

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191780 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.08(22) Дата подачи заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. *A61K 8/73* (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/737 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(54) КОСМЕТИЧЕСКАЯ/ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 19305095.2

(32) 2019.01.24

(33) EP

(86) PCT/EP2019/087146

(87) WO 2020/151900 2020.07.30

(71) Заявитель:

ОРГАН ТИССЮ РЕЖЕНЕРАСЬОН
РЕПАРАСЬОН РАМПЛЯСМАН;
БАРРИТО ДЕНИ (FR)

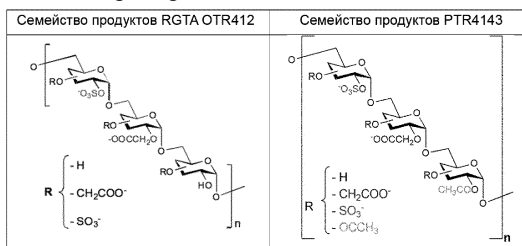
(72) Изобретатель:

Баррито Дени (FR)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической или дерматологической композиции и к ее применению в качестве лекарственного средства. Изобретение также относится к косметической или дерматологической композиции, а также к набору для ухода, включающему композицию по данному изобретению. Изобретение находит свое применение, в частности, в области косметологии, фармацевтики и ветеринарии.



A1

202191780

202191780

A1

КОСМЕТИЧЕСКАЯ/ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

Область техники

Данное изобретение относится к фармацевтической или дерматологической композиции и к ее применению в качестве лекарственного средства или медицинского устройства.

Данное изобретение также относится к косметической или дерматологической композиции, а также к набору для ухода, содержащему композицию по данному изобретению.

Данное изобретение также относится к антивозрастной косметической или дерматологической композиции, а также к набору для ухода, содержащему композицию по данному изобретению.

Данное изобретение также относится к косметической, дерматологически увлажняющей композиции, а также к набору для ухода, содержащему композицию по данному изобретению.

Данное изобретение также относится к офтальмологической композиции, в частности офтальмологической композиции, которая гидратирует роговицу, а также к набору для ухода, содержащему композицию по данному изобретению.

Данное изобретение также относится к косметической или дерматологической композиции против морщин, а также к набору для ухода, содержащему композицию по данному изобретению.

Данное изобретение также относится к косметической или дерматологической композиции для ее применения при лечении старения кожи, для улучшения внешнего вида кожи, а также к набору для ухода, содержащему композицию по данному изобретению.

Данное изобретение применяется, в частности в области косметологии, фармацевтики и ветеринарии.

Данное изобретение применяется, в частности в артикуляционной фармацевтике и

ветеринарии, в частности для улучшения и облегчения движения и восстановления двигательных функций.

Данное изобретение применяется, в частности в фармацевтике и ветеринарии в области подвижности позвонков, в частности для улучшения и облегчения движения и восстановления двигательных функций.

Данное изобретение применяется в области стоматологии, в частности для улучшения состояния десен и слизистых оболочек щек, при фиброзах, например, мышечных фиброзах, спайках, фиброзах пищеварительной системы, фиброзах, ассоциированных с хирургическим вмешательством, фиброзах сердца, фиброзах головного мозга, в качестве антиоксиданта, например, для лечения окислительного стресса.

В приведенном ниже описании ссылки в квадратных скобках [] относятся к перечню ссылок, приведенному в конце текста.

Предшествующий уровень техники

Кожа – это не только внешняя оболочка, но и самостоятельный орган, который играет важную роль не только в защите организма от внешних воздействий, но также в эстетическом и эмоциональном контексте. Кожа постоянно дышит, при этом она является чувствительной к внешним воздействиям и реагирует на наше общее состояние здоровья, а также на гормональный баланс.

Кожа человека состоит из двух компонентов: эпидермиса и дермы. Гиподерма или подкожная соединительная ткань, имея очень переменную толщину, часто функционально прикреплена к коже и по существу состоит из сильно васкуляризованных и иннервируемых жировых тканей, которые функционируют как разграничительный слой с залегающими ниже мышцами и сухожилиями. К коже относятся также потовые и сальные железы, придатки кожи, волосы и ногти.

Здоровая кожа - это хорошо увлажненная кожа. Такая кожа является мягкой, упругой, гладкой и эластичной. Дерма состоит из клеточной структуры, основная цель которой – обеспечить увлажнение нашей кожи. В эпидермисе, ламеллы клеток роговицы, защитные кератиновые соединения в форме «mille feuilles», функционируют как преграда для удержания воды и фильтрации ее испарения. Кожа приблизительно на 70% состоит из

воды, то есть 1/5 воды, содержащейся в нашем организме. Вода циркулирует от дермы по направлению к эпидермису. Ячеистая прослойка, состоящая из жирового материала на основе липидов и, в частности, керамидов, предотвращает испарение воды. Это то, что определяет естественный фактор увлажнения нашего эпидермиса. Нормальный уровень увлажнения хорошо увлажненной кожи составляет от 13% до 15%. Когда этот показатель снижается до 10%, кожа обезвоживается. Когда эпидермис не гидратирован должным образом из-за недостатка воды или незаменимых жирных кислот, кожа теряет свою эластичность и становится тусклой.

Первые видимые признаки возраста проявляются в текстуре, эластичности, цвете, прозрачности и появлении морщин.

В области эстетики лица, изменения кожи, связанные с возрастом и гормональной регуляцией, обычно определяют как атрофию, релаксацию и ожирение кожи. Атрофия сопровождается значительным истончением дермы и эпидермиса, что приводит к уменьшению количества слоев клеток эпидермиса и толщины соединительной ткани дермы, релаксации гиподермы и подкожных тканей (жиров, мышц), что приводит к избытку кожи и птозу. Релаксация происходит за счет видимой опущенности в области щек и подбородка, а также под веками; что касается утолщения, связанного с увеличением веса с возрастом, это наблюдается по отекам нижней части лица и шеи.

Эти связанные со временем признаки старения могут быть ускорены и усилены образом жизни, например, злоупотреблением табаком, алкоголем или пребыванием на солнце. Эти процессы также часто сопровождаются сухостью и покраснением кожи, ассоциированными с потерей эластичности, что приводит к изменению качества кожной ткани. Кожа образует складки под механическим давлением, и при этом требуется больше времени для восстановления и возврата в исходное состояние. Эти визуальные признаки представляют собой только внешнее отражение этих внутренних изменений, ассоциированных с возрастом организации кожи.

Уменьшение толщины эпидермиса с возрастом приводит к уменьшению размножения клеток основного слоя, уменьшению количества слоев эпидермальных клеток, изменению количественного, структурного, организационного и функционального внеклеточного матрикса в контексте как белков, так и гликозаминогликанов (GAG) и протеогликанов (PG), а также приводит к появлению морщин.

Среди них (GAG), гиалуроновая кислота (HA) играет центральную роль в поддержании гидратации на всех уровнях слоев кожи, и ее уменьшение коррелирует с появлением морщин и с гепарансульфатом (HS) в регулировании естественного равновесия тканевого гомеостаза, обеспечивая четырехкратную роль в качестве элемента стабилизации, защиты матричной архитектуры, сохранения и регулирования биодоступности факторов клеточной коммуникации в микросреде, как в эпидермисе, так и в дерме или гиподерме.

С целью уменьшения непривлекательных эффектов, связанных с изменениями и старением кожи, были предприняты многочисленные попытки предотвратить и задержать разложение, а также оптимизировать уровень различных элементов, таких как белок и GAG, присутствующих в коже. В частности, это может быть подход, заключающийся в попытках увеличить их синтез и замедлить их разложение путем введения продуктов, которые способны замещать эндогенные продукты, но являются более устойчивыми к разложению, или введение стимуляторов синтеза белков матрицы, таких как коллагены или эластин, которые также улучшают характеристики кожи на механическом и эстетическом уровне. Другая возможность заключается в применении поверхностно-активных веществ, которые также оказывают немедленное видимое воздействие на кожу, уменьшая линии и морщины и разглаживая кожу, но эти эффекты являются очень кратковременными и поверхностными.

В предшествующем уровне техники существует множество косметических композиций, активных ингредиентов для лечения старения кожи. Однако ни одна из этих композиций или ни один из этих активных ингредиентов не позволяет длительно воздействовать на признаки старения и/или не делает возможным естественное восстановление/улучшение структуры кожи.

Следовательно, в уровне техники существует реальная потребность в поиске соединения и/или композиции, которые позволяют эффективно лечить старение кожи и/или улучшать внешний вид кожи на длительный срок, и/или которые улучшают структуру кожи.

Существуют также многочисленные косметические композиции, активные ингредиенты для лечения старения кожи, эффект и/или польза от которых являются ограниченными по времени, в частности из-за их естественной скорости элиминации и/или ассоциации с окружающей средой, тем самым ограничивая продолжительность эффекта, связанного с

присутствием указанных композиций/активных ингредиентов в обрабатываемой области и/или на коже.

Следовательно, в уровне техники существует реальная потребность в поиске соединения и/или композиции, эффект и/или польза от которых являются более долгосрочными, в частности соединения и/или композиции, которые способны сделать возможным эффективное лечение старения кожи и/или улучшение внешнего вид кожи на длительный срок, и/или которые могут улучшать структуру кожи.

Кроме того, известные композиции и/или активные ингредиенты не позволяют эффективно восстанавливать и/или улучшать структуру кожи. В частности, известные композиции и/или активные ингредиенты не позволяют восстанавливать и/или улучшать структуру кожи, и/или эффективно предотвращать старение кожи.

Более того, для того, чтобы известные композиции и/или активные ингредиенты были относительно эффективными, требуется значительное количество нанесений, и/или длительная продолжительность лечения, и/или высокая частота нанесения, в частности на кожу. Значительное количество нанесений и/или значительная/большая продолжительность лечения могут привести к сенсibilизации кожи и вызвать возможные аллергические реакции.

Следовательно, в уровне техники существует реальная потребность в поиске соединения и/или композиции, которые позволяют эффективно лечить старение кожи и/или улучшать внешний вид кожи, что, в частности, позволяет выполнять ограниченное количество нанесений для достижения эффекта, в частности, против старения и/или улучшения внешнего вида кожи.

Более того, известные композиции и/или активные ингредиенты обычно обладают поверхностным действием, например, только временным, например, на несколько часов, что не позволяет получить длительный и/или структуральный эффект. Кроме того, известные композиции и/или активные ингредиенты не позволяют лечить и/или компенсировать механизмы и/или недостатки, возникающие в результате старения кожи.

Например, гиалуроновая кислота применяется в области косметологии в качестве увлажняющего соединения, а также в области медицины, например, для лечения сухости

влагалища или вульвы. Гиалуроновая кислота применяется, в частности путем инъекций, например, в область половых губ, для повторного наполнения и регидратации кожи и восстановления объема больших половых губ, что снова может защитить вульву и отверстие влагалища, а также предотвратить зуд, связанный с этой сухостью.

Гиалуроновая кислота также применяется в инъекциях для лечения сухих глаз, сухих волос и для регидратации волосяных фолликулов, например, в форме геля или микроинъекций, например, в мезотерапии отдельно или вместе с питательными или защитными кофакторами. Гиалуроновую кислоту также можно применять в инъекциях для улучшения половой жизни мужчин за счет увеличения их железы. Примеры применения и/или использования гиалуроновой кислоты приведены, в частности, в следующих документах: Modified hyaluronic acid based materials for biomedical applications. Tiwari S, Bahadur P. *Int J Biol Macromol*. 2019 Jan; 121:556- 571. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.049. Epub 2018 Oct 12. Review [1]; Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, Sohail M, Ramli NA, Thu HE, Hussain Z. *Int J Biol Macromol*. 2018 Dec; 120 (Pt B):1682-1695. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188 [2], и Reduction of postoperative adhesion development. Diamond MP. *Fertil Steril*. 2016 Oct; 106(5):994-997.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.029. Epub 2016 Sep 10. Review [3]. Однако, несмотря на то, что гиалуроновая кислота имеет ряд применений, она используется для инъекций, которые должен выполнять врач посредством точной медицинской процедуры, которую пациент не может проводить ежедневно.

Следовательно, в уровне техники существует реальная потребность в поиске соединения и/или композиции, которые позволяют эффективно лечить сухость тканей, в частности, кожных, в частности соединения и/или композиции для местного нанесения, например, путем простого нанесения на ткани, например, кожные.

Следовательно, в уровне техники существует реальная потребность в поиске соединения и/или композиции, которые позволяют эффективно лечить старение кожи и/или которые позволяют улучшить внешний вид кожи путем местного нанесения, например, простого нанесения на ткани, например, кожные.

Также известно, что со временем в тканях, в частности в коже, происходят медленные и

необратимые процессы, которые приводят к анатомическим, гистологическим и функциональным изменениям.

В предшествующем уровне техники существует множество косметических композиций, активных ингредиентов для лечения старения кожи. Однако ни одна из этих композиций или ни один из этих активных ингредиентов не позволяет действовать и/или оказывать значительное влияние на механизм (ы), вовлеченный в анатомические, гистологические и/или функциональные изменения тканей, в частности кожи.

Следовательно, в уровне техники существует реальная потребность в поиске соединения и/или композиции, которые позволяют действовать и/или оказывать значительное влияние на механизм (ы), вовлеченный в анатомические, гистологические и/или функциональные изменения тканей, в частности кожи.

В предшествующем уровне техники существуют соединения, которые применяются в терапевтической области и способны улучшать тканевую среду, например, биосовместимые полимеры, в частности RGTA, как известно специалисту в данной области техники, которые оказывают влияние на процесс восстановления и регенерации тканей, воздействуя на внеклеточный матрикс, в частности, с возможной защитой белковых элементов клеточного и тканевого микроокружения. Указанные агенты также известны своими успокаивающими, болеутоляющими и, возможно, противофиброзными свойствами (патентный документ US06689741, US2014301972A1 [4], Reversal of abnormal collagen production in Crohn's disease intestinal biopsies treated with regenerating agents. Alexakis C, Caruelle JP, Sezeur A, Cosnes J, Gendre JP, Mosnier H, Beaugier L, Gallot D, Malafosse M, Barritault D, Kern P. Gut. 2004 Jan; 53(1):85-90 [5]), антиоксидантными свойствами (Insights on a new path of pre-mitochondrial apoptosis regulation by a glycosaminoglycan mimetic. Yue XL, Lehri S, Li P, Barbier-Chassefière V, Petit E, Huang QF, Albanese P, Barritault D, Caruelle JP, Papy-Garcia D, Morin C. Cell Death Differ. 2009 May; 16(5):770-81. doi: 10.1038/cdd.2009.9 [6], Differential effect triggered by a heparan mimetic of the RGTA family preventing oral mucositis without tumor protection. Mangoni M, Yue X, Morin C, Violot D, Frascogna V, Tao Y, Opolon P, Castaing M, Auperin A, Biti G, Barritault D, Vozenin-Brotons MC, Deutsch E, Bourhis J. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jul 15; 74(4):1242-50. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.006 [7]), заживляющими свойствами (RGTA OTR4120, a heparan sulfate mimetic, is a possible long-term active agent to heal burned skin. Garcia-Filipe S, Barbier-Chassefière V, Alexakis C, Huet E, Ledoux D, Kerros ME, Petit E,

Barritault D, Caruelle JP, Kern P J Biomed Mater Res A. 2007 Jan ;80(1):75-8), и способностью к заживлению кожи, а также применением для лечения болевого синдрома (патентный документ EP1677807 [9]).

Эти активности могут быть, в частности, обусловлены способностью этих соединений ингибировать определенные гликаназы, например, гепараназу, гепаритиназы, хондроитиназы и гиалуронидазы (гепариноподобные синтетические полимеры, называемые RGTA, имитирующие биологические эффекты гепарина *in vitro*. Rouet V, Meddahi-Pellé A, Miao HQ, Vlodavsky I, Caruelle JP, Barritault D. J Biomed Mater Res A. 2006 Sep 15; 78(4):792-7 [10], EP1677807 [9], патентный документ US06689741, US2014301972A1 [4]), относительно ингибирования эластазы (защита FGF и ингибирование эластазы нейтрофилов человека производными декстрана карбоксиметилбензиламида сульфоната. Meddahi A, Lemdjabar H, Caruelle JP, Barritault D, Hornebeck W. Int J Biol Macromol. 1996 Feb; 18 (1-2):141-5 [11], относительно коллагеназ, плазмина (Human plasmin enzymatic activity is inhibited by chemically modified dextrans. Ledoux D, Papy-Garcia D, Escartin Q, Sagot MA, Cao Y, Barritault D, Courtois J, Hornebeck W, Caruelle JP. J Biol Chem. 2000 Sep 22; 275(38):29383-90 [12]) и активатора плазминогена или кальпаина (Heparan sulfate mimetics modulate calpain activity during rat Soleus muscle regeneration. Zimowska M, Szczepankowska D, Streminska W, Papy D, Tournaire MC, Gautron J, Barritault D, Moraczewski J, Martelly I. J Cell Physiol. 2001 Aug; 188(2):178-87 [13]), относительно защиты в области сайтов, с которыми они связываются (сайты, описанные в литературе как сайты связывания для сульфатов гепарина или «сайты связывания гепаран/гепарин») матричных белков (факторы роста и клеточной коммуникации, то есть VEGF и TGFβ (RGTA® or ReGeneraTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. Barritault D, Gilbert-Sirieix M, Rice KL, Siñeriz F, Papy-Garcia D, Baudouin C, Desgranges P, Zakine G, Saffar JL, van Neck J. Glycoconj J. 2017 Jun; 34(3):325-338. doi: 10.1007/s10719-016-9744-5 [14]).

Однако RGTA применяются, в частности, во время лечения обширных поражений и, как правило, остаются дорогостоящими соединениями, которые нельзя применять обычным образом, в частности, в косметологии.

Следовательно, существует реальная потребность в поиске нового соединения, новой композиции или лечения, позволяющих лечить старение тканей, в частности кожи, и/или

повышения эффективности лечения известными композициями при одновременном снижении их стоимости.

Следовательно, в уровне техники существует реальная потребность в поиске соединения и/или композиции, которые позволяют действовать и/или оказывать значительное влияние на механизм (ы), вовлеченный в анатомические, гистологические и/или функциональные изменения тканей, в частности кожи, ассоциированы со старением, но при этом будут иметь меньшую стоимость.

Описание изобретения

Данное изобретение конкретно направлено на удовлетворение этих потребностей путем предоставления фармацевтической композиции, предпочтительно косметической или дерматологической композиции, содержащей:

- биосовместимый полимер общей формулы (I) ниже



где:

A представляет собой мономер,

X представляет собой $-R_1COOR_2$ или $-R_9(C=O)R_{10}$ группу,

Y представляет собой O- или N-сульфонатную группу, отвечающую одной из следующих формул:



где:

R_1 , R_3 , R_5 и R_9 независимо представляют собой алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, которая необязательно содержит один или большее количество ароматических циклов, за исключением бензиламина и бензиламинсульфоната, R_2 , R_4 , R_6 и R_8 независимо представляют собой атом водорода или катион,

R_7 и R_{10} независимо представляют собой связь, алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную,

“a” представляет собой количество мономеров,

“x” представляет собой скорость замещения мономеров A группами X,

“y” представляет собой скорость замещения мономеров A группами Y, и

- гиалуроновая кислота.

Автором неожиданно было определено преимущество данного изобретения, состоящее в том, что ассоциация биосовместимых полимеров общей формулы (I), как определено выше, также называемых в данном документе как RGTА, и гиалуроновой кислоты позволяет лечить и/или предотвращать старение биологических тканей синергетическим образом.

В частности, автор продемонстрировал, что преимущество данного изобретения, состоит в том, что композиция по данному изобретению позволяет предотвращать, уменьшать, устранять или ограничивать влияние возраста на внешний вид кожи, независимо от того, является ли старение хронобиологическим или ускоренным, например, из-за внешних агрессивных факторов, например, из-за излучения, например УФА, УФА и/или ионизирующих лучей.

Автор также неожиданно определил, что достигнутые эффекты являются видимыми и продолжительными. В частности, автор продемонстрировал, что композиция в соответствии с данным изобретением обеспечивает преимущество, состоящее в видимом и продолжительном уменьшение признаков и маркеров старения, например, сокращение линий и морщин, что позволяет улучшить внешний вид кожи, которая может выгодно выглядеть более молодой или более красивой, например, более яркой, эластичной, гладкой, а также более упругой.

В частности, автор продемонстрировал, что композиция в соответствии с данным изобретением обеспечивает преимущество, состоящее в возможности защищать ткани, например, кожу и/или слизистые оболочки, от внешних воздействий, например, от воздействия излучения, например УФА, УФА, и/или ионизирующих лучей, холода и т. д. В частности, автор продемонстрировал, что композиция в соответствии с данным изобретением обеспечивает преимущество, состоящее в возможности предотвращать и/или защищать ткани, например, кожу и/или слизистые оболочки, от сухости. Например, автор продемонстрировал, что композиция в соответствии с данным изобретением обеспечивает преимущество, состоящее в синергетическом проявлении эффектов защиты и/или гидратации слизистых оболочек, а также обеспечивает преимущество, состоящее в возможности уменьшения эффектов, ассоциированных с сухостью тканей.

Автор также продемонстрировал, что композиция в соответствии с данным изобретением

обеспечивает преимущество, состоящее в возможности, в частности за счет улучшения свойств тканей, например, гидратации, эластичности и т.д., облегчить суставную и сухожильную подвижность, улучшить межпозвоночную подвижность, в частности за счет улучшения свойств межпозвоночных дисков и, в целом содействия функциональному восстановлению тканей.

Кроме того, автор также продемонстрировал, что комбинация биосовместимых полимеров общей формулы (I) с гиалуроновой кислотой в соответствии с данным изобретением может использоваться/применяться в любых биологических тканях, например, посредством местного нанесения, например, посредством нанесения на кожу, и/или посредством нанесения на поверхность биологических тканей. Кроме того, автор продемонстрировал, что комбинация биосовместимых полимеров общей формулы (I) с гиалуроновой кислотой в соответствии с данным изобретением также может использоваться/применяться посредством инъекции.

Автор изобретения также удивительным образом и неожиданно определил, что комбинация биосовместимых полимеров общей формулы (I) с гиалуроновой кислотой в соответствии с данным изобретением проявляет сильный синергический эффект, наблюдаемый при функциональном восстановлении тканей и их излечения от рубцов.

Кроме того, автор изобретения также удивительным образом и неожиданно определил, что комбинация биосовместимых полимеров общей формулы (I) с гиалуроновой кислотой в соответствии с данным изобретением имеет синергетический эффект при лечении рубцов, например, при лечении рубцов, а также при эстетическом лечении рубцов.

Более того, автор неожиданно определил, что комбинация биосовместимых полимеров общей формулы (I) с гиалуроновой кислотой в соответствии с данным изобретением имеет длительный эффект с течением времени и, в частности, позволяет продлить продолжительность действия комбинации, в том числе и за счет замедления элиминации и, кроме того, обеспечивает преимущество, состоящее в возможности восстановления синтеза и/или продуцирования биологических элементов, например, белков, составляющих внеклеточный матрикс, продуцирование которых снижается и/или изменяется с возрастом, например, в биологических тканях.

В данном документе термин «ткань» означает любую биологическую ткань млекопитающего, которая известна специалисту в данной области техники. Это может быть, например, соединительная ткань, мышечная ткань, нервная ткань, костная ткань, хрящевая ткань и/или эпителиальная ткань. Это может быть, например, любая биологическая ткань любого органа или органеллы млекопитающего, известная специалисту в данной области техники. Это может быть, например, ткань пищеварительного тракта, ткань желудочно-кишечного тракта, ткань пищеварительной системы и ткань выделительной системы, половых путей, репродуктивной системы, зрительной обонятельной или слуховой системы, сенсорной системы, системы кровообращения и/или сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, мышечной системы, опорно-двигательной системы. Это может быть, например, ткань желудка, буккальная ткань, роговица, ткань барабанной перепонки, кохлеарная ткань, ткань кожи, костная ткань, хрящевая ткань, сухожильная ткань, нервная ткань, костный мозг, нервное волокно, сетчатка, артерии и/или вены и/или сосуды, ткань почечной или мочевой системы, пищеварительной системы, и/или любая биологическая ткань, которая позволяет проходить биологическим жидкостям, например, любая биологическая ткань, позволяющая проходить биологическим жидкостям, которая известна специалисту в данной области техники, например, шлеммов канал или лимфатическая система.

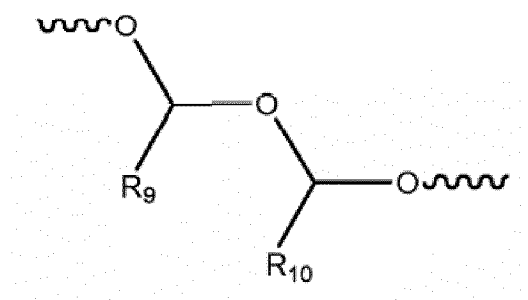
В данном документе термин «рубцевание» означает любую реакцию ткани на агрессию любого типа, продолжительности или интенсивности, которая приводит к воспалению и образованию рубцовой ткани, которая не является идентичной исходной ткани. Это может быть, например, любое образование рубцовой ткани, не идентичное исходной ткани, известное специалисту в данной области техники. Это может быть, например, рубцовая ткань, не идентичная исходной ткани, в которой формируются характерные признаки и/или фиброз, например, имеющая характеристики и свойства, которые отличаются от исходной ткани с точки зрения формы, эластичности, адгезии и/или толщины.

В данном документе термин «мономер» относится, например, к мономеру, выбранному из группы, включающей сахара, сложные эфиры, спирты, аминокислоты или нуклеотиды.

В данном документе мономеры А, составляющие основные элементы полимеров формулы I, могут быть одинаковыми или разными.

В данном документе мономеры А могут независимо быть мономерами следующей

формулы:



где R_9 и R_{10} независимо представляют собой атом кислорода, алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, гетероарильную группу, независимо содержащую один или большее количество атомов кислорода и/или азота, альдегидную группу, группу карбоновой кислоты, диол, замещенный диол, группу формулы $-R_{11}-(X)_n-R_{12}$, где R_{11} представляет собой алифатическую углеродную цепь от C_1 до C_4 , необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, X представляет собой гетероатом, выбранный из кислорода и азота, n представляет собой целое число от 1 до 4, и R_{12} представляет собой атом водорода, алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, гетероарильную группу, независимо содержащую один или большее количество атомов кислорода и/или азота, альдегидную группу, группу карбоновой кислоты, диол, замещенный диол.

В данном документе ассоциация мономеров может сделать возможным образование основной цепи полимера, например, основной цепи полимера типа сложного полиэфира, полиспирта или полисахарида, типа нуклеиновой кислоты или белка.

В данном документе сложные полиэфиры могут, например, представлять собой сополимеры биосинтеза или химического синтеза, например, алифатические сложные полиэфиры или сложные полиэфиры природного происхождения, например, полигидроксиалканоаты.

В данном документе полисахариды и их производные могут быть бактериального, животного, грибкового и/или растительного происхождения. Они могут, например, представлять собой одноцепочечные полисахариды, например, полиглюкозы, например, декстран, целлюлозу, бета-глюкан, или другие мономеры, содержащие более сложные

звенья, например, ксантаны, например, глюкозу, маннозу и глюкуроновую кислоту, или в действительности глюкуронаны и глюкоглюкуронан.

В данном документе полисахариды растительного происхождения могут быть одноцепочечными, например, целлюлоза (глюкоза), пектины (галактуриновая кислота), функаны, крахмал или более сложные, такие как альгинаты (галуриновая и маннуриновая кислоты).

В данном документе полисахариды грибкового происхождения могут быть, например, стероглюканами.

В данном документе полисахариды животного происхождения могут быть, например, хитинами или хитозаном (глюкозамином).

В данном документе мономеры А, составляющие основные элементы полимеров формулы I, могут быть идентичными, обеспечивая при этом преимущество.

В данном документе мономеры А, составляющие основные элементы полимеров формулы I, могут быть глюкозой, обеспечивая при этом преимущество.

Количество мономеров А, определенное в формуле (I) как «а», может быть таким, что масса указанных полимеров формулы (I) составляет приблизительно от 2000 до 6000 дальтон, например, соответствует по меньшей мере 10 мономерам глюкозы. Например, масса указанных полимеров формулы (I) может составлять приблизительно от 3000 до 6000 дальтон, например, что соответствует от 12 до 20 мономеров глюкозы.

Количество мономеров А, определенное в формуле (I) как «а», также может быть таким, что масса указанных полимеров формулы (I) составляет менее чем приблизительно 2500000 дальтон (что соответствует 7000 мономеров глюкозы). Преимуществом является то, что масса указанных полимеров формулы (I) может составлять от 3000 до 250000 дальтон, например, от 3000 до 6000 дальтон, или, например, от 20000 до 250000 дальтон, или, например, от 75000 до 150000 дальтон.

В данном документе в группе $-R_1COOR_2$, представляющей X, R_1 может быть $C_1 - C_6$ алкилом, например, метилом, этилом, бутилом, пропилом, пентилом, предпочтительно

метильной группой, и R_2 может быть связью, $C_1 - C_6$ алкилом, например, метилом, этилом, бутилом, пропилом, пентилом, группой $R_{21}R_{22}$, в которой R_{21} представляет собой анион, а R_{22} представляет собой катион, выбранный из группы щелочных металлов.

Группа X предпочтительно представляет собой группу формулы $-R_1COOR_2$, где R_1 представляет собой $-CH_2-$ метильную группу, а R_2 представляет собой группу $R_{21}R_{22}$, где R_{21} представляет собой анион, а R_{22} представляет собой катион, выбранный из группы щелочных металлов, при этом предпочтительно, если группа X представляет собой группу формулы $-CH_2-COO$ или карбоксиметил.

В данном документе в группе $-R_9(C=O)R_{10}$, представляющей X, R_1 может быть $C_1 - C_6$ алкилом, например, метилом, этилом, бутилом, пропилом, пентилом, предпочтительно метильной группой, и R_{10} может быть связью, $C_1 - C_6$ алкилом, например, метилом, этилом, бутилом, пропилом, пентилом, гексилом.

Степень замещения всех мономеров A группами X, определенными в общей формуле (I) буквой «x», может составлять от 10 до 150%, от 40 до 80% и предпочтительно порядка 50% или 60%.

В данном документе, в группе, соответствующей одной из следующих формул $-R_3OSO_3R_4$, $-R_5NSO_3R_6$, $-R_7SO_3R_8$ и представляющей Y, R_3 может быть связью, $C_1 - C_6$ алкилом, например, метилом, этилом, бутилом, пропилом, пентилом, предпочтительно метильной группой, R_5 может быть связью, $C_1 - C_6$ алкилом, например, метилом, этилом, бутилом, пропилом, пентилом, предпочтительно метильной группой, R_7 может быть связью, $C_1 - C_6$ алкилом, например, метилом, этилом, бутилом, пропилом, пентилом, предпочтительно метильной группой, R_4 , R_6 и R_8 могут независимо быть атомом водорода или катионом M^+ , например, M^+ может быть щелочным металлом.

Группа Y предпочтительно представляет собой группу формулы $-R_7SO_3R_8$, где R_7 представляет собой связь, а R_8 представляет собой щелочной металл, выбранный из группы, включающей литий, натрий, калий, рубидий и цезий. Группа Y предпочтительно представляет собой группу $-SO_3^-$, $-SO_3^-$, Na^+ .

Степень замещения всех мономеров A группами Y, определенными в общей формуле (I) буквой «y», может составлять от 10 до 170%, от 30 до 150%, от 55 до 160%, от 55 до 85%,

от 120 до 160% и предпочтительно порядка 70, 140 или 150%.

В данном документе, в приведенном выше определении степеней замещения, степень замещения «х», равная 100%, означает, что каждый мономер А полимера по данному изобретению статистически содержит одну группу Х. Таким же образом, степень замещения «у», равная 100%, означает, что каждый мономер полимера по изобретению статистически содержит одну группу Y. Степень замещения выше 100% указывает на то, что каждый мономер статистически несет более одной группы рассматриваемого типа; наоборот, степень замещения менее 100% указывает на то, что каждый мономер статистически несет менее одной группы рассматриваемого типа.

Полимеры также могут содержать химически функциональные группы, обозначенные Z, которые отличаются от X и Y.

В данном документе группы Z могут быть идентичными или разными и могут быть независимо выбраны из группы, включающей аминокислоты, жирные кислоты, жирные спирты, церамиды или их производные или могут относиться к нуклеотидным последовательностям.

Группы Z могут также представлять одинаковые или разные активные агенты. Это могут быть, например, терапевтические средства, диагностические средства, противовоспалительное, противомикробное средство, антибиотик, фактор роста, фермент, антиоксидантное соединение, полифенолы, дубильные вещества, антоцианы, ликопены, терпеноиды и ресвератрол.

В данном документе группа Z может представлять собой насыщенную или ненасыщенную жирную кислоту, обеспечивая при этом преимущество. Это может быть, например, жирная кислота, выбранная из группы, включающей уксусную кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, арахидиновую кислоту, бегеновую кислоту, лигноцериновую кислоту, церотовую кислоту, миристолеиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, сапиеновую кислоту, олеиновую кислоту, элаидиновую кислоту, трансвакценовую кислоту, линолевую кислоту, линолелаидиновую кислоту, α -линолевую кислоту, γ -линолевую кислоту, дигомо- γ -линолевую кислоту, арахидоновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, клупанодоновую кислоту или докозагексаеновую

кислоту. Жирная кислота предпочтительно представляет собой уксусную кислоту.

В данном документе группа Z может, обеспечивая при этом преимущество, представлять собой аминокислоту ряда L или D, выбранную из группы, включающей аланин, аспарагин, ароматическую цепь, например тирозин, фенилаланин, триптофан, тироксин или гистидин. Аминокислота предпочтительно представляет собой фенилаланин.

В данном документе группа Z может представлять собой антиоксидант, например, витамин A, C, E, B9, B6, глутатион, селен, полифенолы, например, катехины, например, зеленый чай, флавоноиды, дубильные вещества, антоцианы, например, красные фрукты, ликопены, терпеноиды и ресвератрол.

В данном документе группа Z может представлять собой антивозрастные соединения, например, ретиноиды.

Группы Z могут придавать полимерам дополнительные биологические или физико-химические свойства, обеспечивая при этом преимущество. Например, группы Z могут увеличивать растворимость или липофильность указанного полимера, что позволяет, например, улучшить диффузию или проникновение в ткань.

Группы Z могут придавать полимерам дополнительные биологические или физико-химические свойства, обеспечивая при этом преимущество. Таким образом, полимеры по данному изобретению, например, когда группа Z выбрана из антиоксидантного соединения, антивозрастного соединения, полимеры по данному изобретению могут успешно переносить указанные соединения и, таким образом, обеспечивать дополнительный и/или вспомогательный биологический эффект.

Полимеры, в которых присутствует Z, соответствуют следующей формуле II:



где A, X, Y, a, x, y имеют значения, указанные выше, а z представляет собой степень замещения группами Z.

В данном документе степень замещения группами Z, представленными буквой «z», может составлять от 1 до 50%, от 10 до 25%, предпочтительно 15, 20 или 25%.

Группы X, Y и Z могут быть независимо связаны с мономером A и/или независимо связаны друг с другом. Когда по меньшей мере одна из групп X, Y и Z независимо связана с группой X, Y и Z, которая отличается от первой, одна из указанных групп X, Y или Z связана с мономером A.

Таким образом, группы Z могут быть связаны ковалентно непосредственно с мономерами A или связаны ковалентно с группами X и/или Y.

В данном документе группы Z также могут быть сопряжены с полимерами формулы $AaXxYy$ связями, отличными от ковалентных, например, ионными связями, например, посредством ионных взаимодействий, гидрофильных связей или гидрофобных связей. Таким образом, полимеры по данному изобретению могут образовывать систему векторизации Z.

В данном документе полимер может, например, быть RGTA, выбранным из группы, включающей соединения OTR4120, OTR41201, OTR41202, OTR41203, OTR41205, OTR41210, OTR41301, OTR41302, OTR41303, OTR41305, OTR 41310, OTR3131.

В данном документе полимер может, например, быть RGTA, выбранным из группы, включающей соединения OTR41201, OTR41202, OTR41203, OTR41205, OTR41210, OTR4120, OTR4122, OTR4125, OTR41301, OTR41302, OTR41303, OTR41305, OTR413110, OTR1341310, OTR153, OTR413110, OTR4131, имеющие функции, указанные в Таблице 1 ниже.

Полимер	A: глюкоза		X -CH ₂ COO	Y -SO ₃ ⁻	Z -OCCH ₃	Z фенилаланин
Название RGTA	Исходный полимер декстрана (молекулярная масса в дальтонах)	Средняя молекулярная масса +/-15%	% замещения CM/глюкоза	% замещения SO ₄ /глюкоза	% замещения OCCH ₃ /глюкоза	
CMDS OTR41201	1500	3000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41202	3000	6000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41203	5000	10 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41205	10 000	20 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41210	20 000	40 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR4120	40 000	80 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR4122	110 000	220 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR4125	250 000	500 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41301	1500	3000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS OTR41302	3000	6000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS OTR41303	5000	10 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS OTR41305	10 000	20 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS OTR41310	20 000	40 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS OTR4131	40 000	80 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS OTR4132	110 000	220 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS	250 000	500 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	

OTR4135						
CMDS OTR415		5000	60+/-20	70+/-15	-	15+/-5

Таблица 1: Полимеры семейств Aa Xx Yy и Aa Xx Yy Zz, где A представляет собой глюкозу (молекулярная масса 180 D), X представляет собой карбоксиметил (молекулярная масса 58 D) Y: SO₃⁻ (молекулярная масса 80 D), а Z представляет собой ацетат (молекулярная масса 43 D) или фенилаланин (молекулярная масса 165 D).

В данном документе композиция может иметь концентрацию от 0,1 до 100 мкг/мл по массе биосовместимого полимера по отношению к объему композиции. Например, композиция может иметь предпочтительную концентрацию от 1 до 10 мкг/мл по массе биосовместимого полимера по отношению к общему объему композиции.

В данном документе композиция может быть составлена и/или адаптирована в соответствии с ее введением. Например, для местного применения композиция может содержать от 0,1 до 100 мкг/мл по массе биосовместимого полимера по отношению к общему объему композиции.

Например, для парентерального введения композицию можно вводить для доставки дозы биосовместимого полимера от 0,1 до 5 мг на килограмм веса тела.

Молекулярная масса биосовместимых полимеров, присутствующих в композиции, может быть выбрана, обеспечивая тем самым преимущество, в зависимости от пути введения композиции и от мишени, например, эпидермиса, дермы, слизистых оболочек, роговицы, барабанной перепонки, органов, внутрисуставной жидкости, внутриглазной жидкости.

Например, для местного или перорального введения молекулярная масса может составлять от 3000 до 6000 дальтон, чтобы способствовать прохождению через базальные мембраны. Например, для введения посредством внутрикожной, подкожной или интратекальной инъекции или инъекции в мышцы или органы или во внутрисуставные пространства молекулярная масса может составлять от 6 000 до 2 500 000 дальтон, предпочтительно от 20 000 до 250 000 дальтон, и, например, от 75 000 до 150 000 дальтон.

Преимущество обеспечивается в случаях, когда молекулярная масса биосовместимого

полимера составляет от 3000 до 6000 дальтон, при местном применении, например, на эпителии, например, на слизистых оболочках или коже, при этом может обеспечиваться преимущество, состоящее в возможности прохождения через базальную пластинку, что успешно позволяет оптимизировать введение и может способствовать эффекту на большем расстоянии.

Преимущество обеспечивается в случаях, когда молекулярная масса молекулярная масса биосовместимого полимера составляет от 3 000 до 2 500 000 дальтон, при этом может обеспечиваться преимущество, состоящее в возможности улучшения доступности и продолжительности жизни независимо от местоположения ткани.

В данном документе «гиалуроновая кислота» означает любую гиалуроновую кислоту, известную специалисту в данной области техники, например, несulfатированный линейный гликозаминогликан, состоящий из повторяющихся единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина. Это может быть, например, гиалуроновая кислота (НА) в ее кислотной форме или в форме соли (гиалуронат), сшитая гиалуроновая кислота. НА представляет собой несulfатированный линейный гликозаминогликан, состоящий из повторяющихся единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина (Tammi R., Agren UM., Tuhkanen AL., Tammi M. Hyaluronan metabolism in skin. Progress in Histochemistry & Cytochemistry. 29(2):1-81, 1994 [15]). Это может быть, например, гиалуроновая кислота, имеющая фракции средней молекулярной массы от 5 000 до 3 000 000 дальтон, предпочтительно от 50 000 до 2 000 000 дальтон. В данном документе гиалуроновая кислота может быть получена любым способом, известным специалисту в данной области техники. Это могут быть, например, способы, описанные в обзоре Hyaluronan fragments: an information-rich system (R. Stern et al., European Journal of Cell Biology 58 (2006) 699-715 [16]). Это также может быть природная или модифицированная гиалуроновая кислота, которая имеется в продаже, независимо от ее обозначений и/или молекулярной массы, например, коммерческая гиалуроновая кислота, выбранная из Hyactive CPN; Cristalhyal; Nutra HA; Oligo HA; D Factor; Hyaluderm; juvelift; Restylane; Revitacare, и этот перечень не является исчерпывающим. Это также может быть гиалуроновая кислота, доступная на рынке от компании Contipro (<https://www.contipro.com/portfolio/manufacturer-of-anti-ageing-cosmetic-raw-materials/HyActive>) и/или Givaudan (<https://www.givaudan.com/fragrances/active-beauty/products/cristalhyal%C2%AE-range>).

В данном документе указанная композиция может иметь концентрацию от 0,1 до 5 мас.% гиалуроновой кислоты по отношению к общей массе композиции. Например, указанная композиция может иметь концентрацию от 0,5 мас.% до 2,5 мас.% гиалуроновой кислоты по отношению к общей массе композиции.

В документе указанная композиция может быть составлена и/или адаптирована в соответствии с ее введением. Например, для местного применения указанная композиция может содержать от 0,5 мас.% до 2,5 мас.% гиалуроновой кислоты по отношению к общей массе композиции.

Например, для парентерального введения, например, внутрисуставного введения, например, в синовиальную жидкость коленного сустава или в синовиальную жидкость трапециевидно-пястного сустава или пястно-фалангового сустава, например, при ризартрозе, или, например, для внутрисухожильного введения, например, при тендините, указанную композицию можно вводить для доставки дозы от 1 мг до 20 мг гиалуроновой кислоты на мл композиции. Например, для парентерального введения указанная композиция может иметь концентрацию гиалуроновой кислоты от 0,1 до 20 мг/мл.

Молекулярная масса биосовместимых полимеров, присутствующих в указанной композиции, может быть выбрана в зависимости от пути введения композиции, обеспечивая при этом преимущество.

В данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает любую форму фармацевтической композиции, которая известна специалисту в данной области техники. В данном документе указанная фармацевтическая композиция может, например, представлять собой композицию для местного применения, раствор для инъекций, например, для местной или системной инъекции, например, в физиологической сыворотке, вводимую в растворе глюкозы, в присутствии вспомогательных веществ, например декстранов, например, в концентрациях, известных специалисту в данной области техники, например, от микрограмма до нескольких миллиграммов на мл.

Указанная фармацевтическая композиция может, например, быть лекарственным средством, предназначенным для перорального введения, выбранным из группы, включающей жидкий состав, пероральную шипучую дозовую форму, пероральный порошок, систему из множества частиц и диспергируемую во рту галеновую форму.

Например, когда указанная фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения, она может быть в форме жидкого состава, выбранного из группы, включающей раствор, сироп, суспензию и эмульсию. Когда указанная фармацевтическая композиция представляет собой пероральную шипучую дозовую форму, она может быть в форме, выбранной из группы, включающей таблетки, гранулы, порошки. Когда указанная фармацевтическая композиция представляет собой форму перорального порошка или системы из множества частиц, она может быть в форме, выбранной из группы, включающей шарики, гранулы, мини-таблетки и микрогранулы. Когда указанная фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую во рту дозовую форму, она может быть в форме, выбранной из группы, включающей таблетки, диспергируемые во рту, лиофилизированные капсулы, тонкие пленки, жевательную таблетку, таблетку, капсулу или медицинскую жевательную резинку.

В соответствии с данным изобретением указанная фармацевтическая композиция может представлять собой фармацевтическую композицию для перорального введения, например, через рот и/или сублингвально, например, выбранную из группы, включающей буккальные или сублингвальные таблетки, зубные пасты, адгезивные повязки для зубов и щек, пастилки, капли, раствор для распыления.

В соответствии с данным изобретением указанная фармацевтическая композиция может представлять собой фармацевтическую композицию для введения в мочевого пузыря. Когда указанная фармацевтическая композиция является пригодной для введения в мочевого пузыря, она может достигать эпителия мочевого пузыря после введения, обеспечивая при этом преимущество.

В соответствии с данным изобретением указанная фармацевтическая композиция может быть дерматологической или косметической композицией, например, для местного введения и/или нанесения.

Дерматологическая или косметическая композиция в соответствии с данным изобретением может содержать одну или большее количество дерматологически и/или косметически приемлемых подложек. В данном документе термин «дерматологически и/или косметически приемлемая подложка» означает любую косметическую подложку, известную специалисту в данной области техники; это может быть, например, любая

косметическая подложка, которая может быть указана в словаре INCI (Международная номенклатура косметических ингредиентов), опубликованном PCPC (Совет по средствам личного ухода и гигиены, Personal Care Products Council).

Дерматологическая или косметическая композиция в соответствии с данным изобретением может содержать один или большее количество адъювантов, известных специалисту в данной области техники. Это может быть, например, один или большее количество адъювантов, выбранных из агентов типа сложного эфира, гидратирующих агентов, смягчающих агентов, минеральных загустителей, органических загустителей, ассоциативных или иных, водорастворимых и жирорастворимых органических солнечных фильтров, минеральных солнечных фильтров, соединений кремния, ароматизаторов, консервантов, керамидов и псевдокерамидов, витаминов и провитаминов, белков, связывающих агентов, подщелачивающих агентов, подкисляющих агентов, восстановителей, окислителей, минеральных наполнителей, красителей или любого другого адъюванта, которые могут быть указаны в словаре INCI (Международная номенклатура косметических ингредиентов), опубликованном PCPC (Совет по средствам личного ухода и гигиены, Personal Care Products Council).

В соответствии с данным изобретением указанная косметическая композиция может находиться, например, в любой форме, известной специалисту в данной области техники. Это может быть, например, эмульсия типа масло в воде, эмульсия вода в масле, эмульсия вода в силиконе, множественная эмульсия, микроэмульсия, наноэмульсия, твердая эмульсия, водная или гидроэмульсия. спиртовой гель, крем, гель, молоко, лосьон, крем, масло, бальзам, мазь, маска, порошок, пропитанный носитель, например, трансдермальный пластырь, пропитанная повязка, водный лосьон, спрей, водно-спиртовой раствор и/или воск, шампунь, кондиционер, маска для волос, сыворотка или лосьон. Косметическая композиция в соответствии с данным изобретением предпочтительно может быть в форме, выбранной из крема, геля, мази или масла.

Косметическая или дерматологическая композиция по данному изобретению может быть получена любым пригодным для этого способом, известным специалисту в данной области техники, для приготовления косметической и/или дерматологической композиции.

В соответствии с данным изобретением указанная фармацевтическая композиция может

представлять собой фармацевтическую композицию для респираторного или назального введения, например, в форме аэрозоля.

В соответствии с данным изобретением указанная фармацевтическая композиция может быть композицией для назального или респираторно-назального, или респираторного введения, например, может быть выбранной из группы, включающей назальные капли, назальный спрей, назальный порошок, аэрозоли, например, назальные аэрозоли и/или спрей со сжатым газом, или небулайзеры.

Когда указанная фармацевтическая композиция является пригодной для введения через нос или через дыхательные пути, она предпочтительно может быть для бронхолегочного введения, обеспечивая тем самым преимущество.

В соответствии с данным изобретением указанная фармацевтическая композиция по данному изобретению может представлять собой композицию для парентерального введения, например, для подкожного, внутримышечного, внутривенного и интратекального введения.

В соответствии с данным изобретением указанная композиция может быть композицией для глазного введения, например, выбранной из группы, включающей капли, гель, крем. Это может быть, например, промывание глаз, например, для лечения патологий роговицы, путем нанесения композиции на поверхность глаза, путем транскорнеальной инъекции, например, при лечении патологии десцеметовой мембраны или, в действительности, для лечения глаукомы с целью уменьшения фиброза шлеммова канала путем инъекции, например, во внутриглазную жидкость или стекловидное тело, путем местного нанесения, например, на роговицу.

Преимущество обеспечивается в случаях, когда композиция применяется для местного нанесения на роговицу, при этом ее можно с успехом применять в трансроговичной области, кроме того, обеспечивается преимущество, если композиция содержит полимеры с низкой молекулярной массой, например, от 2000 до 6000 дальтон.

Композиция по данному изобретению может также включать по меньшей мере один другой активный ингредиент, в частности другой терапевтически активный ингредиент, например, для одновременного или раздельного применения, или для применения с

распределением по времени, в зависимости от применяемого галенового состава.

Указанный другой ингредиент может, например, быть активным ингредиентом, применяемым, например, при лечении оппортунистических инфекций, или витамином, или анальгетиком и т. д.

В данном документе введение биосовместимого полимера и гиалуроновой кислоты может быть одновременным, последовательным или сопутствующим.

В соответствии с данным изобретением по меньшей мере одно из введений можно осуществлять местно, перорально, через дыхательные пути или путем инъекции. Эти два введения можно выполнять одинаково или по-разному. Например, введение биосовместимого полимера и гиалуроновой кислоты можно осуществлять путем местного нанесения. Введение также может зависеть от области и/или биологической ткани, подлежащей лечению.

В соответствии с данным изобретением указанная композиция может, например, быть введена только один раз.

В соответствии с данным изобретением указанную композицию дополнительно можно вводить, например, ежедневно, через день, еженедельно или реже. Например, это может быть введение один раз в день, два раза в день или реже, например, один раз в два дня или один раз в неделю.

В соответствии с данным изобретением и способом введения указанная композиция может представлять собой, например, крем, вводимый ежедневно, через день, еженедельно или реже. Например, это может быть введение один раз в день, два раза в день или реже.

В соответствии с данным изобретением указанную композицию можно, например, вводить в течение периода от 1 дня до 3 месяцев, например, в течение 2 месяцев. Например, указанную композицию можно вводить в течение 3 или 6 месяцев, например, с ежедневной частотой введения.

Например, когда композиция находится в форме для инъекций, указанную композицию можно вводить с частотой введения каждые 3 или 6 месяцев или реже.

Автор изобретения неожиданно определил, что комбинация биосовместимого полимера формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и натуральной или модифицированной гиалуроновой кислоты выгодно и неожиданно позволяет достичь синергического эффекта при лечении. В частности, автор изобретения продемонстрировал, что достигнутый эффект представляет собой как синергию, выходящую за пределы индивидуальных эффектов каждого из соединений, так и увеличение продолжительности этих эффектов, тем самым обеспечивая преимущество.

Кроме того, автор изобретения неожиданно определил, что увеличение продолжительности эффектов может быть увеличено еще больше, например, путем осуществления множества введений, например, с помощью идентичных или разных путей введения и/или конкретной дозировки введения. Например, введение композиции в соответствии с данным изобретением путем инъекции, например, подкожной, внутримышечной инъекции, может сопровождаться нанесением композиции в соответствии с данным изобретением на кожу, например, местным нанесением.

В данном документе композицию в соответствии с данным изобретением можно вводить разными путями одновременно, последовательно или параллельно.

В соответствии с данным изобретением по меньшей мере одно из введений можно осуществлять местно, перорально или путем инъекции. Эти два введения можно выполнять одинаково или по-разному. Например, введение указанной композиции можно осуществлять путем инъекции с последующим местным нанесением композиции. Введение также может зависеть от области и/или биологической ткани, подлежащей лечению.

Преимущество обеспечивается в случаях, когда введение композиции может осуществляться путем инъекции с последующим местным нанесением композиции, при этом указанная композиция для местного нанесения может быть в форме, выбранной из крема, геля или сыворотки.

Автором неожиданно было определено преимущество данного изобретения, состоящее в том, что местное нанесение композиции в форме, выбранной из крема, геля или

сыворотки, на удивление может дополнительно продлить биологический эффект, возникающий при первом введении.

Данное изобретение также относится к косметической или дерматологической композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и природную или модифицированную гиалуроновую кислоту для применения в нетерапевтическом косметическом лечении старения кожи, линий и/или морщин, для защиты кожи головы, и для регенерации капилляров.

Биосовместимый полимер является таким, как определено выше.

Гиалуроновая кислота является такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением пациентом может быть любое млекопитающее. Например, это может быть животное или человек.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения биосовместимого полимера может быть таким, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения гиалуроновой кислоты может быть таким, как определено выше, предпочтительно путем инъекции в биологическую ткань.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

Данное изобретение также относится к косметической или дерматологической композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и природную или модифицированную гиалуроновую кислоту для применения с целью нетерапевтической косметической профилактики и/или лечения выпадения волос и/или алопеции.

Биосовместимый полимер является таким, как определено выше.

Гиалуроновая кислота является такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения биосовместимого полимера может быть таким, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения гиалуроновой кислоты может быть таким, как определено выше, предпочтительно путем инъекции в биологическую ткань.

В соответствии с данным изобретением косметическая или дерматологическая композиция, содержащая биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, может представлять собой композицию для местного и/или капиллярного применения, например, крем.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

Данное изобретение также относится к косметической или дерматологической антивозрастной композиции и/или композиции для защиты кожи от внешних воздействий и/или для лечения и/или предотвращения старения кожи, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту.

Биосовместимый полимер является таким, как определено выше.

Гиалуроновая кислота является такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением пациентом может быть любое млекопитающее. Например, это может быть животное или человек.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения биосовместимого

полимера может быть таким, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения гиалуроновой кислоты может быть таким, как определено выше, предпочтительно путем инъекции в биологическую ткань.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

Данное изобретение также относится к способу косметической обработки, включающему нанесение на кожу косметической композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту.

Биосовместимый полимер является таким, как определено выше.

Гиалуроновая кислота является такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением пациентом может быть любое млекопитающее. Например, это может быть животное или человек.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения биосовместимого полимера может быть таким, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения гиалуроновой кислоты может быть таким, как определено выше, предпочтительно путем инъекции в биологическую ткань.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

В данном документе термин «косметическая процедура» означает нетерапевтическое косметическое лечение.

В соответствии с данным изобретением, нетерапевтическое косметическое лечение может представлять собой косметическое лечение против старения, косметическое лечение для предотвращения старения кожи, косметическое лечение старения кожи и/или косметическое лечение зрелой кожи.

В действительности, как упомянуто выше, авторы данного изобретения неожиданно определили, что композиция в соответствии с данным изобретением может стимулировать гидратацию тканей синергическим образом с течением времени, тем самым обеспечивая преимущество, что, в частности, ассоциировано с формированием оптимизированной тканевой среды, на удивление расширяющей эффект гиалуроновой кислоты, одновременно снижая активность гликаназ и стимулируя ответ проксимальных клеток, что выгодно и неожиданно позволяет осуществляться неосинтезу компонентов внеклеточного матрикса, при этом указанные компоненты характеризуются улучшенным качеством, при восстановлении распределения и полярности матрикса.

Для этого нанесения можно, например, применять галеновые формы, описанные выше. Таким образом, нанесение на кожу можно проводить в зависимости от применяемой галеновой формы.

Это может быть, например, простое нанесение на кожу или нанесение, сопровождаемое массажем кожи композицией по данному изобретению.

Это может быть, например, последовательное нанесение композиции в соответствии с данным изобретением, включающее первое нанесение, например, путем кожной инъекции, композиции в соответствии с данным изобретением с последующим местным нанесением указанной композиции в соответствии с данным изобретением.

Нанесение предпочтительно выполняют с использованием достаточного количества композиции, например, для обеспечения обработки всей поверхности кожи, подлежащей лечению. Это может быть, например, обычное нанесение, такое как нанесение крема на кожу. Например, это также может быть нанесение для создания лечебной маски.

Нанесение можно осуществлять, например, каждый день, каждую неделю или два раза в месяц. Например, это может быть нанесение один раз в день, два раза в день или реже.

Автор изобретения также неожиданно определил, что композиция в соответствии с данным изобретением позволяет более эффективно наполнять линии на коже, избегая при этом возможных побочных эффектов по сравнению с известным продуктом, например, инъекциями коллагена и/или ботулинического токсина. Кроме того, автор продемонстрировал, что композицию в соответствии с данным изобретением можно применять в качестве наполнителя, например, для линий, но также для инъекций при эстетических процедурах и/или в качестве наполнителя, например, для гидратации и придания объема, например, в области мужских или женских генитальных и/или половых органов.

Таким образом, данное изобретение также относится к применению композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением в качестве наполняющего агента и/или наполнителя, например, для органов и/или биологических тканей.

Таким образом, данное изобретение также относится к косметическому применению композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением в качестве наполняющего агента и/или наполнителя для кожи.

Автор изобретения также неожиданно определил, что композиция в соответствии с данным изобретением с успехом позволяет оптимизировать рубцевание пораженных биологических тканей, в частности, способствуя гидратации ткани и заполняя поражение. В частности, автор неожиданно определил, что композиция в соответствии с данным изобретением с успехом позволяет стимулировать процесс рубцевания на коже и/или улучшать внешний вид кожных поражений, например, рубцов.

Таким образом, данное изобретение также относится к косметическому применению композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для улучшения внешнего вида кожи, например, улучшения внешнего вида кожных поражений, например, рубцов.

Таким образом, данное изобретение также относится к косметическому применению композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для лечения кожных поражений.

Автор изобретения также неожиданно определил, что композиция в соответствии с данным изобретением с успехом позволяет оптимизировать рубцевание пораженных биологических тканей, в частности, способствуя гидратации ткани, предотвращая образование фиброза и заполняя очаг поражения.

В частности, автор продемонстрировал, что композиция в соответствии с данным изобретением с успехом позволяет повысить скорость и физическое качество рубцовой ткани, в частности ее механические свойства, эластичность и гидратацию.

Кроме того, автор продемонстрировал, в частности, в примерах, что поражения, которые можно лечить с помощью композиции в соответствии с данным изобретением, могут быть любого типа поражения ткани независимо от происхождения, а также любого типа ткани или органа. В частности, в свете приведенных ниже примеров, в которых описано эффективное лечение широкого спектра поражений, специалист в данной области техники легко понимает и может, в свете этих знаний, экстраполировать другие поражения тканей, которые можно лечить с помощью данного изобретения.

В данном документе термин «поражения ткани» означает любое поражение или повреждение любой биологической ткани млекопитающего, которое известно специалисту в данной области техники. Это может быть, например, поражение соединительной ткани, мышечной ткани, костной ткани, хрящевой ткани и/или эпителиальной ткани. Это может быть, например, любое поражение любого органа или органеллы млекопитающего, известное специалисту в данной области техники. Это может быть, например, поражение ткани пищеварительного тракта, ткани желудочно-кишечного тракта, ткани пищеварительной системы и ткани выделительной системы, половых путей, репродуктивной системы, зрительной обонятельной или слуховой системы, сенсорной системы, системы кровообращения и/или сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, мышечной системы, опорно-двигательной системы. Это может быть, например, поражение ткани желудка, поражение щеки, повреждение роговицы, поражение

барабанной перепонки, поражение улитки внутреннего уха, поражение кожи, например, рана, хроническая рана, например, диабетическая рана, язвенное поражение, пролежень, кожный ожог, некротическая рана, венозное поражение, ишемическое поражение, например, ишемический некроз, поражение вследствие сердечного приступа, например инфаркт миокарда, повреждение костей, например, перелом, перелом с костным дефектом, перелом несрастающейся кости, костно-хрящевое поражение, повреждение хряща, повреждение сухожилий, хирургическое повреждение, повреждение в результате хирургической операции, поражение вследствие медицинского лечения, например, лучевой терапии, повреждение нервной ткани, например, поражение головного мозга, например, повреждение в результате удаления опухоли, повреждение костного мозга, повреждение нервного волокна, например, опорно-двигательного аппарата и/или сенсорной системы, поражение дыхательной системы, например, легочные поражения, поражение кровеносной системы, например, поражение артерий и/или сосудов, поражение пищеварительной, печеночной, почечной или мочевыделительной системы.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения поражений тканей.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением, для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения поражений тканей, выбранных из поражений глаз, поражений голосовых связок, поражений суставов, поражений дисков, поражений сухожилий и/или поражений связок, поражений сетчатки, например, отслоение сетчатки, поражений в результате болезни Бехчета, поверхностных поражений, например, кожные раны, язвы, например, изъязвления диабетических ран, желудка.

Автор изобретения также продемонстрировал, что композиция в соответствии с данным изобретением после введения в сустав с успехом может быть средством, способствующим

гидратации/гидратором суставов, и/или смазывающим агентом для суставов, что с успехом делает возможным предотвращение и/или лечение воспаления суставов, а также предотвращение и/или лечение артрита и/или артроза.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения патологий и/или патологических состояний опорно-двигательной системы.

В соответствии с данным изобретением патология и/или патологические состояния опорно-двигательной системы означают любую патологию и/или патологические состояния, известные специалисту в данной области техники, которые способны модифицировать и/или изменять функционирование опорно-двигательной системы. Это может быть, например, патология суставов, например, воспаление суставов, артроз, артрит. Это может быть, например, патология в области сухожилий или связок, например, воспаление, растяжение, уплощение, повреждение, разрыв или надрыв. Например, это может быть патология в области позвоночника и/или межпозвоночных дисков, например, смещение, уплощение, компрессия или или размокание, ассоциированные с травмой, возрастом, обезвоживанием и т. д.

Автор также продемонстрировал, что композиция по данному изобретению после введения ее в глаз с успехом может заполнять и укреплять субретинальную среду, в частности, в случаях отслоения сетчатки, и с успехом может защищать микросреду сетчатки при сухой и влажной ARMD, с успехом делая возможным предотвращение и/или лечение поражений сетчатки, например, отслоение сетчатки, и/или лечение возрастной макулярной дегенерации, сухой возрастной макулярной дегенерации и влажной возрастной макулярной дегенерации.

Автор данного изобретения также неожиданно определил, что композиция в соответствии с данным изобретением с успехом позволяет улучшить гидратацию тканей.

Кроме того, автор данного изобретения продемонстрировал, в частности, на примерах, что композиция в соответствии с данным изобретением позволяет лечить и/или улучшать гидратацию всех типов тканей или органов. В частности, в свете приведенных ниже

примеров, в которых описано эффективное лечение широкого спектра тканей и органов, специалист в данной области техники легко понимает и может, в свете этих знаний, экстраполировать другие ткани и органы, которые можно лечить с помощью данного изобретения.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения сухости тканей.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения сухости тканей, выбранной, в частности, из сухости естественно влажных слизистых оболочек например, поверхность глаза, слизистые оболочки щек, влагалища или носа, ткани, контактирующие с биологическими жидкостями, такими как синовиальная, цереброспинальная, перитонеальная, перикардальная жидкости, костный мозг, ткани суставов, эпителий, например, мочевого пузыря, лимфатической системы, спинного мозга.

Кроме того, автор данного изобретения продемонстрировал, в частности, на примерах, что композиция в соответствии с данным изобретением позволяет лечить и/или улучшать гидратацию слизистых оболочек тканей или органов. В частности, в свете приведенных ниже примеров, в которых описано эффективное лечение широкого спектра тканей и органов, специалист в данной области техники легко понимает и может, в свете этих знаний, экстраполировать другие ткани и органы, которые можно лечить с помощью данного изобретения.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения сухости слизистых оболочек, например, слизистая оболочка влагалища, слизистая оболочка щек.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей

биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения сухости глаз.

Автор изобретения также неожиданно определил, что композиция в соответствии с данным изобретением с успехом может лечить фиброзы биологических тканей; в частности, автор изобретения продемонстрировал, что композиция в соответствии с данным изобретением неожиданно проявляла эффективность в уменьшении фиброза, в частности синергетически снижала соотношение синтезов коллагена 3 и коллагена 1 (COL3/COL1), при этом фиброз характеризовался среди прочего, сверхэкспрессией COL 3 по отношению к COL1.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения фиброза.

Кроме того, автор продемонстрировал, в частности, в примерах, что фиброз, который можно лечить с помощью композиции в соответствии с данным изобретением, может быть фиброзом любого типа независимо от происхождения, а также любого типа ткани или органа. В частности, в свете приведенных ниже примеров, в которых описано эффективное лечение широкого спектра фиброзов, специалист в данной области техники легко понимает и может, в свете этих знаний, экстраполировать другие фиброзы, которые можно лечить с помощью данного изобретения. Это могут быть, например, фиброзы, вызванные ишемическими поражениями, например, мышечными поражениями и/или ишемическими поражениями сердца. Это могут быть, например, рубцовые фиброзы после ишемии или размождения скелетных мышц, инфарктная ишемия сердечной мышцы, фиброз сухожильных тканей или связок, костных тканей, например, костная мозоль, фиброз пищеварительных тканей, например, при болезни Крона, постлучевой фиброз, фиброз печени, фиброз легких, фиброз вследствие болезни Пейрони, послеоперационные фиброзы, например фиброзы, приводящие к спайкам органов или тканей, например, фиброз после операций на желудочно-кишечном тракте, после операций на сухожилиях, нервах, сосудах, естественные фиброзы, например, возникающие при глаукоме, например, фиброз шлеммова канала, например фиброзы, возникающие при болезни Дюпюитрена,

фиброзы, возникающие в результате синдрома канала запястья, и/или другие сухожильные фиброзы.

В соответствии с данным изобретением гиалуроновая кислота является такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ является таким, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением фармацевтическая или дерматологическая композиция является такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения биосовместимого полимера может быть таким, как определено выше.

Автор данного изобретения также неожиданно определил, что композицию в соответствии с данным изобретением можно с успехом применять для лечения буллезного эпидермолиза. В частности, авторы неожиданно и с удивлением определили, что композиция, содержащая биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом может стимулировать рубцевание язв у детей, страдающих буллезным эпидермолизом.

Автор также неожиданно и с удивлением определил, что композиция в соответствии с данным изобретением с успехом может стимулировать рубцевание язв, а также уменьшать боль, ассоциированную с этими язвами, синергическим образом.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения буллезного эпидермолиза.

В соответствии с данным изобретением гиалуроновая кислота является такой, как

определено выше.

В соответствии с данным изобретением биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ является таким, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением фармацевтическая или дерматологическая композиция является такой, как определено выше. Композиция может успешно находиться в форме, пригодной для распыления, например, с помощью распылителя.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения биосовместимого полимера может быть таким, как определено выше. Это может быть, например, нанесение на кожу, например, путем распыления, например, с помощью распылителя, содержащего указанную композицию.

Автор данного изобретения также неожиданно определил, что композицию в соответствии с данным изобретением можно с успехом применять для лечения заболеваний пародонта.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний пародонта.

В данном документе термин «заболевания пародонта» означает любое заболевание пародонта, которое известно специалисту в данной области техники. Например, это может быть заболевание десен или периодонтит.

Автор данного изобретения также неожиданно определил, что композицию в соответствии с данным изобретением можно с успехом применять при лечении заболеваний слизистой оболочки щек.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения патологий слизистой оболочки щек.

В данном документе под термином «патология слизистой оболочки щек» следует понимать любую патологию слизистой оболочки щеки, известную специалисту в данной области техники. Это могут быть, например, язвы во рту, заболевание десен, мукозит.

Автор данного изобретения также неожиданно определил, что композицию в соответствии с данным изобретением можно с успехом применять при лечении ожогов кожи любой причины. Это могут быть, например, тепловые ожоги, радиационные ожоги, ожоги кожи из-за воздействия УФ-излучения, ожоги кожи из-за воздействия ионизирующего излучения, например, воздействия рентгеновских лучей или гамма-лучей.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения ожогов кожи.

В соответствии с данным изобретением гиалуроновая кислота является такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ является таким, как определено выше. Биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ может иметь молекулярную массу от 3000 до 150000 дальтон, обеспечивая тем самым преимущество.

В соответствии с данным изобретением фармацевтическая или дерматологическая композиция является такой, как определено выше. Композиция может успешно находиться в форме, пригодной для распыления, например, в форме спрея и/или геля. Композиция может успешно находиться в форме, пригодной для распыления, например, в форме спрея и/или геля, и не содержит жирных кислот.

Преимущество обеспечивается в случаях, когда указанная композиция находится в форме,

пригодной для распыления, например, в форме спрея и/или геля, и не содержит жирных кислот, при этом с помощью такой композиции можно лечить ожоги, избегая при этом присутствия остатков жирных кислот, тем самым предотвращая любой возможный нежелательный эффект.

Автор изобретения также неожиданно определил, что композицию в соответствии с данным изобретением можно с успехом применять при лечении дегенеративных заболеваний.

Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения дегенеративных заболеваний.

В данном документе термин «дегенеративные заболевания» означает любое дегенеративное заболевание, которое известно специалисту в данной области техники. Это могут быть, например, последствия, например, ассоциированные с сосудистым церебральным острым приступом, нейродегенеративными заболеваниями, например, болезнь Альцгеймера, например, болезнь Паркинсона, дегенерацией сетчатки, дегенеративным заболеванием, ассоциированным с деградацией ткани, например, суставные и/или мышечные миопатии, возрастные дегенеративные заболевания.

Автор изобретения продемонстрировал преимущество данного изобретения, состоящее в том, что композиция, содержащая биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, позволяет воссоздать лучшую клеточную микросреду, которая способствует функциональному выживанию и восстановлению тканей, с успехом позволяя замедлить и/или лечить дегенеративные заболевания.

Данное изобретение также относится к композиции для применения в качестве лекарственного средства, при этом указанная композиция содержит биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту.

В соответствии с данным изобретением гиалуроновая кислота является такой, как определено выше. В соответствии с данным изобретением биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ является таким, как определено выше.

Композиция является такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения биосовместимого полимера может быть таким, как определено выше.

Данное изобретение также относится к способу лечения пациента, включающему любую последовательность следующих этапов:

- i. введение по меньшей мере одного биосовместимого полимера, и
 - ii. введение гиалуроновой кислоты,
- при этом введения осуществляют одновременно, последовательно или по очереди.

Биосовместимый полимер является таким, как определено выше.

Гиалуроновая кислота является такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением пациентом может быть любое млекопитающее. Например, это может быть животное или человек.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения биосовместимого полимера может быть таким, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением режим и/или путь введения гиалуроновой кислоты может быть таким, как определено выше, предпочтительно путем инъекции в биологическую ткань.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением частота введения биосовместимого полимера может быть такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретение введение гиалуроновой кислоты и биосовместимых полимеров может быть одновременным, например, в одной смеси или композиции, или последовательным.

В соответствии с данным изобретение, в случае последовательного введения гиалуроновой кислоты и биосовместимых полимеров, дозировка может быть, например, для каждого введения, а также введение гиалуроновой кислоты с последующим введением биосовместимых полимеров. Например, гиалуроновую кислоту можно вводить от 1 минуты до 48 часов до введения биосовместимых полимеров.

Другими словами, даже если в данном описании сделана ссылка на одну композицию, будет понятно, что каждое из соединений композиции можно вводить одновременно с другими соединениями (например, в одной композиции или в двух композициях, при этом каждая из этих композиций содержит один или большее количество из вышеупомянутых компонентов, при этом способ введения каждого из соединений или композиции (композиций) может быть идентичным или различным), или независимо друг от друга, например, последовательно, например, независимое введение биосовместимого полимера и независимое введение гиалуроновой кислоты, при этом указанные введения проводят одному и тому же пациенту, одновременно или последовательно, или чередующимся образом, в указанной выше последовательности или в другой последовательности. Эти разные введения можно проводить независимо друг от друга или связанным образом (композиция или совместное введение), с помощью идентичного или другого способа введения (инъекция, прием внутрь, местное применение и т. д.), один или два раза в неделю, в течение одной или большего количества недель, последовательно или иным образом.

Таким образом, данное изобретение с успехом предлагает общий и простой ответ на сложную техническую проблему, в решении которой существует реальная и постоянная потребность в предшествующем уровне техники. Это, в частности, проиллюстрировано неограничивающим образом в приведенных ниже примерах, из которых специалист в данной области техники может легко экстраполировать для всех типов патологических состояний, независимо от их происхождения, а также для всех типов тканей или органов.

В частности, автор изобретения продемонстрировал, что данное изобретение можно распространить на все поражения и/или патологические состояния, в частности, из-за

конкретных общих особенностей поражений и/или патологических состояний, состоящих в изменении внеклеточного матрикса.

Данное изобретение также относится к способу получения трансплантата *ex vivo*, включающему импрегнацию трансплантата и/или органа, подлежащего трансплантации, композицией, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, как определено выше.

Данное изобретение также относится к применению композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту как определено выше для приготовления трансплантата и/или органа *ex vivo*.

Биосовместимый полимер является таким, как определено выше.

Гиалуроновая кислота является такой, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением указанную импрегнацию можно проводить любым способом, известным специалисту в данной области. техники. Например, это может быть случай погружения органа и/или его погружения в композицию, содержащую биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, как определено выше, либо путем перфузии композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, как определено выше, или распыления композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, как определено выше.

Данное изобретение также относится к применению композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту как определено выше для приготовления имплантируемого биоматериала *in vitro* и/или *ex vivo*.

Например, для имплантируемых биоматериалов биосовместимый полимер может быть добавлен, например, путем импрегнации после приготовления биоматериала, например, для ткани или органа. Например, он также может быть добавлен во время приготовления биоматериала с самого начала, например, биосовместимый полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновая кислота, как определено ниже, могут быть добавлены в

последовательных слоях, например, с помощью способа, подобного 3D-печати.

В данном документе термин «имплантируемые биоматериалы» означает любые имплантируемые биоматериалы, которые известны специалисту в данной области техники и/или являются коммерчески доступными. Это может быть, например, совместимый имплантируемый материал, например, любого типа, биоразлагаемый, сшитый или иной, предпочтительно колонизируемый. Это могут быть имплантируемые биоматериалы на основе сшивания белков, например, коллагены, фибрин, полисахариды, например декстран, хитин, гиалуроновая кислота, альгинат, целлюлоза и их производные, биоразлагаемые и биосовместимые сополимеры на основе гликолевой, молочной, яблочной кислоты, полимеры, которые могут, например, осуществлять переход жидкость-гель посредством полимеризации, которую можно контролировать температурой, или ферментами, или облучением, или другими способами. Это может быть, например, полимер на основе поликапролактона, полиуретана, политетрафторэтиленового силикона, на основе неорганических солей, например, фосфатов кальция или гидроксиапатитов. Они могут, например, быть материалом на основе керамики или металла или из них, например, алюминия, стали, титана и/или их сплавов. Преимущество обеспечивается в случаях, когда материал представляет собой материал на основе керамики или металла или изготовленный из них, при этом позволяет покрыть внешнюю поверхность материала; импрегнацию можно проводить распылением, тем самым также обеспечивая преимущество.

В соответствии с данным изобретением композиция для импрегнации может иметь концентрацию от 0,1 мкг/мл до 1 мг/мл биосовместимого полимера, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением композиция для импрегнации может иметь концентрацию от 0,5 мг/мл⁻¹ до 20 мг/мл⁻¹ гиалуроновой кислоты, как определено выше.

В соответствии с данным изобретением продолжительность импрегнации может составлять от 5 минут до 24 часов. Преимущество обеспечивается в случаях, когда продолжительность импрегнации может зависеть от структуры трансплантата, и/или органа, и/или имплантируемого материала.

Также преимущество обеспечивается в результате того, что импрегнация, кроме того, позволяет повысить эффективность приживления. Действительно, автор изобретения

неожиданно определил, что присутствие полимера и гиалуроновой кислоты в растворе для сохранения трансплантата и/или органа с успехом обеспечивает синергетический защитный и антиапоптотический эффект.

Автор изобретения неожиданно определил преимущество, состоящее в том, что композиция в соответствии с данным изобретением позволяет достичь синергетического эффекта, в частности, с течением времени, комбинации регенеративных и защитных свойств биосовместимых полимеров общей формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$, также упоминаемых как RGTА, а также гидратирующих и механических свойств нативной или модифицированной гиалуроновой кислоты.

Кроме того, автор изобретения продемонстрировал, что композиция в соответствии с данным изобретением с успехом позволяет предотвращать и/или лечить дефекты и/или изменения, ассоциированные с последствиями и стрессом любого вида (механические, окислительные, радиационные и т. Д.), а также со старением тканей и органов любого происхождения, *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, у людей и животных.

Как продемонстрировано, композицию в соответствии с данным изобретением можно применять для предотвращения, замедления и уменьшения проявления пятен, ассоциированных со старением тканей, в частности, таких как пятна на коже, например, для предотвращения, замедления и уменьшения проявления линий, колец, потери эластичности и упругости или напряжения, возникающих из-за наличия пятен, сухости кожи, утолщения кожи и/или пигментации.

Как продемонстрировано, композицию в соответствии с данным изобретением можно применять для предотвращения, замедления и/или лечения патологий суставов, например, разрушения хрящевой или синовиальной ткани.

Как продемонстрировано, композицию в соответствии с данным изобретением можно применять для предотвращения, замедления и/или лечения изменения качества эпителия и/или стромы роговицы и/или стекловидного тела.

Как продемонстрировано, композицию в соответствии с данным изобретением можно применять для предотвращения, замедления и/или лечения изменения качества эпителия и/или стромы мочевого пузыря.

Как продемонстрировано, композицию в соответствии с данным изобретением можно применять для предотвращения, замедления и/или лечения всех биологических тканей и/или жидкостей, в которых гиалуроновая кислота присутствует в природе и/или продуцирование которой лежащими в основе клетками и/или тканями может быть изменено, и/или качество и/или стабильность гиалуроновой кислоты могут быть модифицированы и/или изменены.

Как продемонстрировано, композиция в соответствии с данным изобретением успешно и неожиданно обеспечивает синергетическое восстановление эстетического и функционального качества кожи в целом, а также вместе с другими тканями, и приводит к омолаживающему эффекту и функциональному восстановлению, чего по отдельности не удалось добиться каждым из продуктов, а также приводит к неожиданно стойкому эффекту.

В дополнение к тому, что было продемонстрировано, расширение эффектов, достигаемых при первом введении композиции в соответствии с данным изобретением, можно дополнительно улучшить, например, путем повторного воздействия, например, местного применения на эпителий/эпидермис/слизистые оболочки.

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 продемонстрированы примеры структуры биосовместимого полимера, например, структура семейств соединений OTR412 и OTR413 и OTR415.

Специалист в данной области техники может также определить дополнительные преимущества, ознакомившись с примерами ниже, проиллюстрированными сопроводительными графическими материалами, приведенными в качестве примера.

Примеры

В приведенных ниже примерах применяли различные биосовместимые полимеры, также называемые RGTA. В Таблице 2 ниже приведены различные биосовместимые полимеры, примененные в этих примерах.

Таблица 2: краткая характеристика различных биосовместимых полимеров (RGTA), применяемых в этих примерах

Биосовместимый полимер		Примеры №
Название RGTA	Средняя молекулярная масса +/- 15%	
CMDS OTR41201	3000	1, 2, 6
CMDS OTR41202	6000	1, 2, 6, 12
CMDS OTR41203	10 000	1, 6, 8, 10
CMDS OTR41205	20 000	1
CMDS OTR41210	40 000	1
CMDS OTR4120	80 000	1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17
CMDS OTR4122	220 000	1, 11
CMDS OTR4125	500 000	1, 11
CMDSA OTR41301	3000	1, 6
CMDSA OTR41302	6000	1, 6, 8, 10
CMDSA OTR41303	10 000	1, 6
CMDSA OTR41305	20 000	1
CMDSA OTR41310	40 000	1
CMDSA OTR4131	80 000	1, 2, 4, 5, 11, 13, 14, 15, 16, 17
CMDSA OTR4132	220 000	1, 11
CMDSA OTR4135	500 000	1, 11
CMDSP OTR415 (F6)	5000	18

Пример 1: Приготовление RGTA - тестирования стабильности гиалуроновой кислоты в присутствии RGTA и гиалуронидазы.

Синтез RGTA широко описан в предшествующем уровне техники, например, в патенте US 7396923, имеющим название «Способ сульфирования соединений, содержащих свободные гидроксильные (ОН) группы или первичные или вторичные амины», а также в библиографической ссылке Yasunori I. et al., *Biomaterials* 2011, 32:769e776) и Petit E. et al., *Biomacromolecules*. 2004 Mar- Apr; 5(2):445-52. [17]:

В приведенных ниже примерах применяли множество известных и описанных RGTA, из которых OTR4120 описывает ряд доклинических и клинических публикаций (RGTA®-based matrix therapy - A new branch of regenerative medicine in locomotion. Barritault D, Desgranges P, Meddahi-Pellé A, Denoix JM, Saffar JL. *Joint Bone Spine*. 2017 May; 84(3):283-292. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.06.012 [18], RGTA® или ReGeneraTing Agents mimic heparan

sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. Barritault D, Gilbert-Sirieix M, Rice KL, Siñeriz F, Papy-Garcia D, Baudouin C, Desgranges P, Zakine G, Saffar JL, van Neck J. *Glycoconj J*. 2017 Jun; 34(3):325-338. doi: 10.1007/s10719-016-9744-5 [14]. Соединение OTR4131 представляет собой соединение, содержащее радикал Z, который представляет собой жирную кислоту, в частности уксусную кислоту, как описано в публикации Frescaline G. et al., *Tissue Eng Part A*. 2013 Jul; 19(13-14):1641-53. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0377) [19], Randomized controlled trial demonstrates the benefit of RGTA® based matrix therapy to treat tendinopathies in racing horses. Jacquet-Guibon S, Dupays AG, Coudry V, Crevier-Denoix N, Leroy S, Siñeriz F, Chiappini F, Barritault D, Denoix JM. *PLoS One*. 2018 Mar 9; 13(3):e0191796. doi: 10.1371/journal.pone.0191796 [20]. Другие соединения также описаны в патентных документах US06689741, US2014301972A1, в которых Z представляет собой аминокислоту, такую как фенилаланин (гепарансульфатные протеоглики опосредуют интернализацию и размножение конкретных протеопатических семян. Holmes BB, DeVos SL, Kfoury N, Li M, Jacks R, Yanamandra K, Ouidja MO, Brodsky FM, Marasa J, Bagchi DP, Kotzbauer PT, Miller TM, Papy-Garcia D, Diamond MI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 13; 110(33):E3138-47. doi: 10.1073/pnas.1301440110 [21]) или другое гидрофобное соединение (Structure-activity studies of heparan mimetic polyanions for anti-prion therapies. Ouidja MO, Petit E, Kerros ME, Ikeda Y, Morin C, Carpentier G, Barritault D, Brugère-Picoux J, Deslys JP, Adjou K, Papy-Garcia D. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Nov 9; 363(1):95- 100 [22]).

Различные RGTA перечислены и описаны в Таблице 1 вместе с их характеристиками, а в Таблице 2 указаны номера примеров, в которых применяли указанные соединения.

В приведенном ниже примере были протестированы различные RGTA, чтобы определить их влияние на гиалуроновую кислоту, и, в частности, определение возможного защитного действия гиалуроновой кислоты в отношении гиалуронидазы в соответствии со способом, описанным в нескольких статьях, например, In Vitro Evaluation of the Sensitivity of a Hyaluronic Acid PEG Cross-Linked to Bovine Testes Hyaluronidase Nicola Zerbinati et al *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Jan 25; 6(1):20-24 <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018> [23], Sall I, Féraud G. Comparison of the sensitivity of 11 crosslinked hyaluronic acid gels to bovine testis hyaluronidase. *PolymDegrad Stab*. 2007; 92:915-919. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2006.11.020>.

В этом примере гиалуронидаза типа 1-S (EC 3.2.1.35) происходила из яичек крупного

рогатого скота (sigma Aldrich H3506) и была разбавлена фосфатно-солевым буфером (PBS) при pH 7,2, для получения раствора с концентрацией 5000 Ед/мл.

0,3 мл геля 20 мг/мл гиалуроновой кислоты *Streptococcus zooepidemicus* (sigma Aldrich H39390) наносили на дно пробирок объемом 5 мл и добавляли 25 мкл RGTA в различных концентрациях, а затем инкубировали в течение ночи при 37 °C.

На поверхность геля добавляли 125 мкл раствора фермента, и пробирки инкубировали в течение 2 дней (ч). Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл раствора тетрабората калия 0,8 моль/л, pH 9,1, с последующим перемешиванием на вортексе и, впоследствии, нагреванием в течение 3 минут при 100 °C.

Измерение активности фермента высаливанием N-ацетил-D-глюкозамина (NAG) проводили по методу Reissig et al (Reissig JL, Strominger JL, Leloir LF. A modified colorimetric method for the estimation of N-acetylamino sugars. J Biol Chem 1955; 217:959e96 [25]).

Раствор реагент Эрлиха (Sigma Aldrich), разведенный 1/10 в уксусной кислоте, на короткое время добавляли в каждую пробирку (3 мл), которую после перемешивания на вортексе инкубировали при 37 ° в течение 20 минут, а затем пробирки центрифугировали при 1000 g в течение 15 минут, и супернатант измеряли при 585 нм относительно PBS + реагент Эрлиха.

В Таблице 3 ниже приведены результаты, полученные для немодифицированного постоянного количества гиалуроновой кислоты (от 300 мкл до 20 мг/мл) (молекулярная масса 250 000 дальтон в присутствии 125 мкл гиалуронидазы и возрастающей дозы соединения двух семейств RGTA с различными молекулярными размерами, от 3000 D до 500000 D, описаны в Таблице 1.

Таблица 3: результаты разложения гиалуроновой кислоты в присутствии биосовместимых полимеров и гиалуронидазы

Немодифицированная НА	RGTA: 25 мкл	RGTA OTR							
	(мкг/мл) RGTA	4120	41201	41202	41203	41205	41210	4122	4125
		% разложения НА под действием гиалуронидазы + / - 5%							
300 мкл геля НА при 20 мг/мл	50	5%	4%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
	10	5%	9%	6%	6%	5%	5%	5%	5%
	1	40%	45%	46%	48%	44%	40%	40%	40%
	0	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
RGTA		4131	41301	41302	41303	41305	41310	41312	4135
300 мкл геля НА при 20 мг/мл	50	3%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
	10	4%	8%	7%	6%	5%	5%	5%	5%
	1	38%	45%	44%	44%	42%	40%	40%	40%
	0	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Легенда к таблице 3: 300 мкл геля + 25 мкл RGTA + 100 мкл (800 ЕД) фермента

инкубировали в течение 2 дней при 37 °С. Прекращали добавлением 0,1 мл тетрабората калия (0,8 моль/л, pH 9,1). Энергично перемешивали на вортексе, нагревали в течение 3 минут при 100 °С, добавляли 3 мл реактива Эрлиха и измеряли при 585 нМ.

Как продемонстрировано в Таблице 3 выше, RGTA оказывают ингибирующее действие на активность гиалуронидазы и/или защитное действие на гиалуроновую кислоту. Этот пример также ясно демонстрирует, что указанный эффект зависит от дозы. Доза 25 мкл RGTA при 10 мкг/мл так же эффективна, как и при 50 мкг/мл. Этот пример также ясно и с успехом демонстрирует, что низкая концентрация (1 мкг/мл биосовместимого полимера (RGTA) преимущественно позволяет ингибировать более 60% разложения гиалуроновой кислоты гиалуронидазой. Этот пример также демонстрирует, что нет значительной разницы в защитном эффекте для RGTA, направленном против разложения гиалуронидазой в зависимости от молекулярной массы RGTA, или между карбоксиметилдекстрансульфатом RGTA, в частности OTR41201, OTR41202, OTR41203, CMDS OTR41205, CMDS OTR41210, CMDS OTR4120, CMDS OTR4122, CMDS OTR4125, или ацетилированным карбоксиметилдекстрансульфатом RGTA, в частности OTR41301, CMDSA OTR41302, CMDSA OTR41303, CMDSA OTR41305, CMDSA OTR41310, CMDSA OTR4131, CMDSA OTR4132, CMDSA OTR4135, как описано в Таблице 1 выше.

Пример 2: Синергетический эффект RGTA и НА на синтез коллагенов, снижение фиброзного индекса и полярность секреции коллагена.

RGTA модулируют экспрессию коллагенов и фиброз (US06689741, US2014301972A1 [4]) в коже, что также известно из ряда статей, описывающих указанные свойства, в частности, при лечении кожного фиброза (Garcia-Filipe et al. .2007 [8]), мышечных тканей (A substituted dextran enhances muscle fiber survival and regeneration in ischemic and denervated rat EDL muscle. Desgranges P, Barbaud C, Caruelle JP, Barritault D, Gautron J. FASEB J. 1999 Apr; 13(6):761-6 [26]), тканей сердца (New agents for the treatment of infarcted myocardium. Yamauchi H, Desgranges P, Lecerf L, Papy-Garcia D, Tournaire MC, Moczar M, Loisanse D, Barritault D. FASEB J. 2000 Nov; 14(14):2133-4), костных тканей (Barritault et al 2017 [18]) или тканей пищеварительной системы (Alexakis et al, 2004 [5]). Однако эффект возможной комбинации RGTA с НА не изучался и не известен.

Дермальные фибробласты человека помещали в культуру в 24-луночные планшеты в соответствии с протоколами, описанными в публикации Garcia-Filipe S et al 2007 [8].

Фибробласты, засеянные по 10000 клеток на лунку, культивировали в течение 5 дней для достижения слияния с 90000 клеток на лунку, затем помещали в бессывороточную среду на 24 часа в присутствии 15 мКи/мл 5-3 Н пролина и 50 мг/мл аскорбиновой кислоты в присутствии или в отсутствие RGTA OTR4120 или OTR4131 при концентрации 10 и 100 мкг/мл и НА (20 мг/мл) в соответствии с протоколом ниже.

Культуральную среду и клетки собирали отдельно через 24 часа, диализовали против воды, расщепляли пепсином, и фенотипы коллагенов анализировали после разделения с помощью электрофореза в геле SDS в соответствии с методом, описанным в публикации Asselot-Chapel C, et al. Expression of fibronectin and interstitial collagen genes in smooth muscle cells: modulation by low molecular weight heparin fragments and serum. Biochem Pharmacol. 1995 Mar 1; 49(5):653-9 [28].

Зоны, соответствующие коллагенам 1 и 3, вырезали из геля, и подсчитывали тритий. % от общего клеточного коллагена представляет собой соотношение между радиоактивностью в клеточном слое и радиоактивностью в супернатанте.

В Таблице 4 ниже обобщены полученные результаты.

RGTA	RGTA 100 мкг/мл	HA 20 мг/мл	COL3: dpm ³ H/1000 клеток (+/- 10%)	COL1 dpm ³ H/1000 клеток (+/- 10%)	COL3/ COL1*	Общий % клеточного COL
	-	-	170	720	0,23	7
	-	+	170	960	0,177	7
гепарин		+	100	600	0,166	15
CMDS OTR4120	+	-	60	720	0,083	30
CMDS OTR4120	+	+	60	1100	0,054	45
CMDS OTR4120 1	+	-	45	720	0,062	8
CMDS OTR4120 1	+	+	45	1100	0,041	35
CMDS OTR4120 2	+	-	45	720	0,062	6
CMDS OTR4120 2	+	+	45	1100	0,041	35
CMDSA OTR4131	+	-	60	730	0,082	30
CMDSA OTR4131	+	+	60	1180	0,050	45

* Измерение на нормальной коже мыши с помощью сопоставимых методов дает отношение COL1 к COL3, равное 10 (Фиг. 1 из публикации Garcia-Filipe S et al, 2007 [8]).

Как продемонстрировано в Таблице 4 выше, RGTA влияют на регуляцию и синтез коллагенов, уменьшая количество коллагена 3 почти в 3 раза (со 170 до 60, что приводит к уменьшению фиброза *in vivo*), а также HA влияет на увеличение синтеза коллагена 1 на 20% (720 против 960).

Как продемонстрировано в Таблице 4 ниже, комбинация полимера и гиалуроновой кислоты неожиданно проявляла синергетический эффект на синтез COL1 с увеличением на 40% (с 720 до 1100).

Как продемонстрировано в Таблице 4 ниже, комбинация полимера и гиалуроновой кислоты, кроме того, неожиданно проявляла синергический эффект на поляризацию

секреции коллагена в области клеток и их матрикса. Доля коллагена увеличивалась с 7% до 45%, то есть в 6,4 раза больше, по отношению ко всему коллагену, накопленному в клеточном и окологклеточном пространстве.

Как продемонстрировано в этом примере, композиция, содержащая полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяет синергическим образом увеличивать синтез коллагена, оптимизировать синтез коллагена и с успехом позволяет воссоздать матричное пространство, которое способствует надлежащей клеточной и тканевой дифференциации.

Пример 3: Синергетический эффект RGTА и НА при применении *ex vivo* на барабанной перепонке, роговице и мембранах биоматериалов, а также в методах 3D-печати тканей или органов.

3-1. Предварительная инкубация барабанной перепонки и оболочек роговицы перед трансплантацией/консервацией органов.

В этом примере OTR4120 применяли в концентрации 10 мк/мл в растворе 5 мг/мл коммерческой НА (пригодной для инъекций), полученной, в частности, от разных поставщиков, для импрегнации трансплантата, например, роговицы или барабанной перепонки, на несколько минут. Импрегнацию осуществляли перед введением трансплантата, а затем в конце операции добавляли несколько капель того же раствора.

По мнению хирургов, характеристики приживления и функционального восстановления были намного лучше, чем наблюдаемые в соответствии с протоколами предшествующего уровня техники.

3-2. Предварительная инкубация биоматериалов для заполнения костей или хрящей с помощью продукта по данному изобретению.

В этом примере множество биоматериалов заменителей кости, применяемых для реконструкции костей, хрящей или межпозвонковых дисков, были импрегнированы раствором, содержащим комбинацию в соответствии с данным изобретением, то есть комбинацию полимера формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и НА, перед имплантацией.

В этом примере применяемый раствор для импрегнации содержит OTR4120 в концентрации 10 мкг/мл и гиалуроновую кислоту в концентрации 1 мг/мл.

Импрегнированные биоматериалы представляют собой бесклеточные костные порошки или продукты синтеза, такие как керамика, в частности трикальцийфосфат или ТСП, или гидроксиапатит НА, или композитные биоматериалы, дополнительно содержащие белки, такие как коллаген.

3-3. Применение композиции, содержащей комбинацию полимера формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновой кислоты (НА) в качестве чернил в способах 3D-печати тканей или органов.

В этом примере применяемая композиция включает 10 в концентрации 100 мкг/мл и гиалуроновую кислоту в концентрации от 1 до 20 мг/мл в соответствии со способами печати или процессами, описанными в различных обзорах, в частности, в публикациях Jammed Microgel Inks for 3D Printing Applications. Highley CB, Song KH, Daly AC, Burdick JA. Adv Sci (Weinh). 2018 Oct 24; 6(1):1801076. doi: 10,1002/adv.201801076. [33], Collagen/heparin sulfate scaffolds fabricated by a 3D bioprinter improved mechanical properties and neurological function after spinal cord injury in rats. Chen C, Zhao ML, Zhang RK, Lu G, Zhao CY, Fu F, Sun HT, Zhang S, Tu Y, Li XH. J Biomed Mater Res A. 2017 May; 105(5):1324-1332. doi: 10,1002/jbm.a.36011. [34] Development and Evaluation of Hyaluronic Acid-Based Hybrid Bio-Ink for Tissue Regeneration. Lee J, Lee SH, Kim BS, Cho YS, Park Y. Tissue Eng Regen Med. 2018 Sep 21; 15(6):761-769. doi: 10,1007/s13770-018-0144-8. [35]

Как продемонстрировано в приведенном выше примере, ясно, что композиция, содержащая полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, позволяет достичь синергетических эффектов, в частности, *in vitro*, которые с успехом позволяют воссоздать матричное пространство, что способствует надлежащей дифференцировке клеток и тканей. Кроме того, этот пример ясно демонстрирует, что этот эффект может быть достигнут для всех применений и/или тканей, требующих выработки, и/или воссоздания, и/или увеличения внеклеточного матрикса.

Этот пример также ясно демонстрирует, в частности, посредством стимуляции выработки компонентов внеклеточного матрикса, что композиция, содержащая полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, кроме того, с успехом позволяет

защитить гиалуроновую кислоту от разложения, и, больше того, может расширить эффекты НА при ее применении для наполнения и гидратации тканей.

Также очевидно, что композиция, содержащая полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, позволяет улучшить организацию и распределение, а также поляризацию выработки компонентов матрицы, таких как коллагены, что с успехом позволяет улучшить качество внеклеточного матрикса и в целом ткани, подлежащей лечению, независимо от рассматриваемых тканей или органов.

Также очевидно, что в случае повреждения или микроповреждения биологической ткани, в композиции, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, существует возможность заменять как гепарансульфаты, так и гиалуроновую кислоту, разрушенную во время повреждения, полимером формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислотой, соответственно, присутствующими в композиции в соответствии с данным изобретением.

Кроме того, во время инъекции композиции в соответствии с данным изобретением возможно разрушение матриксного пространства в фактическом месте проникновения композиции с дальнейшим распространением за счет диффузии введенной композиции, вызывая микроповреждения, ассоциированные с заполнением заполняющего пространства. Эти микроповреждения могут привести к местной воспалительной реакции и разрушению микросреды и архитектуры матрикса. Полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz может, таким образом, заменить эндогенные гепарансульфаты, разрушение которых может быть активировано в ответ на эту тканевую агрессию воспалительной тканевой реакцией, и, таким образом, может способствовать реконструкции архитектуры матрикса, в то время как гиалуроновая кислота заполняет пространство микросреды. Гликаназы, продуцируемые в ответ на поражение, могут быть активированы, но они с успехом ингибируются полимером формулы AaXxYy или AaXxYyZz, что, кроме того, позволяет уменьшить и продлить период заполнения ткани. Более того, как продемонстрировано, композиция, содержащая полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, оказывающую синергетический и неожиданный эффект на фибробластные клетки дермы, с успехом позволяет увеличить синтез и количество коллагена 1 (COL1) и усилить тканевый матрикс, независимо от типа тканей.

Таким образом, этот пример четко демонстрирует, что композиция, содержащая полимер

формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяет усилить барьерную функцию кожи, позволяет улучшить качество и внешний вид кожи, в частности, за счет оптимизации гидратации, толщины, эластичности и т. д. Кроме того, этот пример также четко демонстрирует, что эффект является продолжительным, в частности, из-за ингибирования ферментов, ответственных за расщепление коллагена, но также из-за индукции/стимуляции синтеза коллагена.

Более того, этот пример также четко демонстрирует, что композиция, содержащая полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяет воссоздать внеклеточный матрикс лучшего качества, что, в свою очередь, косвенно вызывает более качественный клеточный ответ. Этот циклический процесс выгодно продлевает продолжительность воздействия и антивозрастной эффект.

Пример 4: применение композиции, содержащей биосовместимый полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, для лечения старения кожи.

В этом примере косметические композиции, содержащие RGTA OTR4131 и гиалуроновую кислоту, применяли для местного нанесения. В частности, применяли дневной крем FOR075.039, содержащий 1 мкг/мл RGTA OTR4131 с гиалуроновой кислотой 20 мг/мл (молекулярная масса от 400 до 700 кДа), ночной крем FOR075.040, содержащий 1 мкг/мл RGTA OTR4131 с гиалуроновой кислотой 20 мг/мл (молекулярная масса от 400 до 700 кДа) и сыворотка, обозначенная как FOR075.041, содержащая 2 мкг/мл RGTA OTR4131 с гиалуроновой кислотой 40 мг/мл (молекулярная масса от 400 до 700 кДа). Гиалуроновую кислоту получали от Biphil. (<http://www.biophilgroup.com/>).

В Таблицах 5-7 приведены характеристики примененных композиций; используемый биосовместимый полимер формулы AaXxYyZz в этих таблицах обозначен как сульфат карбоксиметилдекстранацетата натрия:

Таблица 5: состав дневного крема

Обозначение INCI в ЕС	% (m/m) в продукте
Вода	66,6899
Каприл/каприновый триглицерид	8,5000
Глицерин	8,5000
Пентиленгликоль	5,0000
Кокосовый каприлат	3,4984
Кокосовый алкан	2,8000
Сополимер гидроксиэтилакрилата и акрилоилдиметилтаурата натрия	1,7000
Сополимер акрилатов	1,4100
Кокосовый каприлат/капрат	0,7000
Отдушка	0,5000
Этилгексилглицерин	0,3000
Гиалуронат натрия	0,2000
Сорбитана изостеарат	0,1100
VP/сложный эфир поликарбамилполиглицоля	0,0500
Гидролизованный кунжутный белок rg-пропилметилсиландиол	0,0400
Токоферол	0,0016
Карбоксиметилдекстран ацетат сульфат натрия	0,0001

Таблица 6: состав ночного крема

Обозначение INCI в ЕС	% (m/m) в продукте
Вода	53,4999
Масло семян Helianthus annuus	10,0000
Октилдодецилмиристат	8,0000
Кокосовый алкан	6,4000
Глицерин	5,0000
Пентиленгликоль	5,0000
Цитрат стеарата глицерина	4,0000
Крахмал из индийской кукурузы	2,5000
Стеарат глицерина	2,0000
Кокосовый каприлат/капрат	1,6000
Токоферилацетат	1,0000
Этилгексилглицерин	0,3000
Ксантановая камедь	0,3000
Отдушка	0,2000
Гиалуронат натрия	0,2000
Карбоксиметилдекстран ацетат сульфат натрия	0,0001

Таблица 7: Состав сыворотки

Обозначение INCI в ЕС	% (m/m) в продукте
Вода	82,1598
Глицерин	6,4000
Пентиленгликоль	5,0000
Каприл/каприновый триглицерид	2,0000
Масло семян <i>Helianthus annuus</i>	2,0000
Сополимер акрилатов натрия	0,7000
Полиглицерил-3-метилглюкозы дистеарат	0,5000
Гиалуронат натрия	0,4000
Лецитин	0,3000
Этилгексилглицерин	0,3000
Отдушка	0,2000
Экстракт плодов <i>Terminalia ferdinandiana</i>	0,0400
Карбоксиметилдекстран ацетат сульфат натрия	0,0002

Это исследование проводилось на целевой группе женщин среднего возраста 62 ± 1 год (от 47 до 67 лет), чей тип кожи и фототип были распределены следующим образом: 50% имели комбинированную кожу, 9% нормальную и 43% сухую, и разделялись на два фототипа: 59% - тип 2 и 41% - тип 3.

Нанесение и частота нанесения описаны в Таблице 8 ниже. Результаты были проанализированы с помощью системы 3D Primo (торговая марка) Lite, Conomètre (торговая марка), DUB (торговая марка), Skin Scanner Conomètre (торговая марка) и клинических оценок собранных опросников.

Таблица 8: нанесение и протокол применения композиций

	Зоны	Частота	Способ
День – FOR075.039	<u>В домашних условиях:</u> лицо и зона декольте; <u>В лабораторных условиях:</u> обработанная зона, определенная в области ног (только для 11 добровольцев).	<u>В домашних условиях:</u> 1 раз в день (утром) перед нанесением макияжа, после умывания и нанесения сыворотки. <u>В лабораторных условиях:</u> одно стандартное нанесение (2 мкл/см ²) в синергии с двумя другими продуктами.	<u>В домашних условиях:</u> нанесение на кожу лица легкими массирующими движениями до полного впитывания. <u>В лабораторных условиях:</u> легкими равномерными массирующими движениями подушечками пальцев.
Ночь – FOR075.040		<u>В домашних условиях:</u> 1 раз в день (вечером) после умывания. <u>В лабораторных условиях:</u> одно стандартное нанесение (2 мкл/см ²) в синергии с двумя другими продуктами.	
Сыворотка – FOR075.041		<u>В домашних условиях:</u> один раз в день (утром) после умывания и до нанесения крема. <u>В лабораторных условиях:</u> одно стандартное нанесение (2 мкл/см ²) в синергии с двумя другими продуктами.	<u>В домашних условиях:</u> нанесение на область лица легкими массирующими движениями до полного впитывания, уделяя особое внимание зоне морщин и пятнам. <u>В лабораторных условиях:</u> нанесение на кожу лица легкими равномерными массирующими движениями подушечками пальцев.

В этом примере были изучены следующие эффекты композиций:

- антивозрастной эффект;
- разглаживающий эффект;
- детоксикационный эффект;
- эффект упругости, эластичности и мягкости кожи;

- эффект уплотнения/объёмности;
- увлажняющий эффект.

В частности, оценивались следующие параметры:

- разглаживающий эффект/эффект, сглаживающий морщины, продуктов, изученный путем измерений с помощью системы 3D Primos®
- мягкость;
- их детоксикационный эффект согласно клинической оценке, проведенной техническим специалистом, ответственным за исследование;
- их влияние на биомеханические свойства кожи путем измерений с помощью Cutomètre®;
- их уплотняющий эффект за счет измерения плотности дермы с помощью DUB® SkinScanner;
- их увлажняющий эффект через два и четыре часа после однократного стандартного нанесения в
- лаборатории посредством измерений с помощью Cornéomètre® (относится только к 11 добровольцам);
- изготовление и сбор слепков дубликатов кожи в полимерном силиконе Silflo®
- субъективная оценка их косметической приемлемости, их эффективности и их
- последующего применения путем анализа ответов добровольцев
- на вопросы анкеты оценки субъектов.
- сбор возможных нежелательных реакций.

Полученные результаты представлены в следующих Таблицах 9-13:

Таблица 9: результаты после нанесения композиции

Параметры	Кинетика	Δ (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	Изменение кинетики (среднее $\pm$ TMC)			Тип статистического анализа	p	Значимость	% добровольцев, продемонстрировавших эффект
Сияние и яркость кожи	$\Delta J7$	23%	0,9	$\pm$	0,1	Вилкоксон	$< 0,0001$	Да	86%
	$\Delta J28$	42%	1,6	$\pm$	0,1	Вилкоксон	$< 0,0001$	Да	100%
Равномерность цвета лица	$\Delta J7$	5%	0,2	$\pm$	0,1	Нет данных	Нет данных	Нет данных	27%
	$\Delta J28$	34%	1,2	$\pm$	0,2	Вилкоксон	$< 0,0001$	Да	86%
Текстура кожи	$\Delta J7$	10%	0,4	$\pm$	0,1	Нет данных	Нет данных	Нет данных	32%
	$\Delta J28$	38%	1,3	$\pm$	0,2	Вилкоксон	$< 0,0001$	Да	86%
Свежесть кожи	$\Delta J7$	27%	1,0	$\pm$	0,1	Вилкоксон	$< 0,0001$	Да	91%
	$\Delta J28$	47%	1,7	$\pm$	0,2	Вилкоксон	$< 0,0001$	Да	95%

Таблица 10: Изменение параметров рельефа кожи по сравнению с исходным состоянием

				Статистический анализ			% добровольцев, продемонстрировавших ожидаемый эффект
	Кинетика	Δ (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	$\Delta\%$ выше среднего	P	Значимость	Критерий	
Средняя шероховатость: Ra (в мкм)	$\Delta J28$	- 0,5 $\pm$ 0,2	- 3%	0,034	Да	Критерий t	68%
Средний рельеф: Rz (в мкм)	$\Delta J28$	- 2,2 $\pm$ 1,0	- 3%	0,041	Да	Критерий t	68%

Таблица 11: Изменение биомеханических свойств кожи после 28 дней ежедневного применения (по сравнению с исходным состоянием)

СРАВНЕНИЕ ЗОНЫ "ДО/ПОСЛЕ", ОБРАБОТАННОЙ ТРЕМЯ							
			Критерий Стьюдента t				
		Кинетика	$\Delta JX-J0$ в мм (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	p	Значимость	% эффективности	% добровольцев, продемонстрировавших ожидаемый эффект
ПРОЧНОСТЬ	Параметр R0 (то есть U_f)	$\Delta J28$	$-2,2 \pm 1,0$	0,088	Да	6%	45%
ИСТИННАЯ ЭЛАСТИЧНОСТЬ	Параметр R7 (то есть U_r/U_f)	$\Delta J28$	$0,116 \pm 0,015$	< 0,001	Да	47%	91%
ТОНУС	Параметр U_r (то есть $R7 \cdot R0$)	$\Delta J28$	$0,035 \pm 0,006$	< 0,001	Да	39%	73%

Таблица 12: Изменение скорости гидратации кожи после однократного стандартного нанесения продуктов в синергии (по сравнению с необработанной зоной)

Параметр	Кинетика	$\Delta \Delta T_x-T0$ (среднее $\pm$ TMS)	Статистические данные		% эффективности	% добровольцев, отметивших улучшение
			p=	Значимость		
Скорость гидратации кожи	$\Delta J28$	17 ± 1	< 0,001	Да	80%	100%
	$\Delta J28$	20 ± 1	< 0,001	Да	90%	100%

Таблица 13: обобщение полученных результатов

Параметры	Результаты
Гидратация кожи	- T2H: Среднее улучшение на 80% у 100% пользователей. - T4H: Среднее улучшение на 90% у 100% пользователей.
Эффект против морщин	J28: В среднем на 3% уменьшение рельефа и шероховатости кожи у 68% пользователей.
Сияние и яркость	- J7: Среднее улучшение на 23% у 86% пользователей. - J28: Среднее улучшение на 42% у 100% пользователей.
Равномерность цвета лица	J28: Среднее улучшение на 34% у 86% пользователей.
Текстура кожи	J28: Среднее улучшение на 38% у 86% пользователей.
Свежесть кожи	- J7: Среднее улучшение на 27% у 91% пользователей. - J28: Среднее улучшение на 47% у 95% пользователей.
Эластичность	J28: Среднее улучшение на 47% у 91% пользователей.
Тонус	J28: Среднее улучшение на 39% у 73% пользователей.

Как продемонстрировано в приведенных выше таблицах, примеры композиций в соответствии с данным изобретением с успехом позволили повысить гидратацию кожи, обладая эффектом против морщин, позволили улучшить сияние и яркость кожи, однородность цвета лица, текстуру кожи, свежесть кожи, эластичность и тонус кожи.

Таблица 14 ниже содержит полученные результаты и демонстрирует эффективность применяемой композиции.

Свойства	Предпочтение
Общая оценка	
Приятно применять	100%
Приятный внешний вид	100%
Быстрое впитывание	100%
Приятный запах	91%
Не оставляет жирных следов	100%
Не оставляет жирных или липких следов	96%
Эффективность, воспринимаемая пользователем	
Делает кожу мягкой	100%
Делает кожу эластичной	100%
Делает кожу увлажненной и питаемой	100%
Восстанавливает кожу	96%
Разглаживает линии и морщины	95%
Оказывает укрепляющее действие	96%
Восстанавливает яркость цвета лица	95%
Улучшает текстуру кожи	96%
Окружающие меня люди думают, что я выгляжу моложе	86%

Во время исследования не наблюдалось нежелательных реакций, и композиции пользовались популярностью у большинства добровольцев благодаря своим характеристикам и эффективности. Действительно, более 95% субъектов имели желание продолжить применение тестируемых композиций.

Как продемонстрировано в приведенных выше таблицах, примеры композиций в соответствии с данным изобретением с успехом позволили повысить гидратацию кожи синергетическим образом, обладая эффектом против морщин, позволили улучшить сияние и яркость кожи, однородность цвета лица, текстуру кожи, свежесть кожи, эластичность и тонус кожи.

Кроме того, этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют улучшить внешний вид кожи при применении указанных композиций с целью достижения антивозрастного эффекта на кожу, в частности эффекта, направленного против морщин, а также позволяет разглаживать кожу. Кроме того, этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы

AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют выводить токсины из кожи, увеличивая и улучшая ее механические свойства, например, ее эластичность и упругость.

Кроме того, этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют улучшить гидратацию кожи.

Пример 5: Эффект заполнения линий кожи при внутрикожной или подкожной инъекции смеси RGTA и HA.

Врачи и/или пациенты применяли RGTA 4120 или OTR 4131 путем подкожной инъекции и инъекции HA для уменьшения проявления линий на коже, и в течение длительности действия этого эффекта.

Введение препарата проводилось по исключительной инициативе врачей или пациентов, для них самих и ими самими (пациент может быть врачом) или самому себе, с использованием имеющихся в продаже стерильных продуктов на основе OTR4120 или OTR4131, и HA, которые также являются доступными (в зависимости от страны, из Интернета или иным образом), иногда из образцов, изначально предназначенных для исследования.

Во всех случаях эти применения были по незарегистрированным показаниям, два продукта RGTA и HA из разных источников вводились в разных указанных комбинациях и в соответствии с разными указанными способами введения, и их эффекты приведены ниже.

Множество различных составов и способов введения применялись, иногда самими пациентами, в различных областях наличия линий (в частности, гусиные лапки, линии лба, межбровные складки, линии вокруг рта, носогубные складки, губно-зубные складки, мешки под глазами, линии на коже шеи и т. д.

Введение осуществляли посредством следующих независимых схем:

- совместное введение смеси гиалуроновой кислоты HA и RGTA OTR4120 или 4131

выполняли с помощью шприца перед инъекцией (с возможностью повторения через 1 месяц), или

- инъекция НА с последующей инъекцией через 24 или 48 часов смеси RGTA (OTR4120 или 4131) и НА.

RGTA OTR 4120 или OTR 4131 находятся в стерильном растворе в физиологической сыворотке соответственно с концентрацией 100 мкг/мл (во флаконах по 5 мл) и 10 мкг/мл (во флаконах по 1 мл).

Вводимые объемы только RGTA не превышали 1 мл на место инъекции.

Процедуру инъекции осуществляли иглами инсулинового или мезотерапевтического типа.

Гиалуроновая кислота или НА имеет различное природное происхождение, разный размер или сшитую форму и свободно коммерчески доступна в зависимости от страны (через веб-сайты, в аптеке или через сети распространения с врачами).

НА находится в растворе от 0,5 до 25 мг/мл, предпочтительно от 10 до 20 мг/мл.

Эффект на линии кожи оценивается по степени удовлетворенности пациента.

Во всех случаях улучшение отмечается через две недели с видимым эффектом и исчезновением признаков воспаления (покраснения, боли), ассоциированных с процессом инъекции. Этот быстрый эффект также является неожиданным эффектом, в частности, быстрое исчезновение признаков воспаления.

Через 1 месяц, но также и через 6 месяцев эффект подтверждается, и все процедуры вызывают высокий уровень удовлетворения. Этот эффект в динамике нетипичный; его продолжительность наблюдается даже в случае применения природной НА, которая не является поперечно-сшитой и имеет высокую молекулярную массу.

Таким образом, этот пример ясно демонстрирует, что пример композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяет улучшить внешний вид кожи и может

применяться для заполнения линий и/или морщин. Кроме того, этот пример четко демонстрирует, что пример композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяет достичь быстрого эффекта без нежелательных побочных эффектов, ограничивая при этом возможную воспалительную реакцию.

Таким образом, этот пример ясно демонстрирует, что пример композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяет улучшить внешний вид кожи и может применяться для заполнения линий и/или морщин без необходимости многократного и/или повторного применения композиции.

Таким образом, этот пример ясно демонстрирует, что пример композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяет улучшить внешний вид кожи и может применяться для заполнения линий и/или морщин, с сохранением эффекта на длительный срок, например, в течение 6 месяцев после нанесения.

Пример 6: Применение полимеров формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновой кислоты против старения кожи.

В этом примере описано приготовление композиции для местного применения. Это состав для местного применения, содержащий OTR41201, или OTR41202, или OTR41203, или даже семейство OTR413101, OTR413102, OTR413103 в дозах 0,1, 1, 10 или 100 мкг/мл конечного продукта, в частности готовятся композиции для местного применения, содержащие OTR41201 или OTR41202 в дозах от 1 до 10 мкг/мл с гиалуроновой кислотой или без нее при концентрациях от 0,1 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл, предпочтительно 10 мг/мл.

Составы крема соответствуют тем, которые применялись в примере 4.

Эти композиции применяются отдельно для нанесения, но также в дополнение к нанесению и/или обработке для заполнения линий кожи с применением композиции, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, как описано в примере 5 выше.

В этом примере, после заполнения линий, как описано в примере 5 выше, вышеупомянутую композицию для местного применения, содержащую OTR41201 или OTR412002 в дозах 0,1, 1, 10 или 100 мкг/мл конечного продукта, в частности готовят композиции для местного применения, содержащие OTR41201 или OTR412002 в дозах от 1 до 10 мкг/мл с гиалуроновой кислотой или без нее при концентрациях от 0,1 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл, и наносят на ранее обработанную зону.

Применяемый полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz, в частности OTR41201 или OTR41202, имеет низкую молекулярную массу, что представляет преимущество и позволяет проходить через барьер эпидермиса, а также может проникать в зону дермы и усиливать местное действие композиции, которую вводили ранее. Например, указанный полимер может с успехом дополнительно повышать секрецию коллагенов и их полярность, но также увеличивать продукцию НА против расщепления гликаназой и поддерживать и/или дополнительно расширять благоприятный эффект RGTa и НА на клеточное микроокружение.

Кроме того, этот пример ясно демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют улучшить внешний вид кожи, с успехом позволяют улучшить структуру кожи, в частности, из-за увеличения секреции коллагенов и их полярности, но также позволяют повысить защиту НА от расщепления гликаназами. Кроме того, этот пример ясно демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют достичь длительного эффекта с течением времени и/или с успехом позволяют дополнительно продлить благоприятный синергетический эффект полимеров формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислоты на клеточную микросреду.

Пример 7: Применение полимеров формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислоты для лечения сухости влагалища путем инъекции.

В этом примере применяемая композиция представляет собой композицию, описанную в примере 5 выше, содержащую 10 мкг/мл OTR4120 и 20 мг/мл НА из разных источников, в физиологической сыворотке. Смесь готовили путем взятия 100 мкл раствора OTR4120 с

помощью шприца, затем, после подсоединения указанного шприца через адаптер к шприцу, содержащему раствор НА для инъекции, пропускали содержимое из одного шприца в другой.

В одном случае, инъекции небольшого объема продукта по данному изобретению, то есть 100 мкл композиции, очень поверхностно выполняли в слизистые оболочки указанной области, расположенной между влагалищем и отверстием малых половых губ. Инъекции распределялись по десятку участков по окружности влагалища сразу за отверстием. Затем зоны инъекции массировали для равномерного распределения продукта. Сравнение эффекта наполнения и/или увлажнения ткани проводили между композицией, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$, и гиалуроновую кислоту, по сравнению с обычной композицией, содержащей только гиалуроновую кислоту. Согласно мнению врача, эффект, достигаемый с применением примера композиции по данному изобретению, то есть содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, со временем считался лучшим, чем лечение с применением композиции, содержащей только гиалуроновую кислоту.

Этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют лечить и/или уменьшать сухость влагалища. В частности, этот пример ясно демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением позволяют гидратировать биологические ткани, в частности слизистые оболочки, в частности слизистую оболочку влагалища.

Пример 8: Применение полимеров формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновой кислоты для лечения сухости влагалища.

В этом примере применяемая композиция представляет собой композицию, описанную в примере 7 выше, то есть композицию, содержащую 10 мкг/мл OTR4120 и 20 мг/мл НА из различных источников, в физиологической сыворотке. Гель наносят на палец, и выполняют массирующие движения слизистых оболочек влагалища. Это лечение можно проводить через несколько недель после инъекции, выполненной в соответствии с примером 7.

Также сообщалось, что применение геля, приготовленного с использованием OTR41203,

является очень эффективным.

Этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют лечить и/или уменьшать сухость влагалища. В частности, этот пример ясно демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, в частности при местном нанесении, позволяют гидратировать биологические ткани, в частности слизистые оболочки, в частности слизистую оболочку влагалища.

Пример 9: Применение полимеров формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислоты для лечения сухости глаз.

В этом примере применяемая композиция соответствует жидкости для промывания глаз, содержащей гиалуроновую кислоту, включая CACICOL (торговая марка) на основе RGTA OTR4120 в концентрации 100 мкг/мл. Таким образом, от 3 до 4 доз CACICOL, то есть приблизительно 1,3 мл OTR4120 при концентрации 100 мкг/мл или 1 мл CACIPLIQ (OTR4120 при концентрации 100 мкг/мл), добавляют к 10 мл раствора гиалуроновой кислоты 0,15 г/мл (например, в многодозовый флакон типа АВАК thealose (Thea Laboratories) или Viskyal или Aqualarm.

Несколько пациентов, страдающих от сильной сухости глаз (синдром Шегрена), получали смесь для промывания глаз, содержащую гиалуроновую кислоту и полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz, в частности OTR4120, по одной капле каждые 6 часов.

Потребность в добавлении капли смеси с этой частотой исчезает очень быстро, достигая 2, а затем 1 капли в день и устанавливается на уровне одной капли каждые два или три дня.

Уменьшение сухости глаз регистрировали, в частности, с учетом уменьшения потребности пациента в применении продукта и/или уменьшения частоты лечения и продолжительности лечения, в частности, по сравнению с обычным промыванием глаз.

Этот эффект описан для промывания глаз CACICOL (Evaluation of a new matrix regenerating agent in patients with Sjögren syndrome and superficial ulcerative keratitis resistant to conventional therapy: A report of 3 cases. Fajnkuchen F, Barritault D, Giocanti-Aurégan A. Medicine (Baltimore). 2018 Mar; 97(10):e9935. doi: 10.1097/MD.00000000000009935. [29]).

Однако, что удивительно, эффект наступал намного быстрее в случае комбинации в соответствии с данным изобретением, то есть полимера формулы AaXxYy или AaXxYyZz

и гиалуроновой кислоты, и, кроме того, был более стабилен, в частности, позволяя стимулировать реконструкцию более длительно сохраняющейся слезной системы, в частности, поддерживая нанесение композиции в соответствии с данным изобретением.

Этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют лечить и/или уменьшать сухость глаза. В частности, этот пример ясно демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, в частности при местном нанесении, позволяют гидратировать биологические ткани, в частности роговицу, и позволяет с успехом стимулировать и/или восстанавливать слезную систему.

Пример 10: Применение полимеров формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислоты для регидратации, сохранения сухости и возобновления роста волос.

В этом примере применяемый продукт состоит из крема Ialuset (лаборатория Genevrier (www.laboratoires-genevrier.com)), содержащего смесь 0,2% гиалуроновой кислоты в 100 г в смеси с 1 мг OTR41302 в физиологической сыворотке. Этот крем применяют каждые 3 дня путем втирания в волосы.

Это лечение демонстрирует эффект предотвращения выпадения волос, с успехом являясь способным стимулировать повторный рост волос у субъектов, которых получали лечение, в то время как композиции, содержащие только НА отдельно или только RGTА, не проявляли эффектов, в частности каких-либо заметных эффектов.

Композиция, описанная в примере 8 выше, также может применяться для этого нанесения.

Этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют регидратировать кожу головы, одновременно увлажняя капиллярные волокна. Кроме того, этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют предотвращать выпадение волос и/или стимулировать их отрастание. Кроме того, этот пример четко

демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют предотвращать и/или лечить алопецию.

Пример 11: Применение полимеров формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислоты для лечения поверхностных ожогов кожи (тепловых или пострadiaционных) или повреждений, вызванных шелушением, а также кожных язв, возникших в результате отслоения эпидермиса, или повреждений кожи или слизистых оболочек, например, после эпизиотомии.

В этом примере применяемые соединения являются идентичны соединениям, описанным в примере 6 или описанным в примере 10 выше.

Композиции готовят в виде спрея, содержащего от 0,05 до 1% гиалуроновой кислоты и 10 мкг/мл OTR4132, или OTR4135, или OTR4120, или OTR4122, или OTR4125 в физиологической сыворотке (или воде). Было обнаружено, что эти композиции особенно подходят и эффективны для лечения поверхностных ожогов. Кроме того, применение композиции, в частности, в форме спрея, позволяло предотвратить боль и риск усугубления поражения, которое может возникнуть во время нанесения композиции.

Указанная формула водного раствора для спрея не содержит жирных кислот, что представляет собой преимущество и позволяет избежать риска того, что присутствие остатков жирных кислот, которые еще не устранены и остаются после крема, являются причиной обострения ожога в результате эффекта «барбекю».

Этот состав также синергическим образом продемонстрировал степень эффективности в обеспечении более качественного рубцевания и в уменьшении боли, что невозможно было наблюдать ни с одним из продуктов, применяемых по отдельности.

Продукты на основе RGTA с очень высокой молекулярной массой, в частности OTR4122, OTR4125 и формы, содержащие ацетилированные группы OTR4132 и OTR4135, распыляемые в виде спрея и в смеси с гиалуроновой кислотой, оказались еще более эффективными, в частности при применении указанного спрея для лечения пациентов, страдающих буллезным эпидермолизом, дополнительно усиливая эффекты, описанные в случае этой патологии при применении OTR4120 отдельно (A Rapid Response to Matrix Therapy With RGTA in Severe Epidermolysis Bullosa. Malaq AA, Barritault D. Eplasty. 2012;

12:ic15 [30]). Кроме того, применение комбинации и/или композиции в соответствии с данным изобретением с успехом позволяет получить закрытие ран, которые становятся более твердыми и/или рубцевание которых оказывается более эффективным, например, закрытие ран, которые кажутся более устойчивыми к повторному открытию.

Аналогичным образом, боль значительно уменьшилась во время местного применения продукта в форме спрея или в форме геля, как описано в примере для буллезного эпидермолиза, или во время рубцевания после эпизиотомии путем местного нанесения геля (в соответствии с примером 8) или спрея.

Кроме того, эти примеры четко демонстрируют, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом делают возможным образование рубцов, например, ран и/или ожогов кожи. Кроме того, этот пример ясно демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют способствовать рубцеванию язв кожи в результате буллезного эпидермолиза, или повреждений, вызванных надрезом или разрывом слизистых оболочек, и, кроме того, с успехом обеспечивают прочное рубцевание с повышенным качеством рубца и уменьшением боли.

Пример 12: Применение полимеров формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислоты для лечения язв во рту, заболеваний десен или мукозита.

В этом примере готовят водные составы, содержащие RGTA OTR4120 или RGTA OTR41202 в концентрации 10 мкг/мл, смешанные с гиалуроновой кислотой (10 мг/мл). Водные растворы независимо помещают в стеклянные флаконы по 20 мл, закрытые пробкой, снабженной насосом, доставляющим 140 мкл/при каждом прикосновении. Композицию распыляют непосредственно в ротовую полость пациентам, имеющих язвы во рту, заболевания десен или мукозит. Таким образом, продукты по данному изобретению, в частности, вводимые в форме спрея, демонстрируют значительно повышенный уровень эффективности для лечения язв во рту, заболеваний десен и мукозита, и, в частности, эффект при лечении язв во рту, заболеваний десен и мукозита наступает намного быстрее, чем у каждого из продуктов, применяемых по отдельности.

Этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным

изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют лечить раны и/или патологии во рту. В частности, этот пример ясно демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют лечить язвы во рту, заболевания десен и мукозит и, таким образом, способствуют заживлению и/или позволяют улучшить внешний вид и/или структуру слизистых оболочек щек.

Пример 13: Применение полимеров формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислоты при лечении изменений опорно-двигательного аппарата (суставов, сухожилий, связок, межпозвоночных дисков) и суставов нижней челюсти.

В этом примере применяемые составы комбинируют RGTA OTR4120 или OTR4131 в концентрации 10 мкг/мл с гиалуроновой кислотой, обычно применяемой в предпочтительных концентрациях от 10 до 25 мг/мл, таких как те, которые применяются в примере 5.

Композицию вводят путем инъекции рядом с пораженной областью или непосредственно на участке поражения, например, посредством внутрисуставного пути, если поражение является хондральным, костно-суставным, или внутрисухожильным, или перисухожильным, или посредством внутримышечного пути в случае разрыва или растяжения. Продукты по данному изобретению легко диффундируют в область поражения и вокруг нее, заполняя пространство, образованное поражением.

У лиц, получающих лечение, независимо определяют патологию и/или изменение опорно-двигательной системы, например, в области суставов, например, при артрите коленного или тазобедренного сустава, а также временные проблемы с челюстью в области сухожилий, например, частичные разрывы сухожильных или связочных волокон, как уже было описано в публикации Jacquet-Guibon S, 2018 [20] with OTR4131 products in sport horses, или в обзоре Barritault D et al. [18], в частности, при сращении позвонков [18] или инъекции рядом с областью интрадискальной зоны, или в диссертации Carnicer David, Preliminary report - ultrasonographic evolution of tendon lesions treated with RGTA in horses, Maison Alfort National Veterinary School, February 2009 [36], в области связок на примере проблем с суставами нижней челюсти, леченных с помощью инъекции в зону в околосуставной области рядом с фиброзно-хрящевым суставным диском, дисковыми

связками и мышцами нижней челюсти, или, в действительности, в области межпозвонковых дисков, особенно в зона уплощения межпозвоночного диска (L1).

В этих процедурах результат и эффект наступают быстро, в частности, характерно немедленное исчезновение боли, и, кроме того, эффект является длительным, сохраняясь более года, что представляет собой преимущество, и, в частности, эффект является ассоциированным с местным нанесением примера композиции в соответствии с данным изобретением, в частности крема, описанного в примере 6, содержащего полимеры с низкой молекулярной массой, например от 3000 до 6000 Дальтон, что представляет собой преимущество, при этом полимеры являются ассоциированными или не ассоциированными с НА.

Полученные результаты и эффекты при применении примера композиции в соответствии с данным изобретением, являются лучшими по сравнению с результатами, полученными при применении RGTa отдельно, что представляет собой преимущество, как описано в исследовании Jacquet-Guibon S, 2018 [20] или Carnicer [36].

Кроме того, особенно полезный, неожиданный и удивительный эффект наблюдался при применении инъекционного препарата для лечения поражений суставов и сухожилий. То же самое относится к случаю боли, ассоциированной с поражением межпозвоночных дисков, когда боль исчезла и не появилась снова по прошествии более года.

Этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют лечить патологии и/или патологические состояния опорно-двигательного аппарата. В частности, этот пример ясно демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют лечить поражения суставов, поражения сухожилий, патологии, ассоциированные с межпозвоночным диском, например, компрессию диска, поражение диска, например, посредством восстановления его структуры и/или содействия его рубцеванию. Кроме того, этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют лечить боль синергическим образом, например, боль, ассоциированную с поражением межпозвоночных дисков.

Пример 14: Применение полимеров формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновой кислоты при лечении заболеваний пародонта.

В этом примере композицию применяют независимо от того, что описано в примерах 5 или 13. Композицию применяют независимо, в частности, путем местного нанесения на область поражения, путем заполнения, инъекции пародонтальных карманов, костных трансплантатов.

Композицию вводят посредством инъекции либо непосредственно в десны, либо в область пародонтального кармана, либо откладывают в указанном кармане.

После нанесения, композиция по данному изобретению позволила улучшить резорбцию поражений или приживления пародонта, что наблюдалось при применении продуктов на основе полимера формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$, применяемых отдельно. Кроме того, пример композиции в соответствии с данным изобретением позволил успешно лечить патологии пародонта, в частности, восполнить недостаток поддерживающих зубы тканей и восстановить десны.

Кроме того, результаты, полученные с помощью примера композиции в соответствии с данным изобретением, демонстрируют повышенную эффективность и, неожиданно, синергический эффект при лечении по сравнению с результатами, полученными с применением только RGTA, например, как описано в публикации Barritault D et al. 2017 [18] или, по мнению специалиста в данной области техники, по сравнению с результатами, полученными с применением только НА.

Пример 15: Зубная паста, содержащая полимеры формулы $AaXxYy$ или $AaXxYyZz$ и гиалуроновую кислоту.

Композиция в соответствии с данным изобретением, содержащая биосовместимый полимер и гиалуроновую кислоту, может быть легко включена во все типы зубных паст и может использоваться для местного применения в качестве зубной пасты.

В этом примере зубные пасты представляют собой пасты, в частности для применения дважды в день, независимо содержащие концентрацию RGTA OTR4120 или OTR4131,

составляющую 1 мкг/мл, и концентрацию гиалуроновой кислоты 20 мг/мл.

Зубная паста полезна, в частности, для применения дважды в день и с успехом позволяет лечить и/или предотвращать заболевания пародонта.

Пример 16: Применение полимеров формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислоты при лечении фиброза, например, спаек тканей.

В этом примере применяются композиции, содержащие RGTA OTR4120 или OTR4131 в концентрации 10 мкг/мл и гиалуроновую кислоту в концентрации от 5 до 20 мг/мл.

Как продемонстрировано в примере 2, RGTAOTR4120 или OTR4131 в концентрации 10 мкг/мл в комбинации с гиалуроновой кислотой обладают синергическим эффектом не только для снижения количества коллагена 3, который чрезмерно экспрессируется при фиброзе, но также для увеличения количества коллагена 1, чтобы достичь соотношения COL3/COL1, которое очень близко к таковому в нормальной ткани, но также учитывая его способности активировать секрецию базальной, а не апикальной стороны.

Это свойство смеси, в частности, используется в случае применения продукта по данному изобретению в форме спрея, например, как описано в примерах 6, 10 и 12, для послеоперационного открытого нанесения. Например, после лапаротомии и покрытия тканей и органов путем распыления спрея перед закрытием раны или в момент введения имплантата, например, кардиостимулятора, протезов, катетеров, для чего желательно уменьшить с течением времени адгезию соединительной ткани.

При этих показаниях было обнаружено, что применение спрея является очень эффективным и может быть верифицировано, в частности, у пациента, которому была выполнена вторая лапаротомия.

Этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют предотвращать и/или лечить фиброз. В частности, этот пример наглядно демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую

кислоту, с успехом позволяют предотвратить образование спаек, например, в области живота, например, после хирургической операции на органах брюшной полости.

Пример 17: Применение полимеров формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислоты при лечении фиброза.

В этом примере применяются композиции, содержащие RGTA OTR4120 или OTR4131 в концентрации 10 мкг/мл и гиалуроновую кислоту в концентрации от 0,1 до 2 мг/мл.

В этом примере фиброзы представляют собой фиброзы, которые присутствуют, в частности, в области ишемии мышц или головного мозга.

Введение композиций осуществляют с помощью обычных способов, известных специалисту в данной области техники.

RGTA известен своим защитным и антифибротическим эффектом на функциональное восстановление мышц [26; 27] или ишемию головного мозга (Theranostics. 2018 Nov 12; 8(21):5814-5827. doi: 10.7150/thno.28252. eCollection 2018., A heparan sulfate-based matrix therapy reduces brain damage and enhances functional recovery following stroke. Khelif Y, Toutain J, Quittet MS, Chantepie S, Laffray X, Valable S, Divoux D, Sineriz F, Pascolo-Rebouillat E, Papy-Garcia D, Barritault D, Touzani O, Bernaudin M. [31]).

В этом примере комбинация RGTA, например, OTR4120 или 4131, с гиалуроновой кислотой также будет иметь синергетический эффект при лечении фиброза и, кроме того, будет эффективной для функционального восстановления пролеченной фиброзной мышцы.

Этот пример четко демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом позволяют лечить фиброз, в частности фиброз мышц. В частности, этот пример наглядно демонстрирует, что примеры композиции в соответствии с данным изобретением, содержащей полимер формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновую кислоту, с успехом могут позволить предотвратить образование фиброза, улучшая при этом функциональное восстановление ткани, например, фиброзной мышцы.

Пример 18: Применение полимеров формулы AaXxYy или AaXxYyZz и гиалуроновой кислоты при лечении дегенеративных заболеваний.

В этом примере применяются композиции, содержащие RGTA OTR4120 или OTR4131 в концентрации 10 мкг/мл и гиалуроновую кислоту в концентрации от 0,1 до 2 мг/мл.

RGTA также известен своими эффектами при лечении нейродегенеративных заболеваний (EP 12305414 [32]), в частности, при внутриаириальном или внутримозговом введении RGTA.

Введение композиций осуществляют с помощью обычных способов, известных специалисту в данной области техники, в частности, путем внутриаириального или внутримозгового введения.

Субъекты страдают, в частности, нейродегенеративными заболеваниями, например, как описано в публикации EP 12305414 [32].

В этом примере комбинация RGTA, например, OTR4120 или 4131, с гиалуроновой кислотой также будет иметь синергетический эффект при лечении нейродегенеративных заболеваний.

Список литературы

1. Modified hyaluronic acid based materials for biomedical applications. Tiwari S, Bahadur P. *Int J Biol Macromol*. 2019 Jan; 121:556-571.doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.10.049. Epub 2018 Oct 12. Обзор.
2. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, Sohail M, Ramli NA, Thu HE, Hussain Z. *Int J Biol Macromol*. 2018 Dec; 120(Pt B): 1682-1695. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188
3. Reduction of postoperative adhesion development. Diamond MP. *Fertil Steril*. 2016Oct; 106(5):994-997.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.029. Epub 2016 Sep 10..Обзор.
4. Патентный документ US06689741, US2014301972A1
5. Reversal of abnormal collagen production in Crohn's disease intestinal biopsies treated with regenerating agents. Alexakis C, Caruelle JP, Sezeur A, Cosnes J, Gendre JP, Mosnier H, Beaugerie L, Gallot D, Malafosse M, Barritault D, Kern P. *Gut*. 2004 Jan; 53(1):85-90.
6. Insights on a new path of pre-mitochondrial apoptosis regulation by a glycosaminoglycan mimetic. Yue XL, Lehri S, Li P, Barbier-Chassefière V, Petit E, Huang QF, Albanese P, Barritault D, Caruelle JP, Papy-Garcia D, Morin C. *Cell Death Differ*. 2009 May; 16(5):770-81. doi: 10.1038/cdd.2009.9
7. Differential effect triggered by a heparan mimetic of the RGTA family preventing oral mucositis without tumor protection. Mangoni M, Yue X, Morin C, Violot D, Frascogna V, Tao Y, Opolon P, Castaing M, Auperin A, Biti G, Barritault D, Vozenin-Brotons MC, Deutsch E, Bourhis J. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15; 74(4):1242-50. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.03.006
8. RGTA OTR4120, a heparan sulfate mimetic, is a possible long-term active agent to heal burned skin. Garcia-Filipe S, Barbier-Chassefiere V, Alexakis C, Huet E, Ledoux D, Kerros ME, Petit E, Barritault D, Caruelle JP, Kern P. *J Biomed Mater Res A*. 2007Jan; 80(1):75-8
9. Патентный документ EP1677807
10. Heparin-like synthetic polymers, named RGTAs, mimic biological effects of heparin in vitro. Rouet V, Meddahi-Pellé A, Miao HQ, Vlodavsky I, Caruelle JP, Barritault D. *J Biomed Mater Res A*. 2006 Sep 15; 78(4):792-7
11. FGF protection and inhibition of human neutrophil elastase by carboxymethyl benzylamide sulfonate dextran derivatives. Meddahi A, Lemdjabar H, Caruelle JP, Barritault D, Hornebeck W. *Int J Biol Macromol*. 1996 Feb; 18(1-2):141-5.

12. Human plasmin enzymatic activity is inhibited by chemically modified dextrans. Ledoux D, Papy-Garcia D, Escartin Q, Sagot MA, Cao Y, Barritault D, Courtois J, Hornebeck W, Caruelle JP. *J Biol Chem*. 2000 Sep 22; 275(38):29383-90
13. Heparan sulfate mimetics modulate calpain activity during rat Soleus muscle regeneration. Zimowska M, Szczepankowska D, Streminska W, Papy D, Tournaire MC, Gautron J, Barritault D, Moraczewski J, Martelly I. *J Cell Physiol*. 2001 Aug; 188(2):178-87.
14. RGTA® or ReGeneraTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. Barritault D, Gilbert-Sirieix M, Rice KL, Siñeriz F, Papy-Garcia D, Baudouin C, Desgranges P, Zakine G, Saffar JL, van Neck J. *Glycoconj J*. 2017 Jun; 34(3):325-338. doi:10.1007/s10719-016-9744-5
15. Tammi R., Agren UM., Tuhkanen AL., Tammi M. Hyaluronan metabolism in skin. *Progress in Histochemistry & Cytochemistry*. 29(2):1-81, 1994
16. R. Stern et al., *European Journal of Cell Biology* 58 (2006) 699-715)
17. Yasunori I. et al., *Biomaterials* 2011, 32:769e776) et Petit E. et al., *Biomacromolecules*. 2004 Mar-Apr; 5(2):445-52.
18. RGTA®-based matrix therapy - A new branch of regenerative medicine in locomotion. Barritault D, Desgranges P, Meddahi-Pellé A, Denoix JM, Saffar JL. *Joint Bone Spine*. 2017 May; 84(3):283-292. doi:10.1016/j.jbspin.2016.06.012.
19. Frescaline G. et al., *Tissue Eng Part A*. 2013 Jul; 19(13-14):1641-53. doi:10.1089/ten.TEA.2012.0377).
20. Randomized controlled trial demonstrates the benefit of RGTA® based matrix therapy to treat tendinopathies in racing horses. Jacquet-Guibon S, Dupays AG, Coudry V, Crevier-Denoix N, Leroy S, Siñeriz F, Chiappini F, Barritault D, Denoix JM. *PLoS One*. 2018 Mar 9; 13(3):e0191796. doi:10.1371/journal.pone.0191796
21. Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds. Holmes BB, DeVos SL, Kfoury N, Li M, Jacks R, Yanamandra K, Ouidja MO, Brodsky FM, Marasa J, Bagchi DP, Kotzbauer PT, Miller TM, Papy Garcia D, Diamond MI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 13; 110(33):E3138-47. doi: 10.1073/pnas.1301440110
22. Structure-activity studies of heparan mimetic polyanions for anti-prion therapies. Ouidja MO, Petit E, Kerros ME, Ikeda Y, Morin C, Carpentier G, Barritault D, Brugère-Picoux J, Deslys JP, Adjou K, Papy-Garcia D. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Nov 9; 363(1):95-100.
23. In Vitro Evaluation of the Sensitivity of a Hyaluronic Acid PEG Cross-Linked to Bovine Testes Hyaluronidase Nicola Zerbinati et al *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Jan 25; 6(1):20-24 <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018>

24. Sall I, Férard G. Comparison of the sensitivity of 11 crosslinked hyaluronic acid gels to bovine testis hyaluronidase. *PolymDegrad Stab.* 2007; 92:915-919. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2006.11.020>.
25. Reissig JL, Strominger JL, Leloir LF. A modified colorimetric method for the estimation of N-acetylamino sugars. *J Biol Chem* 1955; 217:959e96.
26. A substituted dextran enhances muscle fiber survival and regeneration in ischemic and denervated rat EDL muscle. Desgranges P, Barbaud C, Caruelle JP, Barritault D, Gautron J. *FASEB J.* 1999 Apr; 13(6):761-6.
27. New agents for the treatment of infarcted myocardium. Yamauchi H, Desgranges P, Lecerf L, Papy-Garcia D, Tournaire MC, Moczar M, Loisanse D, Barritault D. *FASEB J.* 2000 Nov; 14(14):2133-4.
28. Asselot-Chapel C, et al Expression of fibronectin and interstitial collagen genes in smooth muscle cells: modulation by low molecular weight heparin fragments and serum. *Biochem Pharmacol.* 1995 Mar 1; 49(5):653-9.
29. Evaluation of a new matrix regenerating agent in patients with Sjögren syndrome and superficial ulcerative keratitis resistant to conventional therapy: A report of 3 cases. Fajnkuchen F, Barritault D, Giocanti-Aurégan A. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar; 97(10):e9935. doi: 10.1097/MD.00000000000009935.
30. A Rapid Response to Matrix Therapy With RGTA in Severe Epidermolysis Bullosa. Malaq AA, Barritault D. *Eplasty.* 2012; 12:ic15.
31. Theranostics. 2018 Nov 12;8(21):5814-5827. doi:10.7150/thno.28252. eCollection 2018., A heparan sulfate-based matrix therapy reduces brain damage and enhances functional recovery following stroke. Khelif Y, Toutain J, Quittet MS, Chantepie S, Laffray X, Valable S, Divoux D, Sineriz F, Pascolo-Rebouillat E, Papy-Garcia D, Barritault D, Touzani O, Bernaudin M.
32. EP 12305414
33. Jammed Microgel Inks for 3D Printing Applications., Highley CB, Song KH, Daly AC, Burdick JA. *Adv Sci (Weinh).* 2018 Oct 24; 6(1):1801076. doi:10.1002/advs.201801076.
34. Collagen/heparin sulfate scaffolds fabricated by a 3D bioprinter improved mechanical properties and neurological function after spinal cord injury in rats. Chen C, Zhao ML, Zhang RK, Lu G, Zhao CY, Fu F, Sun HT, Zhang S, Tu Y, Li XH. *J Biomed Mater Res A.* 2017 May; 105(5):1324-1332. doi:10.1002/jbm.a.36011. Epub 2017
35. Development and Evaluation of Hyaluronic Acid-Based Hybrid Bio-Ink for Tissue Regeneration. Lee J, Lee SH, Kim BS, Cho YS, Park Y. *Tissue Eng Regen Med.* 2018 Sep 21; 15(6):761-769. doi: 10.1007/s13770-018-0144-8. eCollection 2018 Dec.

36. Carnicer David, Preliminary report - ultrasonographic evolution of tendon lesions treated with RGTA in horses, Maison Alfort National Veterinary School, February 2009.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая или дерматологическая композиция для применения в качестве лекарственного средства, при этом указанная композиция содержит:

- биосовместимый полимер общей формулы (I):



где:

A представляет собой мономер,

X представляет собой $-R_1COOR_2$ или $-R_9(C=O)R_{10}$ группу,

Y представляет собой O- или N-сульфонатную группу, отвечающую одной из следующих формул: $-R_3OSO_3R_4$, $-R_5NSO_3R_6$, $R_7SO_3R_8$, где:

R_1 , R_3 , R_5 и R_9 независимо представляют собой алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, которая необязательно содержит один или большее количество ароматических циклов, за исключением бензиламина и бензиламинсульфоната, R_2 , R_4 , R_6 и R_8 независимо представляют собой атом водорода или катион,

R_7 и R_{10} независимо представляют собой связь, алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную,

“a” представляет собой количество мономеров,

“x” представляет собой скорость замещения мономеров A группами X, “y” представляет собой скорость замещения мономеров A группами Y, и

- гиалуроновую кислоту.

2. Косметическое нетерапевтическое или дерматологическое применение композиции, содержащей:

- биосовместимый полимер общей формулы (I):



где:

A представляет собой мономер,

X представляет собой $-R_1COOR_2$ или $-R_9(C=O)R_{10}$ группу,

Y представляет собой O- или N-сульфонатную группу, отвечающую одной из следующих формул: $-R_3OSO_3R_4$, $-R_5NSO_3R_6$, $R_7SO_3R_8$, где:

R_1 , R_3 , R_5 и R_9 независимо представляют собой алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, которая необязательно содержит один или большее количество ароматических циклов, за исключением бензиламина и

бензиламинсульфоната, R_2 , R_4 , R_6 и R_8 независимо представляют собой атом водорода или катион,

R_7 и R_{10} независимо представляют собой связь, алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную,

“а” представляет собой количество мономеров,

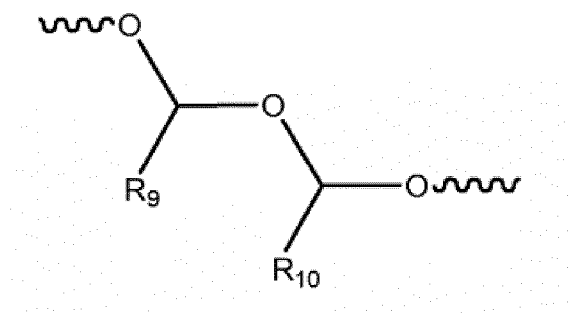
“х” представляет собой скорость замещения мономеров А группами X, “у” представляет собой скорость замещения мономеров А группами Y, и

- гиалуроновая кислота.

3. Композиция для нанесения или применения по любому из пп.1 или 2, отличающаяся тем, что идентичные или разные мономеры А выбирают из сахаров, сложных эфиров, спиртов, аминокислот, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, белков или их производных.

4. Композиция для нанесения или применения по любому из пп.1 - 3, отличающаяся тем, что идентичные или разные мономеры А выбирают из сахаров или их производных.

5. Композиция для нанесения или применения по любому из пп.1 - 4, отличающаяся тем, что не более 20% мономеров А независимо представляют собой мономеры следующей формулы:



где R_9 и R_{10} независимо представляют собой атом кислорода, алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, гетероарильную группу, независимо содержащую один или большее количество атомов кислорода и/или азота, альдегидную группу, группу карбоновой кислоты, диол, замещенный диол, группу формулы $-R_{11}-(X)_n-R_{12}$, где R_{11} представляет собой алифатическую углеводородную цепь от C_1 до C_4 , необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, X представляет собой гетероатом, выбранный из кислорода и азота, n представляет собой целое число от 1 до 4, и R_{12} представляет собой атом водорода,

алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, гетероарильную группу, независимо содержащую один или большее количество атомов кислорода и/или азота, альдегидную группу, группу карбоновой кислоты, диол, замещенный диол.

6. Композиция для нанесения или применения по любому из пп. 1 - 5, отличающаяся тем, что количество мономера «а» таково, что масса указанных полимеров формулы (I) больше или равна 3000 дальтон.

7. Композиция для нанесения или применения по любому из пп.1 - 6, отличающаяся тем, что степень замещения «х» составляет от 10 до 150%.

8. Композиция для нанесения или применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что степень замещения «у» составляет от 10 до 170%.

9. Композиция для нанесения или применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что радикал R выбирают из линейной или разветвленной алкильной, аллильной или арильной группы.

10. Композиция для нанесения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный биосовместимый полимер дополнительно содержит химические функциональные группы Z, которые отличаются от X и Y и способны придавать указанному полимеру дополнительные биологические или физико-химические свойства.

11. Композиция для нанесения по п.10, отличающаяся тем, что степень замещения «z» всех мономеров A группами Z составляет от 1 до 50%.

12. Композиция для нанесения по любому из пп.10 или 11, отличающаяся тем, что группа Z представляет собой вещество, способное придавать указанным полимерам улучшенную растворимость или липофильность.

13. Композиция для нанесения по п. 12, отличающаяся тем, что группы Z идентичны или различны и выбраны из группы, включающей аминокислоты, жирные кислоты,

жирные спирты, керамида или их производные, или действительно относящиеся к нуклеотидным последовательностям.

14. Композиция для применения по любому из пп. 6 - 13, отличающаяся тем, что группы R_9 и R_{10} независимо и необязательно замещены группой Z.

15. Композиция для применения по п. 1 или любому из пп. 3 - 14, когда они зависят от п. 1, отличающаяся тем, что лекарственное средство предназначено для лечения поражений тканей и/или их сухости и/или фиброза.

16. Композиция для применения по п.1 или любому из пп. 3 - 14, когда они зависят от п. 1, отличающаяся тем, что лекарственное средство предназначено для предотвращения и/или лечения заболеваний и/или патологий, выбранных из группы, включающей фиброз, поражения тканей, патологии и/или патологические состояния опорно-двигательного аппарата, отслоение сетчатки и/или лечение возрастной макулярной дегенерации, сухой возрастной макулярной дегенерации, влажной возрастной макулярной дегенерации, сухости тканей, сухости слизистой оболочки, буллезного эпидермолиза, заболеваний пародонта, заболеваний слизистой оболочки полости рта, ожогов, дегенеративных заболеваний.

17. Композиция для применения по п. 1 или любому из пп. 3 - 14, в зависимости от п. 1, отличающаяся тем, что лекарственное средство предназначено для лечения поражений кожи.

18. Композиция для применения по п. 1 или любому из пп. 3 - 14, в зависимости от п. 1, отличающаяся тем, что лекарственное средство предназначено для лечения дегенеративного заболевания.

19. Композиция для применения по п. 2 или любому из пп. 3 - 14 в зависимости от п. 2, отличающаяся тем, что нетерапевтическое косметическое применение представляет собой применение против старения и/или применение для защиты кожи от внешних воздействий и/или для лечения и/или предотвращения старения кожи.

20. Применение фармацевтической композиции, содержащей:

i. биосовместимый полимер общей формулы (I):



где:

A представляет собой мономер,

X представляет собой $-R_1COOR_2$ группу,

Y представляет собой O- или N-сульфонатную группу, отвечающую одной из следующих формул: $-R_3OSO_3R_4$, $-R_5NSO_3R_6$, $R_7SO_3R_8$, где:

R_1 , R_3 , R_5 и R_9 независимо представляют собой алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, которая необязательно содержит один или большее количество ароматических циклов, за исключением бензиламина и бензиламинсульфоната, R_2 , R_4 , R_6 и R_8 независимо представляют собой атом водорода или катион,

R_7 и R_{10} независимо представляют собой связь, алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную,

“a” представляет собой количество мономеров,

“x” представляет собой скорость замещения мономеров A группами X, “y” представляет собой скорость замещения мономеров A группами Y, и

ii. гиалуроновую кислоту для приготовления лекарственного средства.

21. Косметическое нетерапевтическое применение композиции, содержащей:

i. биосовместимый полимер общей формулы (I),



где:

A представляет собой мономер,

X представляет собой $-R_1COOR_2$ группу,

Y представляет собой O- или N-сульфонатную группу, отвечающую одной из следующих формул:

$-R_3OSO_3R_4$, $-R_5NSO_3R_6$, $R_7SO_3R_8$, где:

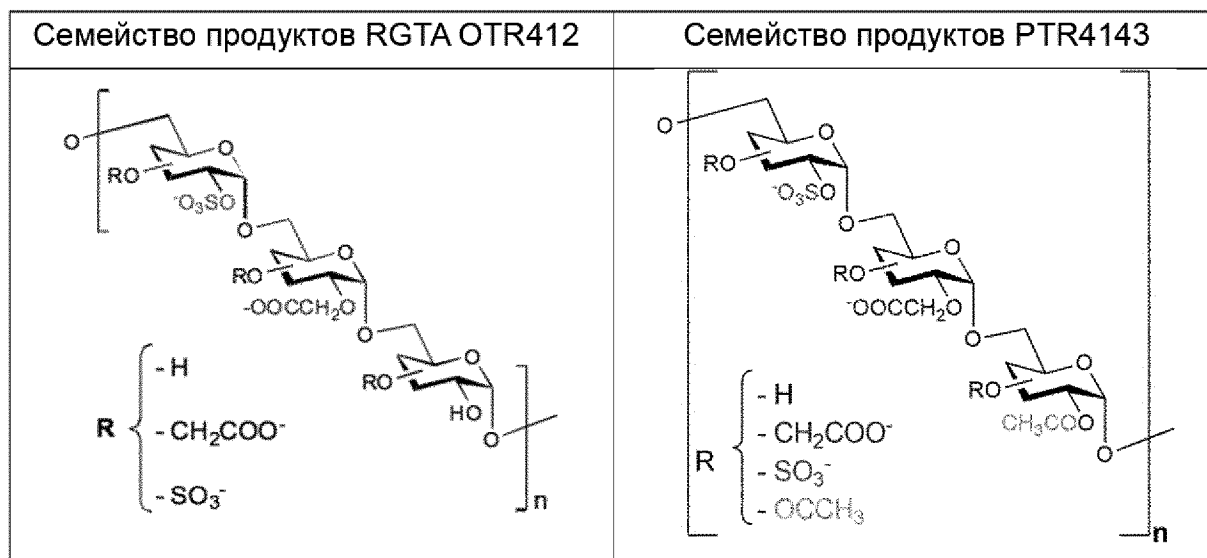
R_1 , R_3 , R_5 и R_9 независимо представляют собой алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную, которая необязательно содержит один или большее количество ароматических циклов, за исключением бензиламина и бензиламинсульфоната, R_2 , R_4 , R_6 и R_8 независимо представляют собой атом водорода или катион,

R_7 и R_{10} независимо представляют собой связь, алифатическую углеводородную цепь, необязательно разветвленную и/или ненасыщенную,

“a” представляет собой количество мономеров,

“x” представляет собой скорость замещения мономеров А группами X, “у” представляет собой скорость замещения мономеров А группами Y, и

ii. гиалуроновую кислоту.



Фиг. 1