

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**211 255 A9**

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00278  
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 20.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
397 921 1989. 08. 24. US  
554 904 1990. 07. 24. US

Az alapul szolgáló szabadalom  
száma: 2,022,917 országkódja: CA  
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak  
az oltalmi idő számítása szempontjából  
figyelembe veendő kezdő napja: 1990. 08. 08.  
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**A 61 K 7/02**  
A 61 K 7/48

(72) Feltalálók:

Nair, Xina, New York, New York (US)  
Tramosch, Kenneth M., New York, New York (US)

(73) Szabadalmas:

Bristol-Myers Squibb Co., New York,  
New York (US)

(74) Képvisező:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

**Gyógyászati készítmény a bőrpigmentáció csökkentésére**

**Az átmeneti oltalom az 1–10. igénypontokra vonatkozik.**

A találmány bőr pigmentmentesítésére alkalmas szinergetikus készítményre vonatkozik, amely 4-hidroxi-anizolt és egy retinoidot, így all-transz-retinsavat, 11-cisz-, 13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktont vagy (N-acetil-4-amino-fenil)-retinoátot tartalmaz.

A 4-hidroxi-anizol olyan termékek hatóanyaga, amelyeket helyileg alkalmaznak a bőr pigmentjének eltüntetésére vagy világosítására. Ezeket a termékeket a bőr különféle bőrrendellenességeket vagy betegségeket kísérő túlzott pigmenttermelésének kezelésére használják. A túlzott pigmentképződés általában annak az eredménye, hogy az epidermális sejtekben a melanin fokozott mértékben válik ki. A bőr hiperpigmentációja szeplők, májfoltok, lencsék, melazma megjelenésével, gyulladás utáni hiperpigmentációval, napégéssel, fototoxikus reakciókkal és más állapotokkal jár együtt. Általában ezen hiperpigmentációs esetek nem életveszélyesek, de kozmetikailag nemkívánatosak és pszichológiailag bántó hatásúak.

Azoknál a jelenlegi termékekénél, amelyek 2%-nál nagyobb mennyiségben tartalmaznak hidrokinont vagy 4-hidroxi-anizolt, gyakran helyi mellékhatások jelentkeznek. Ezek a mellékhatások többek között a helyi irritáció és irreverzibilis pigmentmentesítés. A 2%-nál kisebb mennyiségű hidrokinont vagy 4-hidroxi-anizolt tartalmazó termékeket a lencse vagy melazma kezelésében általában hatástalannak tekintik.

Az irodalomban már beszámoltak arról, hogy all-transz-retinsavat (A vitaminsavat) alkalmaztak embernél helyileg, lencse színének világosítására. Az all-transz-retinsavról ismert, hogy a normál bőrben növeli, stimulált vagy túlbujánzó körülmények között pedig visszazorítja az epidermális sejtek átalakulását. A felhám elszarusodását okozza és csökkenti a bőr szarurétegében a normális sejtrétegek számát. A gát vastagságának ez a csökkenése elősegítheti más helyileg alkalmazható szerek behatolását.

A 3 856 934 számú amerikai egyesült államokbeli és a 982 945 számú kanadai szabadalmi leírásokban a bőr pigmentjének eltávolítására olyan szinergetikus készítményt ismertetnek, amely hidrokinon, retinsav és egy kortikoszteroid keverékét tartalmazza. Az amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban arról is beszámolnak, hogy a hidrokinon és a retinsav kombinációjának hatása nem volt szinergetikus. Ezért mind a három komponensre szükség volt a szinergetikus hatás eléréséhez. A kanadai szabadalmi leírás szerint a készítményben a hidrokinon helyett hidrokinon-monometil-éter (4-hidroxi-anizol) használható. Ezekben a szabadalmi leírásokban a kortikoszteroid jelenlétét amiatt tartják szükségesnek, hogy elfogadható szintre csökkenti az irritációt. Azonban a kortikoszteroid alkalmazása hátránnyal is jár, azaz intertrigós területeken való alkalmazása veszélyes lehet, és bőrsorvadást, spontán reakciót és hajszálértágulatot okozhat.

Így a jelen találmány eljárást bocsát rendelkezésre a bőr mély pigmentációjára, amely abban áll, hogy a bőrön topikálisan egy olyan szinergetikus készítményt alkalmazunk, amely kortikoszteroidot nem tartalmaz, a készítmény 4-hidroxi-anizolt, egy retinoidot és gyó-

gyászatiilag elfogadható, helyileg alkalmazható vivőanyagot foglal magába olyan mennyiségekben, amelyek elegendőek szinergetikus bőr-pigmentmentesítő hatás kifejtésére, amikor a készítményt túlpigmentált bőrön helyileg alkalmazzák. A találmány tárgyát képezi a bőr pigmentmentesítésére alkalmas ilyen szinergetikus készítmény is.

Felismertük, hogy a 4-hidroxi-anizol és egy retinoid, így az all-transz-retinsav, 11-cisz-13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktont vagy (N-acetil-4-amino-fenil)-retinoát kombinációja kortikoszteroid jelenléte nélkül a bőr csökkent irritációval járó szinergetikus pigmentmentesítést okozza, amikor helyileg, gyógyászatiilag elfogadható topikális vivőanyagban alkalmazzuk. Példuál 1 tömeg% 4-hidroxi-anizol és 0,01 tömeg% all-transz-retinsav kombinációja 5 tömeg% 4-hidroxi-anizolt tartalmazó készítménnyel ekvivalens mértékben csökkenti a bőr pigmenttartalmát. Az 1 tömeg% 4-hidroxi-anizol és a 0,01 tömeg% all-transz-retinsav önmagában nem fejt ki szignifikáns hatást. 5 tömeg% 4-hidroxi-anizol egyedül lassan visszaforduló pigmentmentesítést okoz Yucatán minisertésekben. Az 1 tömeg% 4-hidroxi-anizol és 0,01 tömeg% all-transz-retinsav kombinációja által okozott pigmentmentesítés egyáltalán nem vagy alig mutatott helyi irritációt, és a pigmentmentesítés a kezelés megszüntetése után 6-7 héttel reverzibilissé vált.

#### A rajzok rövid leírása Az

- 30 Az 1. és 8. ábra az all-transz-retinsav és a 4-hidroxi-anizol szinergetikus kölcsönhatását mutatja. A
2. ábrán az all-transz-retinsav és a 4-hidroxi-anizol szinergetikus kölcsönhatása figyelhető meg egy 12-hetes időszakban. A
- 35 3. ábra az all-transz-retinsavat és hidrokinont tartalmazó készítmény esetében a szinergizmus hiányát mutatja. A
4. és 5. ábra a komponensek kombinációjával kapott eredményeket szemlélteti. A
- 40 6. ábra a különféle készítmények pigmentmentesítésének megfordíthatóságát mutatja. A
7. ábra a különféle kombinációk irritáló hatását szemlélteti. A
9. ábrán az (N-acetil-4-amino-fenil)-retinoát és a 4-hidroxi-anizol kölcsönhatása látható. A
- 45 10. ábra az all-transz-11-cisz-13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktont és a 4-hidroxi-anizol kölcsönhatását mutatja.

A találmány egyik tárgya bőr pigmentmentesítésére alkalmas szinergetikus készítmény, amely nem tartalmaz kortikoszteroidot, hanem 4-hidroxi-anizolt és egy retinoidot, így all-transz-retinsavat, 11-cisz-13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktont vagy (N-acetil-4-amino-fenil)-retinoátot foglal magában gyógyászatiilag elfogadható, helyi kezelésre alkalmas vivőanyagban.

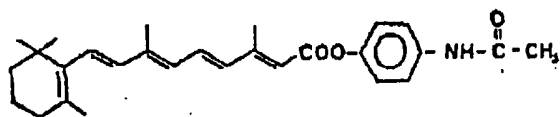
A találmány másik tárgya eljárás bőr pigmentmentesítésére, amely abban áll, hogy a bőrön helyileg alkalmazunk egy olyan készítményt, amely 4-hidroxi-anizolt és egy retinoidot, így all-transz-retinsavat, 11-cisz-,13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktont

vagy (N-acetil-4-amino-fenil)-retinoátot foglal magában gyógyászatilag elfogadható topikális vivőanyagban.

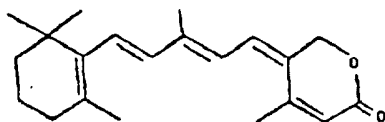
A gyógyászatilag elfogadható, helyileg alkalmazható vivőanyag, amelybe a 4-hidroxi-anizolt és a retinoidot beledolgozzuk, valamilyen krém, gél, kenőcs, por, aeroszol, emulzió vagy helyi alkalmazásra megfelelő oldat lehet. Az ilyen topikális vivőanyagok a szakterületen jól ismertek, példákat a 4 185 100 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban sorolnak fel.

A találmány szerinti készítmény előnyösen kb. 0,1 tömeg% és kb. 5 tömeg% közötti mennyiségű 4-hidroxi-anizolt és kb. 0,001 tömeg% és kb. 1 tömeg% közötti mennyiségű all-transz-retinsavat, 11-cisz-13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktont vagy (N-acetil-4-amino-fenil)-retinoátot tartalmaz. Egy különösen előnyös készítmény kb. 1 tömeg% és kb. 2 tömeg% közötti mennyiségű 4-hidroxi-anizolt és kb. 0,01 tömeg% és kb. 0,1 tömeg% közötti mennyiségű all-transz-retinsavat, 11-cisz,13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktont vagy (N-acetil-4-amino-fenil)-retinoátot foglal magában.

Az (N-acetil-4-amino-fenil)-retinoát az alábbi képlettel jellemezhető:



és a 11-cisz,13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -lakton szerkezete a következő képletnek felel meg:



#### *In vivo kísérletek*

##### *A) Normális pigmentmentesítő hatás*

Egészséges nőtény Yucatán minisertéseket használtunk ezekhez a vizsgálatokhoz, testtömegük 25–40 kg volt. Az állatokat egyenletes cser-barna színük alapján választottuk ki, és egyenként, standard rozsdamentes acél ketrecekben 12 órás ciklusú megvilágítás mellett tartottuk olyan helyiségekben, amelyek hőmérséklete és nedvessége szabályozható volt. Az állatok táplálékot meghatározott időben kaptak, vizet tetszés szerint fogyaszthattak.

A vizsgálandó anyagokból PEG8/etanol vivőanyagban, amely 5 tömegrész PEG8-ből [polietilén-glikol 400, egy etilén-dioxid polimer, amelynek összetétele általában a  $H(OCH_2CH_2)_nOH$  általános képletnek felel meg, ebben  $n$  értéke átlagosan 8] és 95 tömegrész etanoltól áll. Az állatok oldalán  $12,5\text{ cm}^2$  területű bőrfelületre naponta kétszer, heti öt alkalommal, 8–12 héten át  $25\ \mu\text{l}$  vizsgálandó oldatot vittünk fel. A viz-

gált területeket hetenként értékeltük a helyi irritáció és a pigmentációban bekövetkezett változást illetően. Ehhez az értékeléshez a következő rendszert használtuk:

1 = teljes pigmentmentesítés

5 2 = határozott egyenletes pigmentmentesítés a vizsgált területen

3 = kis foltokban történő pigmentmentesítés

4 = a normális bőrnek megfelelő szín

A 8–12 hetes kezelés végén a kiválasztott vizsgált területekből próbát metszettünk ki és a bőrmintákat mikroszkóp segítségével vizsgáltuk. A kezelt terület megmaradó részét az újraszíneződés és a pigmentmentesítés reverzibilitása szempontjából az elkövetkező 7 héten át figyeltük.

15 Az 1 tömeg% 4-hidroxi-anizol (4HA) és 0,01 tömeg% all-transz-retinsav (TRA) kombinációjával kapott eredményeket az 1. ábrán mutatjuk be. A 4-hidroxi-anizol all-transz-retinsavval kombinálva mérsékelt pigmentmentesítést mutatott a 6–12 hetes kezelés alatt. Ugyanilyen körülmények között a 4-hidroxi-anizol vagy az all-transz-retinsav önmagában egyáltalán nem vagy csak alig volt hatásos.

25 A 2. ábrán látható, hogy a 2 tömeg% 4-hidroxi-anizol és 0,01 tömeg% all-transz-retinsav kombinációjának alkalmazásakor korábban lépett fel a pigmentmentesítés, mint a 4-hidroxi-anizollal vagy az all-transz-retinsavval önmagában végzett kezelés esetében.

30 A 4-hidroxi-anizol és all-transz-retinsav kombinációjával szemben a 2 tömeg% hidrokinon és 0,01 tömeg% all-transz-retinsav kombinációja nyolc hetes kezelés után csak kevésbé hatásos és irritálóbb volt, míg a hidrokinon önmagában mérsékelt, az all-transz-retinsav önmagában pedig semmilyen hatást nem mutatott, ld. a 3. ábrát. A hidrokinon és az all-transz-retinsav kombinációjának kisebb hatása abban mutatkozott meg, hogy az all-transz-retinsav hatásának kitett helyeken megnövekedett a pigmentáció. Ez összefüggésben lehet az all-transz-retinsav és a hidrokinon által kiváltott fokozott irritációval.

40 A 4. ábra azt mutatja, hogy a 2 tömeg% hidrokinon, a 0,01 tömeg% all-transz-retinsav és a 2 tömeg% hidrokinon kombinációja hatásosabb volt, mint a 2 tömeg% hidrokinon vagy a 0,01 tömeg% all-transz-retinsav önmagában vagy a 2 tömeg% hidrokinon és a 0,01 tömeg% all-transz-retinsav kombinációja. A hidrokinon az all-transz-retinsavval együtt általában nincs olyan hatásos, mint a 4-hidroxi-anizol és az all-transz-retinsav kombinációja.

50 Az 5. ábrán az látható, hogy 2 tömeg% hidrokinon 0,1 tömeg% all-transz-retinsavval és 2 tömeg% hidrokinonnal kombinálva kevésbé hatásos, mint 2 tömeg% 4-hidroxi-anizol és 0,1 tömeg% all-transz-retinsav együtt.

55 A 6. ábrán összefoglalt eredmények ismét azt mutatják, hogy az 1 tömeg% 4-hidroxi-anizol 0,01 tömeg% all-transz-retinsavval nyolc héten át alkalmazva hatásos, míg az 1 tömeg% 4-hidroxi-anizol vagy 0,01 tömeg% all-transz-retinsav önmagában csak kevésbé vagy nem hatásos. Ezek az eredmények arra is utalnak, hogy a 2 tömeg% vagy 1 tömeg% 4-hidroxi-

anizol és 0,01 tömeg% all-transz-retinsav kombinációja által kifejlesztett mérsékelt pigmentmentesítés reverzibilis, és a kezelés megszakítását követő hét héten belül visszatér a bőr csaknem normális színe. Másrészt, a 2 tömeg% hidrokinon és a 0,01 tömeg% all-transz-retinsav kombinációja, amely nyolc hetes alkalmazás után mérsékelt hatást fejt ki, ugyanilyen időszak alatt egyáltalán nem mutatta a pigmentmentesítés szignifikáns mértékű megfordíthatóságát. Márpedig inkább a megfordítható, mint a tartós pigmentmentesítés kívánatos, mivel a permanens pigmentmentesítés világos bőrrel fedett csúnya foltot eredményez, amely nem nyeri vissza normális pigmentációját.

### B) Helyi irritáció

A helyi irritációt sertés bőrön vizsgáltuk a megfelelő szerek naponta, helyileg történő alkalmazása során. A 4-hidroxi-anizol és a hidrokinon all-transz-retinsavval vagy anélkül kifejlesztett helyi bőrirritáló hatását a bőrpír, ödéma és hámlás értékelésével, a Draize skála alapján határoztuk meg. 1 = minimális hatás, 2 = enyhe hatás, 3 = mérsékelt – súlyos hatás, 4 = súlyos hatás. A maximálisan elérhető érték = 12. Az eredményeket az 1. táblázatban és a 7. ábrán foglaltuk össze.

#### 1. táblázat

A 4-hidroxi-anizol és hidrokinon által okozott helyi bőrirritáció összehasonlítása a bőrpírra, bőrdémára és a bőr hámlására kapott Draize értékek összege alapján

Kezelés	Bőrirritáció		
	1 hét	3 hét	6 hét
2 tömeg% 4-hidroxi-anizol	3	0	0
2 tömeg% hidrokinon	3	6	4
0,01 tömeg% all-transz-retinsav	3	0	2
2 tömeg% 4-hidroxi-anizol + 0,01 tömeg% all-transz-retinsav	3	0	1
2 tömeg% hidrokinon + 0,01 tömeg% all-transz-retinsav	3	6	3

Az 1. táblázatból látható, hogy a 4-hidroxi-anizol all-transz-retinsavval vagy anélkül kevésbé irritáló, mint a hidrokinon all-transz-retinsavval vagy anélkül. Az all-transz-retinsavval és a hidrokortizonnal kombinált hidrokinon általában erősebben irritál, mint a hidrokinon és az all-transz-retinsav együtt. Feltételezzük, hogy a hidrokortizon érosszehúzó hatása a hidrokinont és az all-transz-retinsavat hosszabb ideig helyileg visszatartja, ami nagyobb mértékű irritációhoz vezet.

Tehát 4-hidroxi-anizol all-transz-retinsavval kombinálva kevésbé irritál és szinergetikus pigmentmentesítő hatást mutat, míg a hidrokinon all-transz-retinsavval együtt fokozottan irritál és hasonló vagy kisebb mértékű hatást fejt ki, mint a hidrokinon önmagában. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a 4-hidroxi-

anizol és az all-transz-retinsav kis koncentrációjának kombinációja – hidrokortizon nélkül – váratlanul hatékony pigmentmentesítő kombináció, kevésbé irritál és hatása többek között a reverzibilis bőrpigmentmentesítés szempontjából is javult.

A 7. ábrán az látható, hogy a 2 tömeg% 4-hidroxi-anizol és 0,01 tömeg% all-transz-retinsav nagyobb pigmentmentesítő hatású kombinációja kevésbé irritál, mint a 2 tömeg% hidrokinon és a 0,01 tömeg% all-transz-retinsav kombinációja.

Általában megállapíthatjuk, hogy a hidrokinon magában vagy all-transz-retinsavval és/vagy hidrokortizonnal kombinálva helyileg jobban irritál, mint a hasonló koncentrációjú 4-hidroxi-anizol önmagában vagy all-transz-retinsavval kombinálva.

### C) UV sugárzás által kiváltott túlzott pigmentációra gyakorolt pigmentmentesítő hatás

Ha az emberi bőrt ultraibolya sugárzásnak tesszük ki, a bőr megpirosodik és túlzott pigmentáció (lesülés) indul meg. Hasonlóképpen a Yucatán minisertések bőrén az ultraibolya sugárzás bőrpírt, majd túlzott pigmentációt okoz. A Yucatán sertés és az ember bőrének sok fiziológiai és morfológiai jellemzője hasonló. Az epidermisz és dermisz vastagsága és általános morfológiája, az epidermális sejtek triciált timidinnel történő jelzésének módja és indexe, az epidermális sejt átalakulásának ideje és mértéke, a bőrben a vérekek orientációja és eloszlása hasonló az emberéhez. A sertésbőr és az emberbőr közötti hasonlóságra tekintettel Yucatán sertést alkalmaztunk modellként a különféle vegyületek pigmentmentesítő hatásának értékelésére ultraibolya sugárzás által indukált, túlzott pigmentáció esetében.

A lencse egy lokalizált bőr hiperpigmentáció, amelyet bazális melanin-szintézis sebesség és a bazális szinten a melanociták megnövekedett száma jellemez. A nap hatására létrejött lencse kezelésekor kívánatos, hogy csak a megnövekedett vagy lokálisan stimulált hiperpigmentációt pigmentmentesítsük, és a lézió körül a normálisan pigmentált bőrt ne érintsük.

A következő vizsgálatokban Yucatán sertéseket ultraibolya fény hatásának tettünk ki hiperpigmentáció előidézésére. A vizsgálandó anyagokból PEG8/etanol vivőanyagban oldatokat készítettünk, a vivőanyag 5 tömegrész PEG8-at és 95 tömegrész etanolt tartalmazott. A vizsgálandó oldatokat napi két alkalommal 2 µl/cm<sup>2</sup> mennyiségben vittük fel az állatok oldalán levő bőrre. A kísérleti helyeket 0-tól 4-ig terjedő skála alapján értékeltük, a 4 a kiváltott hiperpigmentáció maximális mértékét jelentette, míg a 0 az indukált hiperpigmentáció teljes pigmentmentesítésére utalt, azaz a bőr visszakapta normális színét.

Amint az a 8. ábrán látható, 2 tömeg% 4-hidroxi-anizol 0,01 tömeg% all-transz-retinsavval kombinálva szignifikánsan hatásosabb volt, mint a 2 tömeg% 4-hidroxi-anizol magában és az ultraibolya fény által indukált hiperpigmentálódott foltot nyolc hetes kezelés alatt teljesen pigmentmentesítette. Emellett, a kiváltott pigmentáció csökkenése a 4-hidroxi-anizol és all-transz-retinsav kombinációjával való kezelés első hete után már látható volt.

A 9. ábra azt mutatja, hogy a 2 tömeg% 4-hidroxi-anizol és 0,01 tömeg% retinoid [(N-acetil-4-amino-fenil)-retinoát] kombinációja hatásosabb volt, mint a 2 tömeg% 4-hidroxi-anizol önmagában.

A 10. ábrán az látható, hogy a 2 tömeg% 4-hidroxi-anizol 0,1 tömeg% retinoiddal [11-cisz-13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktol] hatásosabb, mint 2 tömeg% 4-hidroxi-anizol önmagában.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Szinergetikus készítmény bőr pigmentmentesítésére, amely kortikoszteroidot nem tartalmaz, a készítmény 4-hidroxi-anizolt, egy retinoidot és gyógyászati-lag elfogadható, topikálisan alkalmazható vivőanyagot foglal magában, a 4-hidroxi-anizol és a retinoid olyan mennyiségben van jelen, amely elegendő a szinergetikus bőr-pigmentesítő hatás kifejtéséhez, amikor a készítményt hiperpigmentált bőrön helyileg alkalmazzuk.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a 4-hidroxi-anizol kb. 0,1 tömeg% és kb. 5 tömeg% közötti mennyiségben, és a retinoid kb. 1 tömeg% mennyiségben van jelen a készítmény tömegére vonatkoztatva.

3. Az 1. igénypont szerinti olyan készítmény, amelyben a retinoid all-transz-retinsav.

4. A 3. igénypont szerinti olyan készítmény, amely

0,1 tömeg% és 5 tömeg% közötti mennyiségű 4-hidroxi-anizolt és 0,001 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségű all-transz-retinsavat tartalmaz.

5. A 4. igénypont szerinti olyan készítmény, amely 1–2 tömeg% 4-hidroxi-anizolt és 0,01–0,1 tömeg% all-transz-retinsavat tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti olyan készítmény, amelyben a retinoid (N-acetil-4-amino-fenil)-retinoát.

10. A 6. igénypont szerinti készítmény, amely 0,1 tömeg% és 5 tömeg% közötti mennyiségű 4-hidroxi-anizolt és 0,001 és 1 tömeg% közötti mennyiségű (N-acetil-4-amino-fenil)-retinoátot tartalmaz.

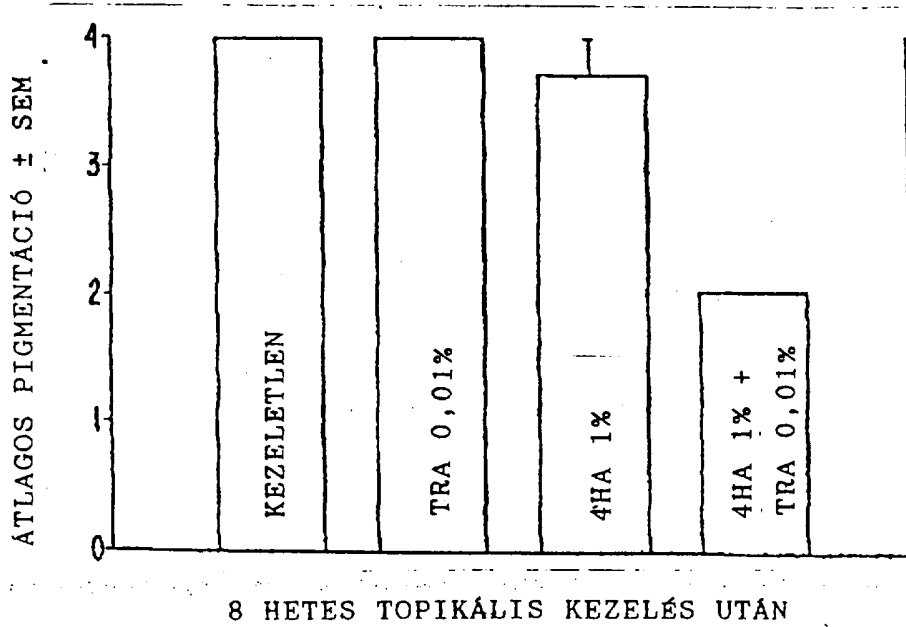
15. A 7. igénypont szerinti olyan készítmény, amely 1–2 tömeg% 4-hidroxi-anizolt és 0,01–0,1 tömeg% all-transz-retinsavat tartalmaz.

9. Az 1. igénypont szerinti olyan készítmény, amelyben a retinoid 11-cisz,13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktol.

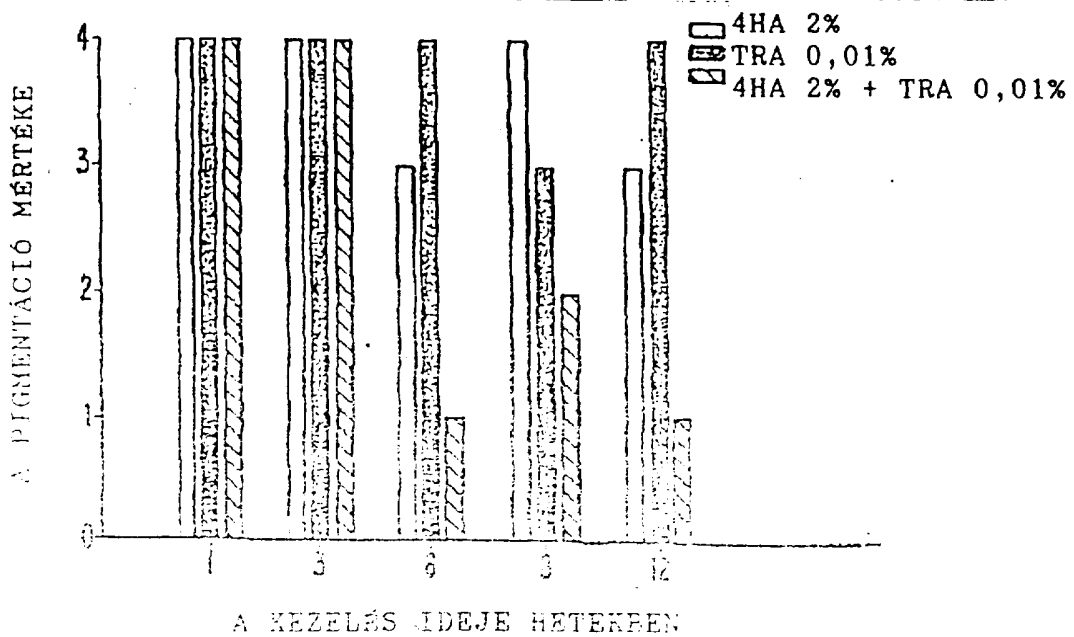
20. A 9. igénypont szerinti olyan készítmény, amely 0,1 tömeg% és 5 tömeg% közötti mennyiségű 4-hidroxi-anizolt és 0,010 és 1 tömeg% közötti mennyiségű 11-cisz,13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktont tartalmaz.

25. A 10. igénypont szerinti olyan készítmény, amely 1–2 tömeg% 4-hidroxi-anizolt és 0,01 és 0,1 tömeg% közötti mennyiségű 11-cisz,13-cisz-12-(hidroxi-metil)-retinsav- $\delta$ -laktont tartalmaz.

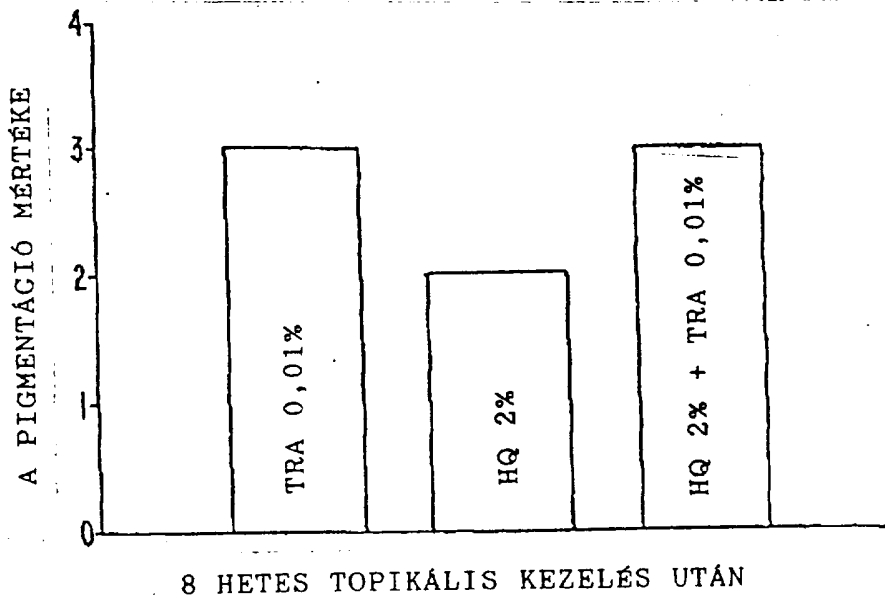
1. ábra



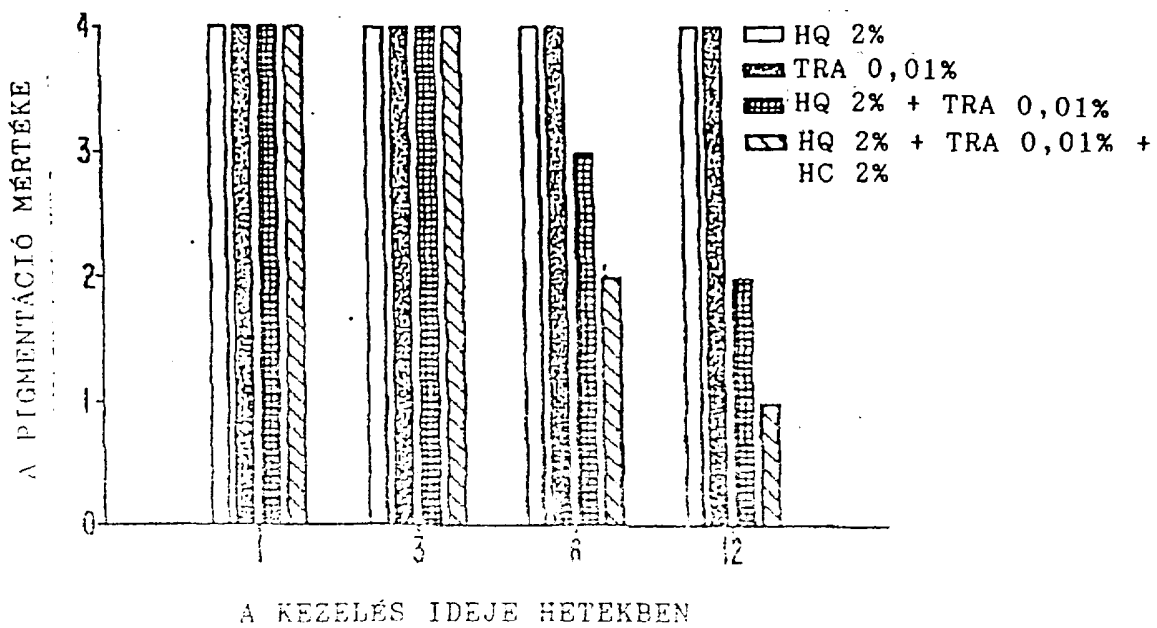
2. ábra



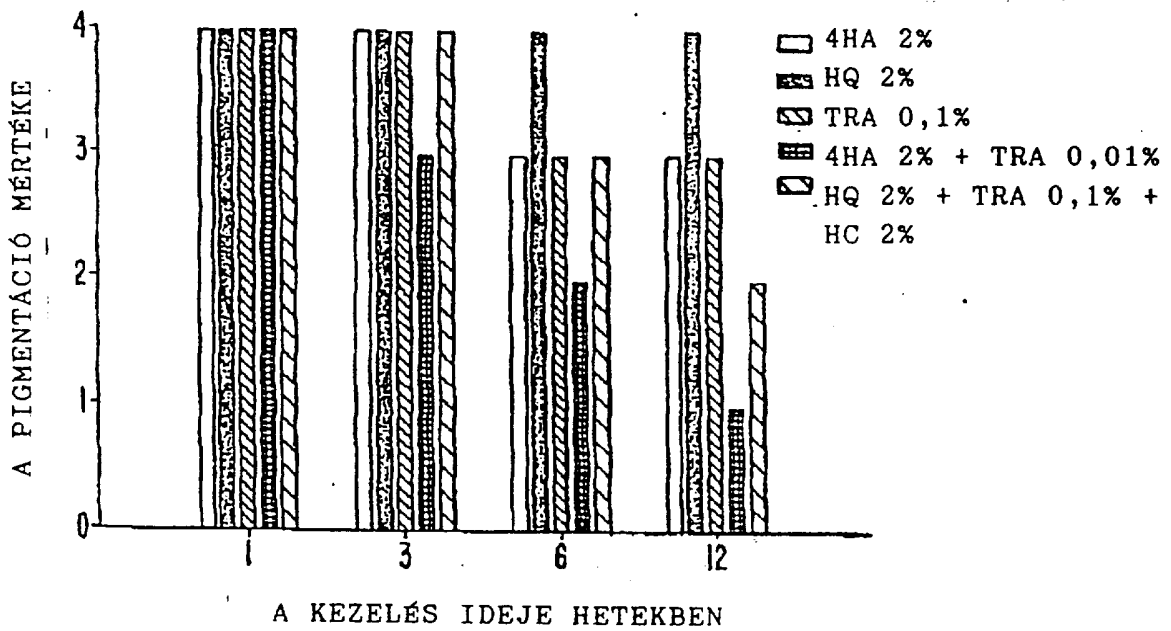
3. ábra



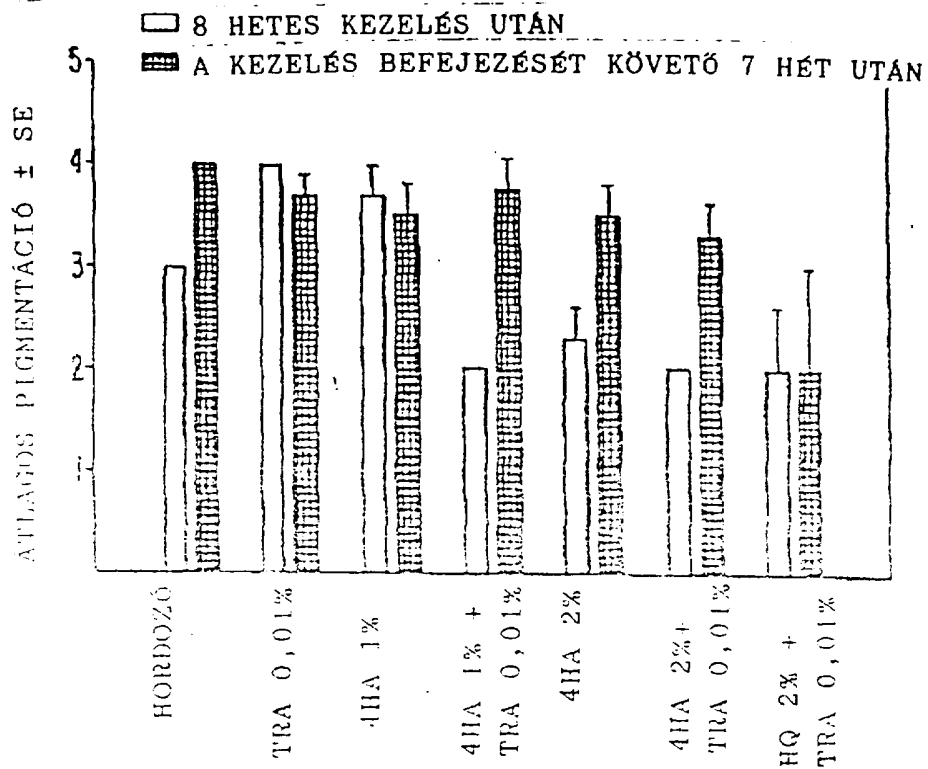
4. ábra



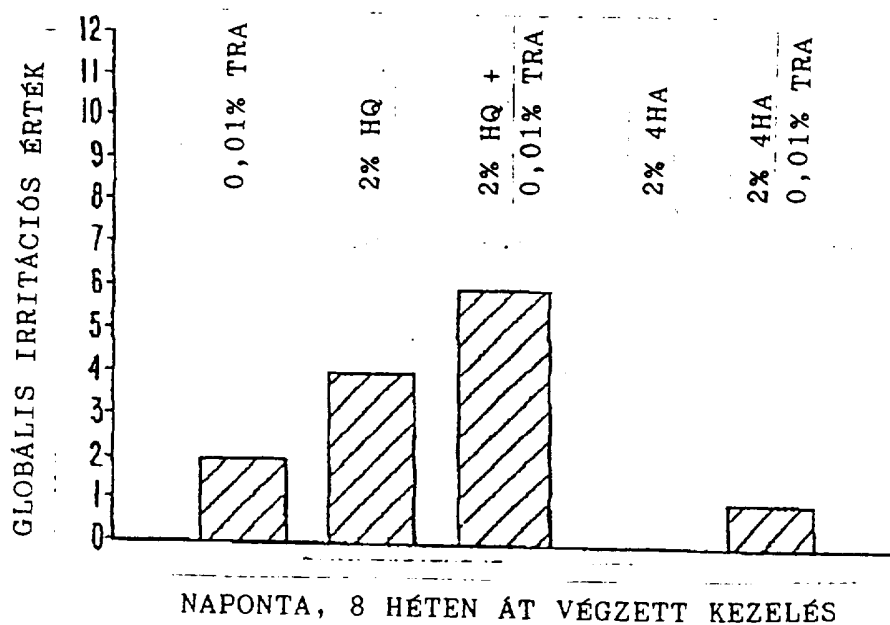
5. ábra



6. ábra



7. ábra

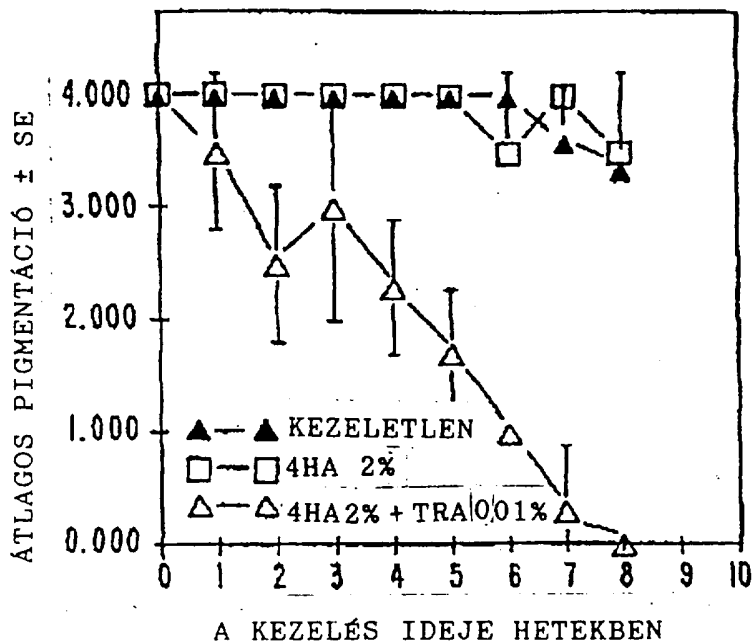


A BŐRPÍRRA, ÖDÉMÁRA ÉS HÁMLÁSRA VONATKOZÓ DRAIZE-ÉRTÉKEK

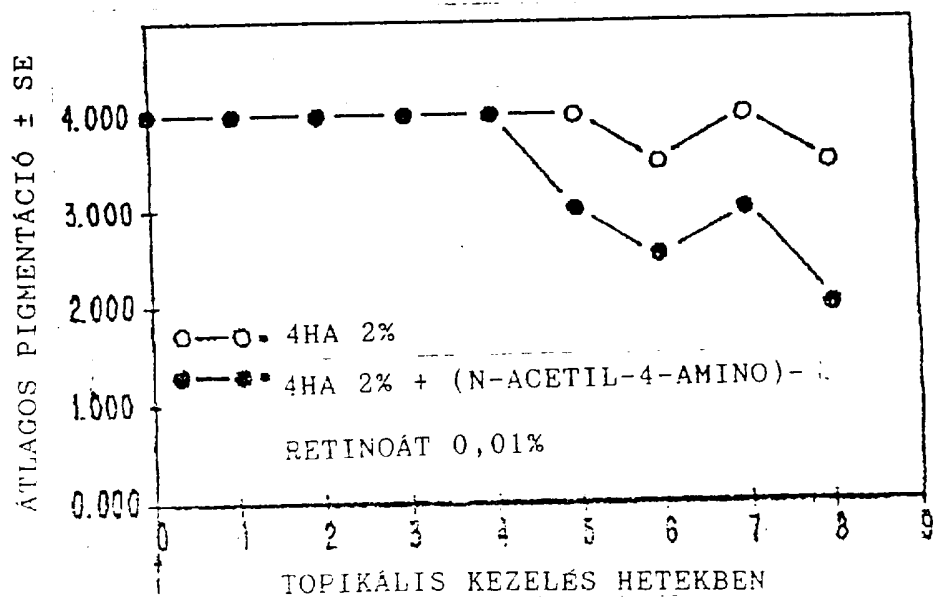
ÖSSZEGE

1 = MINIMÁLIS HATÁS, 2 = ENYHE HATÁS, 3 = MÉRSÉKELT - SÚLYOS  
HATÁS ÉS 4 = SÚLYOS HATÁS. AZ ELÉRHETŐ MAXIMÁLIS ÉRTÉK 12.

8. ábra

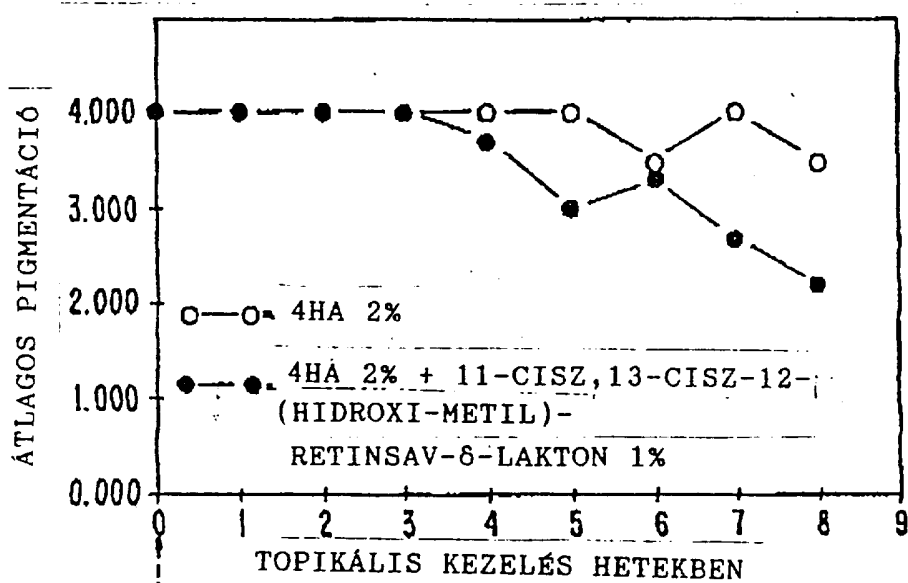


9. ábra



A KEZELÉS A MAXIMÁLIS PIGMENTÁCIÓ ELÉRÉSE UTÁN KEZDŐDÖTT

10. ábra



A KEZELÉS A MAXIMÁLIS PIGMENTÁCIÓ ELÉRÉSE UTÁN KEZDŐDÖTT