового матрикса. В таблице 1 приведена глубина коллагенового матрикса в

середине раневого ложа. Сополимер акрилатов калия сравнивали с другим карбомерным полимером - акрилатным кроссполимером-4. Сополимер акрилатов калия, смешанный с фосфатно-буферным раствором (PBS), или сополимер акрилатов калия, смешанный с акрилатным кроссполимером-4, вызывал существенное разложение коллагенового матрикса ( $p < 0,001$ ). Интересно, что разлагался только коллаген, а кератиноциты оставались интактными.

### Пример 2

#### Исследование разложения желатина

Желатин представляет собой необратимо гидролизованную форму коллагена и

поэтому является хорошей моделью коллагеновых гидрогелей. В данном эксперименте исследуется разжижение желатина с течением времени под воздействием композиций настоящего изобретения, содержащих сополимер акрилатов калия в различных концентрациях.

Очищенный 2,5% (масс./об.) желатин (Amresco, г. Солон, штат Огайо) помещали в фосфатно-буферный раствор (Mattek, г. Ашланд, штат Массачусетс) и нагревали до 80°C до расплавления. Раствор охлаждали и помещали в 6- или 24-луночные планшеты. Раствор отвердевал при комнатной температуре в течение минимум 24 часов. После образования твердого геля к отвержденному желатину добавляли по 100 мкл различных композиций, содержащих сополимер акрилатов калия. В разные моменты времени образцы отбирали путем аспирации и взвешивали на аналитических весах для измерения количества разжиженного желатина. После взвешивания аспираторы с помощью пипетки возвращали обратно в лунки. Эксперименты были завершены не более чем за 6 дней.

Чтобы подтвердить способность сополимера акрилатов калия разлагать коллаген, на очищенный желатиновый матрикс наносили разбавленные растворы сополимера акрилатов калия. 100 мкл сополимера акрилатов калия в различных концентрациях наносили на желатиновые гидрогели. Количество разжиженного желатина измеряли через 48 часов после нанесения; результаты приведены в таблице

## 2.

| Таблица 2<br>Сополимер акрилатов калия демонстрирует дозозависимое увеличение количества разжиженного желатина через 48 часов после нанесения |          |                                      |
|---|----------|--------------------------------------|
|   | Материал | Количество разжиженного желатина (г) |
| Раствор сополимера акрилатов калия с содержанием активного вещества 5% в воде   |          | 0,2457±0,0175**                      |
| Раствор сополимера акрилатов калия с содержанием активного вещества 0,5% в воде   |          | 0,1099±0,0046**                      |
| Раствор сополимера акрилатов калия с содержанием активного вещества 0,25% в воде  |          | 0,0629±0,0030**                      |
| Раствор сополимера акрилатов калия с содержанием активного вещества 0,1% в воде   |          | 0,0353±0,0037*                       |
| Раствор сополимера акрилатов калия с содержанием активного вещества 0,05% в воде  |          | 0,0244±0,0028                        |
| Раствор сополимера акрилатов калия с содержанием активного вещества 0,005% в воде   |          | 0,0142±0,0025                        |
| Вода  |          | 0,0190±0,0021                        |

Приведены числа ± стандартная ошибка среднего значения, \* $p=0,05$  при сравнении с водой, \*\* $p<0,001$  при сравнении с водой посредством однофакторного дисперсионного анализа.

Сополимер акрилатов калия вызывал дозозависимое разложение коллагена через 48 часов после нанесения; при концентрации активного вещества 0,1% сополимер акрилатов калия вызывал значительно большее разложение желатинового матрикса, чем вода. Тенденция продолжалась с повышением концентрации сополимера акрилатов калия в растворе.

Способность ГМП разлагать коллагеновый матрикс является специфичной функцией, которая различается у разных ГМП. Скорее всего, эта способность зависит от размера и формы ГМП.

Например, полимер акрилатов калия, представляющий собой гидрофобно

5 модифицированное полимерное поверхностно-активное вещество мягкого действия, демонстрирует удивительную способность эффективно разлагать коллаген в широком диапазоне концентраций. Это свойство имеет широкий диапазон клинических применений - от уменьшения интенсивности келоидного рубцевания до восстановления коллагеновых имплантатов.

10

(57) Формула изобретения

1. Способ уменьшения образования рубцов и видимых проявлений заживших ран, келоидов и гипертрофических рубцов, который включает приведение в контакт коллагена, содержащегося в указанной рубцовой ткани или ране, с композицией, 15 содержащей по меньшей мере один низкомолекулярный гидрофобно модифицированный полимер в количестве, эффективном для разложения указанного коллагена, где низкомолекулярный гидрофобно модифицированный полимер представляет собой полимер, полученный из по меньшей мере одного первого мономерного компонента — (мет)акриловой кислоты — и по меньшей мере одного второго мономерного 20 компонента, выбиравшего из группы, состоящей из одного или более С1–С9 алкил(мет) акрилатов, причем среднечисленная молекулярная масса низкомолекулярного сополимера равна 100000 или менее,

где указанный низкомолекулярный гидрофобно модифицированный полимер присутствует в указанной композиции в количестве от 0,1% до 10% вес. композиции; и 25 указанная композиция дополнительно содержит усилитель проницаемости, который представляет собой спирт.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий инъекционное введение указанной композиции в рубец, зажившую рану, келоид или гипертрофический рубец субъекта.

3. Способ по п. 1, дополнительно включающий топическое нанесение указанной 30 композиции на рубец, зажившую рану, келоид или гипертрофический рубец субъекта.

4. Способ по п. 1, в котором спирт выбран из этанола, пропиленгликоля или их комбинации.

5. Способ по п. 1, в котором указанный низкомолекулярный гидрофобно модифицированный полимер присутствует в указанной композиции в количестве от 35 0,1% до 5% вес., предпочтительно в количестве от 0,1% до 0,5% вес., более предпочтительно в количестве от 0,1% до 0,5% вес. композиции.

6. Способ по п. 1, в котором указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере 50% протонного растворителя.

7. Способ по п. 1, в котором указанная композиция содержит по меньшей мере 97% 40 воды.

8. Способ по п. 1, в котором указанная композиция наносится с использованием механического усилителя проницаемости.

9. Способ по п. 1, в котором указанная композиция представляет собой дозированную форму, выбиравшую из группы, состоящей из раствора, жидкости, лосьона, крема, геля, 45 карандаша, спрея, крема для бритья, мази, жидкого очищающего средства, твердого мыла, шампуня, пасты, порошка, мусса, салфетки, пластиря, раневой повязки, адгезивной повязки, гидрогеля и пленки.

10. Способ по п. 1, в котором указанный низкомолекулярный гидрофобно

модифицированный полимер представляет собой сополимер акрилатов калия.

5

10

15

20

25

30

35

40

45