



FI000100581B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 100581 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.01.98

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

A 61K 7/48, 31/20

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 920906

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 28.02.92

(24) Alkupäivä - Löpdag 30.08.90

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 28.02.92

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/US90/04939

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

01.09.89 US 402271 P

(73) Haltija - Innehavare

1. Kligman, Albert M., 210 West Rittenhouse Square, Philadelphia, PA 19103, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Kligman, Albert M., 210 West Rittenhouse Square, Philadelphia, PA 19103, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Retinoidia sisältävän koostumuksen kosmeettinen käyttö *striae distensae* -vaurioiden koon pienentämiseksiKosmetisk användning av en komposition som innehåller en retinoid för reducerande av storleken av *striae distensae*-skador

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 881217 (A 61K 7/48), FI B 56931 (A 61K 31/20), FR A 2647015 (A 61K 31/20)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Striae distensae -vaurioita voidaan estää ja/tai niiden kokoa pienentää levittämällä vaurioiden kohteena olevalle iholle paikallisesti vaikuttava määrä retinoidia, edullisesti retinolihapoa, edullisesti päivittäin dermatologisesti hyväksyttävissä väliaineessa, kuten esimerkiksi voidepohjassa, jossa retinolihapon pitoisuus on noin 0,025 - 0,1 paino-%. *Striae rubrae* -vaiheessa levitettyä retinoidi voi olla tehokas *striae albae* -vaurioiden estämisessä, ja kummassa vaiheessa tahansa levitettyä retinoidi voi olla tehokas vaurioiden laajuuden ja syvyyden pienentämisessä, johon liittyy pintarakenteen ja pehmyden paraneminen.

Striae distensae-skador kan förhindras och/eller reduceras i storlek genom att på huden, vilken åsamkats skadan, anbringas en effektiv mängd av en retinoid, företrädesvis retinonsyra, företrädesvis genom dagligt anbringande i en dermatologiskt godtagbar bärare, såsom i en baskräm, i en koncentration av ca. 0,025 - 0,1 vikt-% retinonsyra. Då retinoiden anbringas under *striae rubrae*-stadiet, kan den eventuellt effektivt förhindra uppkomsten av *striae albae*-skador, och då den anbringas i någotdera skedet, kan retinoiden eventuellt effektivt reducera bredden och djupet av skadan och åstadkomma förbättrad textur och mjukhet.

Retinoidia sisältävän koostumuksen kosmeettinen käyttö *striae distensae* -vaurioiden koon pienentämiseksi

5 Tämä keksintö koskee retinoidia sisältävän koostumuksen kosmeettista käyttöä *striae distensae* -vaurioiden koon pienentämiseksi.

10 Venytysarpijuovat (*striae distensae*) ovat hyvin yleisiä vaurioita. Niitä esiintyy useimmilla terveillä aikuisilla naisilla, ja ne ovat saaneet alkunsa joko murrosiän aikana tai ensimmäisen raskauden aikaan. Niiden kehittymistä edeltää usein ihon venyminen, kuten painon noustessa nopeasti, tai mekaaninen rasitus, kuten painonnostossa. Noin 50 %:lla raskaana olevista naisista kehittyy näitä vaurioita, joita kutsutaan usein venymisjäljiksi, 15 reisiin, vatsaan ja rintoihin raskauden kestettyä noin 3 - 4 kuukautta. Sellaisia vaurioita havaitaan kuitenkin myös riu'uttavissa tiloissa, esimerkiksi tuberkuloosissa ja lavantaudissa, sekä myös voimakkaasti laihduttavien dieettien jälkeen.

20 *Striae distensae* -vaurioiden patogeneesi on epäselvä. Toisilla raskaana olevilla naisilla kyseisiä vaurioita ei kehity; vaurioita ei ole tuotettu kokeellisesti eikä eläinmallia ole olemassa.

25 Kliinikot ovat tietoisia siitä, että venytysarpijuovat kehittyvät ajan mittaan tulehduksen varhaisvaiheen (*striae rubrae*) kautta tyypillisiksi valkoisiksi venymisjäljiksi (*striae albae*). *Striae rubrae* ovat punaisia, lievästi koholla olevia, viivamaisia vaurioita, jotka voivat olla arkoja. Myöhemmin vauriot mataloituvat ja punaisuus 30 häviää, jolloin jää jäljelle pysyvä aaltomainen painuma, joka on *striae albae*. *Striae albae* -vauriot voivat olla laajuudeltaan 5 - 15 mm, painuneita ja pinnaltaan poimuttuneita. Ne ovat venymisjälkiä, jotka säilyvät eliniän, koska niille ei tähän saakka ole tunnettu mitään hoitoa.

Arpijuovien (joilla on aina niiden aiheuttajasta riippumatta samanlainen ulkonäkö) histopatologia on aiheuttanut paljon kiistelyä. P. Zheng et al., *Anatomy of Striae*, *British Journal of Dermatology* 112 (1985) 185 - 193, ovat esittäneet todisteita siitä, että *striae albae*-vauriot ovat todellisia arpia, jotka ovat seurausta aikaisemmasta, kimmoisia kuituja tuhoavasta tulehdusprosessista. Niiden muodostumista ei saa aikaan rasituksen aiheuttama ihon kuituverkon rikkoutuminen.

Retinoideja, erityisesti retinolihippaa, on aikaisemmin levitetty iholle paikallisesti monien ihosairauksien hoitamiseksi. Tutustukaa esimerkiksi katsaukseen, jonka ovat esittäneet Thomas et al., *The Therapeutic Uses of Topical Vitamin A Acid*, *Journal of the American Academy of Dermatology* 4 (1981) 505 - 513. Tiedetään, että tretinoiinilla on anti-inflammatorinen vaikutus, jota voidaan käyttää hyväksi kroonisten dermatoosien, kuten psoriasiksen ja *lichen planus*in, lievityksessä.

US-patenttijulkaisujen 4 603 146, 4 877 805 ja 4 888 342 mukaan paikallisesti käytettävät retinoidit ovat olleet tehokkaita uusien kollageenikuitujen muodostumisen stimuloinnissa, uusien verisuonien tuottamisessa, kimmoisissa kuiduissa esiintyvien epänormaaliuksien korjaamisessa ja neoplastisten kasvustojen poistamisessa auringon kroonisesti vaurioittamasta ihosta. Retinolihippaa on käytetty maailmanlaajuisesti liiallisesta altistumisesta auringonvalon ultraviolettisäteilylle seurauksena olevien valovaurioiden hidastamiseen ja niiden kehityksen kääntämiseen päinvastaiseksi.

Kirjallisuudessa on raportoitu myös selässä esiintyvien, aknen jälkeisten, koholla olevien, hypertrofisten arpien parantamisesta paikallisesti käytettävällä retinolihipolla. Nämä hypertrofiset arvet ovat alkuperältään hyvin erilaisia, seurausta vakavista kystisistä leesioista ja johtavat kollageenin voimakkaaseen lisääntymiseen.

Striae distensaen tapauksessa asia on päinvastoin; kollageeni vähenee, mihin liittyy atrofinen arpeutuminen.

Tämän keksinnön mukaisesti on todettu, että *striae distensae* -vaurioiden kokoa voidaan pienentää levittämällä vaurioiden kohteena olevalle ihon alueella paikallisesti retinoidia, edullisesti tretinoiinia. Retinoidi levitetään dermatologisesti hyväksyttävässä väliaineessa, kuten esimerkiksi voidepohjassa, jossa sen pitoisuus on tretinoiinin tapauksessa edullisesti noin 0,025 - 0,1 paino-%, yleensä päivittäin. *Striae rubrae* -vaiheessa käytettäessä retinoidi estää *striae albaen* muodostumisen tai pienentää sitä. *Striae albae* -vaiheessa käytettäessä arvista tulee huomaamattomampia, vähemmän ryppyisiä ja pehmeämpiä, vaikka vauriot eivät täysin häviäkään. Käytettäessä sitä raskaudentilan varhaisvaiheessa ennen minkäänlaista kliinistä muutosta venymisjäljet voidaan estää lähes täydellisesti.

Tämän keksinnön mukaan *striae distensae* -vaurioihin levitetään paikallisesti retinoidia, edullisesti retinoli-happoa, jota kutsutaan myös A-vitamiinihapoksi, ja aivan erityisesti pelkkiä trans-kaksoissidoksia sisältävää retinoli-happoisomeeria ("kaikki trans -isomeeria"), joka tunnetaan myös tretinoiinina. Paikallinen levitys voi tapahtua sormilla levittämällä tai käyttämällä jotakin sopivaa levitysvälinettä, kuten esimerkiksi puuvillavanutuppoa.

Retinoidit on määritelty ahtaasti niin, että ne käsittävät ainoastaan A-vitamiinin (retinolin) ja sen johdannaiset, kuten esimerkiksi A-vitamiinialdehydin (retinaalin) ja A-vitamiinihapon (retinolihapon), jotka muodostavat ns. luonnolliset retinoidit. Myöhemmästä tutkimustyöstä on kuitenkin ollut tuloksena paljon suurempi kemiallisten yhdisteiden ryhmä, joita kutsutaan retinoideiksi, koska ne ovat biologisesti samankaltaisia kuin A-vitamiini ja sen johdannaiset. Tässä keksinnössä käyttökelpoisiin yhdisteisiin kuuluvat kaikki luonnolliset ja/tai syn-

teettiset A-vitamiinin analogit tai retinolin kaltaiset yhdisteet, joilla on sama biologinen vaikutus iholla kuin A-vitamiinilla, erityisesti *striae distensae* -vaurioiden estämisessä ja niiden koon pienentämisessä, muiden vaikutustensa ohella. Tämän keksinnön yhteydessä käytettynä termillä "retinoidi" tarkoitetaan siis kaikkia edellä mainittuja yhdisteitä. Esimerkkejä retinoideista, jotka soveltuvat käytettäväksi tässä keksinnössä, on esitetty taulukossa I, joskin on huomattava, että keksintö ei rajoitu niihin.

Taulukko I

Yleinen, kemiallinen ja/tai kaupan nimi

	Isotretinoiini
15	13-cis-retinolihapo ACCUTANE
	Etretinaatti
20	(kaikki E)-9-(4-metoksi-2,3,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-2,4,6,8-nonatetraeenihapon etyyliesteri TEGISON
	Etretiini
25	(kaikki E)-9-(4-metoksi-2,3,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-2,4,6,8-nonatetraeenihappo
	Motretinidi
30	N-etyyli-9-(4-metoksi-2,3,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-2,4,6,8-nonatetraeeniamidi
	(E,E)-9-(2,6-dikloori-4-metoksi-3-metyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-2,4,6,8-nonatetraeenihapon etyyliesteri
35	7,8-didehydroretinolihapo

(E,E)-4-[2-metyyli-4-(2,6,6-trimetyyli-1-sykloheksen-1-yyli)-1,3-butadienyli]bentsoehappo

5 (E)-4-[4-metyyli-6-(2,6,6-trimetyyli-1-sykloheksen-1-yyli)-1,3,5-heksatrienyli]bentsoehappo

(kaikki E)-3,7-dimetyyli-9-(3-tienyyli)-2,3,6,8-nonatetraeenihappo

10 (E,E,E)-3-metyyli-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftalenyli)-2,4,6-oktatrieenihappo

(E)-6-[2-(2,6,6-trimetyyli-1-sykloheksen-1-yyli)etenyyli]-2-naftaleenikarboksylihappo

15

(E,E,E)-7-(2,3-dihydro-1,1,3,3-tetrametyyli-1H-inden-5-yyli)-3-metyyli-2,4,6-oktatrieenihappo

20 (E)-4-(2,3-dihydro-1,1,3,3-tetrametyyli-1H-inden-5-yyli)-1-propenyli]bentsoehappo

TTNPB

(E)-4-[2-(5,6,7,8,-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftalenyli-1-propenyli]bentsoehappo

25

(E)-4-[2-(5,6,7,8,-tetrahydro-3-metyyli-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftalenyli)-1-propenyli]bentsoehappo

30 (E)-1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetrametyyli-6-(1-metyyli-2-fenylietyyli)naftaleeni

6-(1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetrametyyli-6-naftyli)-2-naftaleenikarboksylihappo

- (E)-6-[2-[4-(etyylisulfonyyli)fenyyli-1-metyylietenyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetrametyyli-naftaleeni
- 5 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftalenyyli)etynyyli]bentsoehappo
- (E)-2-(1,1,4,4-tetrametyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-7-yyli-[4-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-1-propeeni
- 10 (E)-4-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-7-hydroksi-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftalenyyli)-1-propenyli]bentsyylialkoholi
- AM-80
- 15 2-(4-karboksibentsamido)-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-naftaleeni
- AM-580
- 20 2-(N-4-(karboksifenyyli)karbamoyyli]-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-naftaleeni
- CH-55
- 1-[3,5-(di-t-butyyli)bentsoyyli]-2-(4-karboksifenyyli)-eteeni
- 25 TTNT
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-6-bentso[b]tiofeenikarboksylihappo
- TTNF
- 30 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-6-bentso[b]furaanikarboksylihappo
- TTNI
- 35 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-6-indolikarboksylihappo

TTNN

2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-6-naftaleenikarboksylihappo

5 p-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-antrasenyli)bentsoehappo

13-trans-retinolihapon ja 13-cis-retinolihapon estereissä ja amideissa karboksyyli-ryhmän (-COOH) hydroksyyli-ryhmä
10 (-OH) on korvautunut ryhmällä -OR¹ tai -NR²R³, joissa R¹, R² ja R³ ovat sellaisia, että nämä esterit tai amidit voidaan muuntaa 13-trans-retinolihapoksi tai 13-cis-retinolihapoksi hydrolysoimalla, metaboloimalla, pilkkomalla jne.

Termi "retinoidi" sulkee sisäänsä myös retinoidien
15 geometriset ja stereoisomeerit. Vaikka jäljempänä esitetyissä yksityisissä esimerkeissä käytetään tretinoinia (retinolihappoa, jossa kaikilla kaksoissidoksilla on trans-konfiguraatio), voidaan käyttää myös isotretinoinia (13-cis-retinolihappoa), joskin silloin tarvitaan hiukan
20 suurempia pitoisuuksia vastaavien tulosten saavuttamiseksi.

Retinoidit voidaan sekoittaa mietoihin kosteutta-
viin pohjiin, kuten voiteisiin tai salvoihin, tavallisesti
25 pieniä pitoisuuksina, joskin tummempia ihoja ajatellen voidaan käyttää suurempia pitoisuuksia. Retinoidia tulisi levittää edullisesti sellainen määrä, joka ei ärsytä ihoa liikaa. Muut myrkyttömät, dermatologisesti hyväksyttävät
väliaineet tai kantajat, joissa retinolit ovat stabiileja, ovat selviä alan normaalin ammattitaidon omaaville henki-
30 löille. Pehmittävät ja voitelevat väliaineet, kuten esimerkiksi öljymäiset aineet, jotka edistävät ihon kosteut-
tamista, ovat yleensä edullisia. Tässä käytettynä ilmaisun "pehmittävä" on tarkoitus viitata koostumuksen ei-ärsyttävään luonteeseen kokonaisuudessaan. Toisin sanoen väliai-
35 neen luonne ja retinoidin määrä siinä tulisi valita niin,

että saadaan aikaan ärsytysrajan alapuolella oleva annos levitettäväksi paikallisesti. Haihtuvia väliaineita, jotka kuivattavat tai vahingoittavat muulla tavoin ihoa, kuten esimerkiksi alkoholia ja asetonia, tulisi välttää.

5 Salvapohja (vedetön) on edullinen talvella ja selllaisten kohteiden tapauksessa, joilla on erittäin kuiva iho. Esimerkkejä sopivista salvapohjista ovat vaseliini, vaseliini yhdistettynä haihtuviin silikoneihin, lanoliini ja vesi öljyssä -emulsiot, kuten esimerkiksi Eucerin (Beiersdorf).

10 Lämpimällä säällä ja usein nuorehkojen henkilöiden tapauksessa öljy vedessä -emulsiopohjat (voidepohjat) ovat edullisia. Esimerkkejä sopivista voidepohjista ovat Nivea Cream (Beierdorf), US-farmakopean mukainen cold cream, Purpose Cream (Johnson & Johnson), US-farmakopean mukainen hydrophilic ointment ja Lubriderm (Warner-Lambert).

15 Jotkut retinoidit ovat lievästi ärsyttäviä ja saattavat aiheuttaa punoitusta ja kesimistä, johon voi liittyä vähän arkuutta ja kireyttä. Nämä reaktiot ovat ohimeneviä ja häviävät nopeasti, kun levitykset lopetetaan. Iho mukautuu kuitenkin nopeasti ja jopa käytettäessä retinoideja liikaa, niin että syntyy näkyvä tulehdus, reaktio häviää hitaasti jättämättä jäljelle pysyviä jälkitiloja. Systemisiä sivureaktioita ei tunneta eikä voida odottaakaan seuraavan tämän keksinnön mukaisista pienistä pitoisuuksista. Sopivan pehmittävän väliaineen valitseminen antaa paremman mahdollisuuden käyttää erittäin tehokasta mutta ärsytysrajan alapuolella olevaa retinoidiannosta.

20 Retinolihippaa voidaan levittää missä tahansa dermatologisesti hyväksyttävässä väliaineessa, kuten esimerkiksi hyytelössä tai voidepohjassa. Retinolihippaa on saatavissa kaupallisesti voidepohjassa aknen hoitoon Johnson & Johnsonilta kauppanimellä RETIN-A, jota on saatavissa 0,025 paino-%:sta 0,1 paino-%:iin vaihtelevina väkevyyksinä. Myös hyytelöpohjaista RETIN-A:ta on saata-

vissa. Muut sopivat formulat ovat selviä ammattimiehille tämän selityksen perusteella.

Retinoidin ollessa retinolihapo kyseistä retinoli-
happoa käytetään tämän keksinnön mukaisiin tarkoituksiin
5 yleensä noin 0,025 - 0,1 paino-%:n pitoisuuksina, edullis-
sesti noin 0,25 - 0,1 paino-%:n pitoisuuksina, kokonais-
koostumuksesta laskettuna. Sellaiset pitoisuudet ovat
liian pieniä aiheuttaakseen syntymävikoja (teratogenee-
siä). Korkeimmillaan 0,1 % olevat pitoisuudet ovat myös
10 riittämättömiä aiheuttamaan mitään muita sivuvaikutuksia
kuin jotakin vähäistä alkuärstytyä, johon iho mukautuu
vähitellen. Mistään systeemisistä vaikutuksista aknesta
kärsivien hoidossa, jollaisia ihmisiä on useita miljoonia,
ei ole raportoitu.

15 Paikalliset levitykset tehdään yleensä kerran vuo-
rokaudessa, joskin eräissä tapauksissa kahdesti vuorokau-
dessa tai kolmesti viikossa levittäminen saattaa osoittau-
tua edulliseksi tai riittäväksi. Kliinisesti merkittävä
parannus havaitaan tavallisesti 4 - 5 kuukautta kestäneen
20 päivittäisen käytön jälkeen. Venymisjälkien laajuus ja
syvyys pienenee paljon. Arkuus ja punoitus vähenevät.

Parhaiden tulosten saavuttamiseksi retinoidin levi-
tykset paikallisesti aloitetaan punoituksen varhaisvai-
heessa (*striae rubrae*) muutaman ensimmäisen kuukauden ku-
25 luessa hedelmöityksestä. Kun aloitus tapahtuu tässä vai-
heessa, vaurioista tulee kapeampia, matalampia ja paljon
huomaamattomampia ja lisäksi myös pysyvien arpien syntymi-
nen estyy suurelta osin vähintään noin puolella käsitel-
tävistä potilaista. Käytön tulisi jatkua ainakin synny-
30 tykseen saakka ja mahdollisesti vielä muutaman kuukauden
ajan synnytyksen jälkeenkin, joskin synnytyksen jälkeisen
käytön hyötyjä vielä tutkitaan.

Silloin kun keksinnön mukaista paikallista reti-
noidikäsittelyä ei ole aloitettu, ennen kuin vauriot ovat
35 saavuttaneet *striae albae* -vaiheen, paikallisilla levityk-

sillä on vielä mahdollista pehmentää arpia, pienentää niiden syvyyttä ja parantaa ihon pintarakennetta. Näissä tapauksissa pelättyjen ja kiusallisten venymismerkkien kokoa voidaan pienentää merkittävästi, niin että ne ovat huomattomampia. Vanhat, pitkäaikaiset *striae albae* -vauriot paranevat vain vähän.

Keksintöä valaistaan nyt yksityiskohtaisemmin seuraavien yksityisten, ei-rajoittavien esimerkkien avulla.

Kokeellisia esimerkkejä

10 Yli neljäkymmentä naista, joilla oli *striae distensae* -vaurioita, käsiteltiin tämän keksinnön mukaisesti. Vatsan toisella sivulla olevia vaurioita käsiteltiin 0,05 - 0,1-%:isella RETIN-A-voiteella, yleensä kerran vuorokaudessa, kun taas vatsan toiselle sivulle levitettiin 15 vertailuaineeksi pelkkää Nivea Cream -voidetta. Useimmat 40 tutkimuskohteesta olivat 3. - 5. kuukautta raskaana ja heillä näkyi *striae rubrae*. Loppuosalla oli *striae albae*, joiden ikä vaihteli mutta oli tavallisesti korkeintaan 5 vuotta. Tretinoiinia levitettiin kokeen alussa kerran vuorokaudessa. Tämä lisättiin toisinaan kahteen kertaan vuorokaudessa sellaista henkilöiden tapauksessa, jotka tun- 20 sivat pientä ärsytystä.

Noin puolessa tapauksista, joissa käyttö aloitettiin *striae rubrae* -vaiheessa, parannus oli suuri vertailukäsittelyyn verrattuna. Kolmesta tapauksessa, joissa 25 käyttö aloitettiin muutaman ensimmäisen raskausviikon kuluessa ennen mitään merkkejä raskausarvista, kahdessa arpijuovien esto käsitellyllä puolella oli tehokas (lähes täydellinen). Tapauksista, joissa käyttöä ei aloitettu ennen *striae albae* -vaihetta, noin kolmanneksessa ilmeni 30 kliinisesti merkittävä parannus 4 - 5 kuukauden päivittäisen käytön jälkeen. Tulokset tekivät vaikutuksen naisiin, joilla tapahtui parannus. Ainoa sivuvaikutus oli pieni alkuärsytys, joka oli lyhytaikaista.

Neljässä tapauksessa, joissa otettiin koepalat, kudostutkimus osoitti ihon hyvine kollageenikimppuineen lähes normaaliksi RETIN-A:lla käsitellyllä puolella. Vertailupuolella esiintyi hienoja kuituja, jotka olivat pak-
5 kautuneet tiiviisti yhdensuuntaiseksi ryhmäksi, mikä on tyypillistä arvelle.

Tällä keksinnöllä voi olla muita yksityisiä muotoja poikkeamatta sen hengestä ja luopumatta sen olennaisista tunnusmerkeistä, ja niinpä tulisi tutustua mieluummin
10 oheisiin patenttivaatimuksiin kuin edellä olevaan selitykseen keksinnön piirin ilmaisijana.

Patenttivaatimukset

1. Retinoidia sisältävän koostumuksen kosmeettinen
käyttö *striae distensae* -vaurioiden koon pienentämiseksi
5 levittämällä mainittujen vaurioiden kohteena olevalle ihon
alueelle paikallisesti koostumusta, joka sisältää sellai-
sen määrän retinoidia, joka on tehokas mainittujen vau-
rioiden vähentämisessä tai poistamisessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n -
10 n e t t u siitä, että retinoidi levitetään pehmittävässä
väliaineessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että retinoidi on tretinoiini.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen käyttö, t u n -
15 n e t t u siitä, että koostumus levitetään dermatologi-
sesti hyväksyttävässä väliaineessa, jossa retinolihapon
pitoisuus on noin 0,025 - 0,1 paino-%.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen käyttö, t u n -
20 n e t t u siitä, että väliaine on voide- tai hyytelöpoh-
ja.

Patentkrav

1. Kosmetisk användning av en komposition som innehåller en retinoid för reducerande av storleken av *striae distensae*-skador genom att en komposition anbringas lokalt på ett hudområde med nämnda skador, vilken komposition innehåller en sådan mängd retinoid som är effektiv för minskande eller avlägsnande av nämnda skador.
5
2. Användning enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a d av, att retinoiden anbringas i ett mjukgörande medium.
10
3. Användning enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a d av, att retinoiden är tretionin.
4. Användning enligt patentkrav 3, k ä n n e - t e c k n a d av, att kompositionen anbringas i ett dermatologiskt godtagbart medium, vari retinolsyrahalten uppgår till ca 0,025 - 0,1 vikt-%.
15
5. Användning enligt patentkrav 4, k ä n n e - t e c k n a d av, att mediet är kräm- eller gelbaserat.