

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 883719 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **883719**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61K 7/06
A61K 31/07
A61K 31/505**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.08.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.08.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.02.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

12.08.1987 LU 86969 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •L'Oreal, 14, Rue Royale, 75008 Paris, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Grollier, Jean-Francois, Paris, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Pyrimidiini johdosten ja retinoidien yhdistelmä erillisinä komponentteina hiusten kasvun aikaansaamiseksi ja edistämiseksi
sekä hiusten irtoamisen vähentämiseksi**

**Kombination av pyrimidinderivat och retinoider som separata komponenter för att inducera och stimulera hårväxt och
reducera hårfall**

Erillisinä komponentteina olevien pyrimidiinijohdosten ja retinoidien yhdistelmä hiusten kasvun indusoimiseksi ja kiihottamiseksi ja hiusten vähenemisen pienentämiseksi. -
Komposition av pyrimidinderivat och renoider som separata komponenter för inducering och stimulering av hårväxt och för minskning av hårtunning.

Tämän keksinnön kohteena on pyrimidiinijohdosten ja retinoidien, joita käytetään peräkkäin tai ajallisesti erikseen tai jotka sekoitetaan juuri ennen käyttöä, yhdistelmä, kun halutaan indusoida ja kiihottaa hiusten kasvua ja pienentää hiusten vähenemistä.

Ihmisellä on yhteensä 100.000 - 150.000 hiusta ja tavallisesti päivittäin menetetään 50 - 100 hiusta. Tämän kokonaismäärän säilyminen perustuu oleellisesti siihen seikkaan, että hiuksen elinikä on jaksottaista. Tämä tunnetaan nimellä karvakieppo, jonka aika hius muodostuu, kasvaa ja irtoaa, ennenkuin sen korvaa uusi hius, joka tulee esiin samasta follikkelista.

Karvakierron aikana on havaittavissa kolme peräkkäistä vaihetta, nimittäin anageeninen vaihe, katageeninen vaihe ja telogeeninen vaihe.

Ensimmäisen, nk. anageenisen vaiheen aikana hius kulkee läpi aktiivisen kasvujakson, johon liittyy voimakas metabolismen aktiviteetti karvanuijan tasolla.

Toinen, nk. katageeninen vaihe on ohimenevä, ja sille on tunnusomaista mytootisten aktiviteettien hidastuminen. Tämän vaiheen aikana hius kehittyy, karvapussi surkastuu, ja sen kiinnittymisen ihoon havaitaan nousevan yhä korkeammalle.

Viimeinen, nk. telogeeninen vaihe vastaa karvapussin lepojaksoa. Lopulta hius irtoaa juuri muodostuneen anagee-

nisen hiuksen työntämänä.

Tämä jatkuva fysikaalinen uudistumistapahtuma muuttuu luonnonmukaisesti vanhenemisen aikana. Hiukset tulevat yhä hienommiksi ja niiden kierto lyhyemmäksi.

Alopekiaa esiintyy, kun tämä fysikaalinen uudistumistapahtuma nopeutuu tai häiriintyy, so. kasvuvaiheet lyhenevät, hiusten siirtyminen telogeeniseen vaiheeseen tapahtuu aikaisemmin ja hiuksia lähtee suurempia määriä. Peräkkäiset kasvujaksot kulminoituvat yhä hienompiin ja yhä lyhyempiin hiuksiin, muuntuen vähitellen pigmentoitumattomaksi untuvaksi, joka voi johtaa kaljuuteen.

Karvakierto riippuu lisäksi monista tekijöistä, jotka voivat aiheuttaa enemmän tai vähemmän selvää alopekiaa. Näistä tekijöistä mainittakoon ravintotekijät, endokriiniset tekijät ja hermostolliset tekijät.

Kosmetiikkateollisuudessa ja farmaseuttisessa teollisuudessa on useita vuosia etsitty seoksia, joilla voitaisiin poistaa tai pienentää alopekian vaikutuksia, erityisesti seoksia, joiden avulla voitaisiin indusoida tai kiihottaa hiusten kasvua ja pienentää hiusten vähenemistä.

Erityisesti on yritetty pidentää karvakierron anageenista vaihetta telogeenisen vaiheen suhteen, joka edellä kuvatun mukaisesti johtaa hiusten vähenemiseen.

Patenttihakemuksessa WO-A-8,302,558 on jo kuvattu seoksia, jotka perustuvat retinoideihin ja 2,4-diamino-6-piperidino-pyrimidiini 3-oksidiin, joka tunnetaan myös nimellä minoksiidiili. Näitä seoksia käytetään erityisesti lisäämään ihmisten hiusten kasvua ja tietyn tyyppisten alopekioiden hoidossa.

Esillä olevan keksinnön hakija on havainnut, että yllättäen

on mahdollista parantaa hiusten kasvun indusointia ja kiihottamista ja vähentää hiusten vähenemistä antamalla retionidia ja pyrimidiinijohdosta eri vaiheissa.

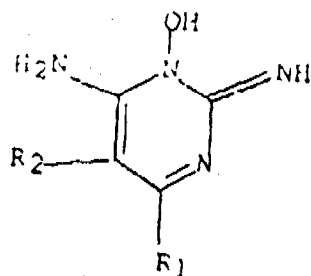
Keksinnön kohteena on siten pyrimidiinijohdosten ja retinoidien yhdistelmä, joka on tarkoitettu käytettäväksi peräkkäin tai ajallisesti erikseen hiusten kasvun indusoimiseen tai kiihottamiseen ja hiusten vähenemisen pienentämiseen.

Muut keksinnön tavoitteet käyvät ilmi kuvauksesta ja myöhempiä esimerkkejä luettaessa.

Keksinnön mukaiselle yhdistelmälle on oleellisesti tunnusomaista, että se sisältää:

a) komponenttia A, joka sisältää fysiologisesti hyväksyttävässä mediumissa vähintään yhtä retinoidia, ja

b) komponenttia B, joka sisältää fysiologisesti hyväksyttävässä mediumissa vähintään yhtä kaavan (I) mukaista pyrimidiinijohdosta



(I)

jossa R_1 on ryhmä $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -N \\ | \\ R_4 \end{array}$ jossa R_3 ja R_4 on valittu

vedystä ja alempialkyyli-, alkenyyli-, alkyylariyyli- tai sykloalkyyli-ryhmästä, jolloin on myös mahdollista, että R_3 ja R_4 muodostavat typpiä atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, heterosyklin valittuna mm. seuraavista: atsiridinyyli, atsetidinyyli, pyrrolidinyyli, piperidyyli, heksahydroatsepinyyli, heptametyyleeni-imiini, oktametyyleeni-imiini, morfoliini ja 4-(alempi alkyyli)piperatsinyyli, jolloin on myös mahdollista, että heterosykliset ryhmät ovat substituoituja hiiliatomeissa yhdellä - kolmella

alemmalla alkyyliryhmällä tai hydroksi- tai alkoksiryhmällä; ja ryhmä R_2 on valittu seuraavista: vety ja alempi alkyyli-, alkenyyli-, alkyylialkoksi-, sykloalkyyli-, aryyli-, alkyyliaryyli-, aryylialkyyli-, alkyyliaryylialkyyli-, alkoksiaryylialkyyli- tai halogeeniaryylialkyyli-ryhmä; sekä happoadditiosuolat fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa. Komponentit A ja B on tarkoitettu käytettäväksi erikseen tai ajallisesti erikseen hiusten kasvun indusoimiseksi ja kiihottamiseksi ja hiusten vähenemisen pienentämiseksi. Ne voidaan tarvittaessa myös sekoittaa välittömästi ennen käyttöä.

Keksinnön mukaisessa yhdistelmässä tarkoittaa kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä alkyyli- tai alkoksiryhmä mieluummin 1-4-hiiliatomista ryhmää; alkenyyli-ryhmä tarkoittaa mieluummin 2-5-hiiliatomista ryhmää; aryyli tarkoittaa mieluummin fenyyliä, ja sykloalkyyli tarkoittaa mieluummin 4-6-hiiliatomista ryhmää.

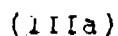
Suosittelut yhdisteet ovat yhdisteitä, joissa R_2 on vety, R_1 on ryhmä $-N \begin{smallmatrix} R_3 \\ R_4 \end{smallmatrix}$ jossa R_3 ja R_4 muodostavat piperidyyli-ryhmän, sekä niiden suolat, kuten esimerkiksi sulfaatti. Näistä yhdisteistä erityisen hyvänä pidetty yhdiste on 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroksi-2-imino-4-piperidinopyrimidiini, joka tunnetaan myös nimellä minoksidiili.

Retionoidit ovat sinänsä tunnettuja yhdisteitä. Ne voidaan määrittellä seuraavalla yleiskaavalla (II)



jossa

(a) A on seuraavien kaavojen mukaisista ryhmistä valittu ryhmä:



- kun A on kaavan (IIIa) mukainen ryhmä, R on valittu seuraavista ryhmistä:

$$\text{CHO}; \text{CH}_2\text{OR}_5,$$

jossa R_5 on vety tai C_1-C_4 alempi alkyyli;

ryhmä $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{C}-\text{R}_6 \end{array}$, jossa R_6 on $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ suora tai haarautunut

alkyyli,

CH_2SR_7 , jossa R_7 on vety tai metyyli;

-C-X, jossa X on

(i) OH;

(ii) OR_8 , jossa R_8 on C_1 - C_{15} alkyyliradikaali, C_1 - C_4 aryylialkyyli-
radikaali, joka valinnaisesti on substituoitu aryyli-
ryhmässä, C_1 - C_4 aryylikarboksyalkyyli-
radikaali, joka valinnaisesti on substituoitu aryyli-
ryhmässä, tai C_1 - C_4 hydroksialkyyli- tai C_1 - C_4 amidoalkyyli-
ryhmä;

(iii) NR_9R_{10} , jossa R_9 tai R_{10} , jotka voivat olla samantlaisia tai erilaisia, ovat vety, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyyli, $\text{C}_1\text{-C}_4$ hydroksialkyyli tai valinnaisesti substituoitu aryyli; jolloin on mahdollista, että R_9 tai R_{10} tarkoittaa valinnaisesti substituoitua heterosykliä tai nämä muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, heterosyklin, joka itse voi valinnaisesti olla substituoitu;

(iv) N_3 -ryhmä;

tai vaihtoehtoisesti kaavan $\text{CH}_2\text{NHR}_{11}$ mukainen ryhmä, jossa R_{11} tarkoittaa valinnaisesti substituoitua bentsoyyli-radikaalia;

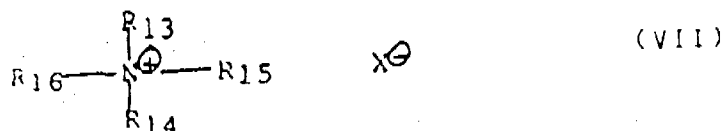
- kun A on kaavan (IIIb), (IV), (V) tai (VI) mukainen ryhmä, R on COOH sekä sen suolamuoto tai esteröity muoto;

(b) A on valittu seuraavista ryhmistä: aryyli- tai substituoitu aryyli-ryhmä, heterosykli- tai substituoitu heterosykli-ryhmä, aryyliheterosyklinen ryhmä, joka valinnaisesti on substituoitu heterosykliissä, tai aryylihomosyklinen ryhmä, joka valinnaisesti on substituoitu aromaattisessa renkaassa, jolloin R tässä tapauksessa on COOH -ryhmä tai ryhmä COOR_{12} , jossa R_{12} on $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyyli-radikaali, tai vaihtoehtoisesti amidiryhmä substituoituna $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyyli-ryhmällä, sekä näiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

Edellä mainitussa kaavassa $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyyli on mieluummin metyyli, etyyli, n-butyli, t-butyli; $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ alkyyli on mieluummin etyyli, propyyli, palmityyli; aryyli on mieluummin fenyyli tai bentsoyyli, ja aryyli-ryhmissä olevat substituentit ovat mieluummin $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyyli-, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkoksi-, hydroksyyli-, halogeeni- tai nitro-ryhmä, jolloin itse alkoksi- tai alkyyli-ryhmät voivat valinnaisesti olla substituoituja OH-ryhmällä.

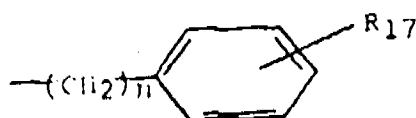
Heterosykliiset ryhmät voivat mm. olla ryhmiä, jotka ovat peräisin ftrialimidista tai sukkinimidistä, tai 4-6-jäsenisiä heterosykkejä, jotka sisältävät yhden tai useamman happiatomin ja yhden tai useamman typpiä atomin.

Edellä määritellyn retinoidiperheen yhdisteet on valittu erityisesti seuraavista: retinaali, retinoli, retinyyliase-taatti, propionaatti ja palmitaatti, retiinihappo all-trans, 13-cis, 9-cis, 11-cis, 11,13-dicis ja 9-13-dicis-muodoissa, vastaavat kaavan (VII) mukaiset sinkkiretionaatit ja kvaternääriset ammoniumretionaatit



jossa X^- on all-trans- tai 13-cis-retionaattiradikaali;
ja

- (i) R_{13} , R_{14} ja R_{15} , jotka voivat olla identtisiä tai erilaisia, tarkoittavat C_1-C_4 lineaarista alkyyliryhmää, jossa voi olla yksi tai useampi hydroksyyli- tai alkyyliryhmä ketjussa, R_{16} on $C_{12}-C_{18}$ suora alkenyyli- tai alkyyli;
(ii) R_{16} on ryhmä



jossa:

n on 0 tai 1,

R_{17} on vety- tai halogeeniatomi, hydroksyyli- tai alkyyliryhmä, C_1-C_{18} hydroksialkyyliryhmä tai alkyyliryhmä tai C_2-C_{18} asyyli-ryhmä;

R_{13} , R_{14} ja R_{15} tarkoittavat samaa kuin edellä kohdassa (i)

(iii) R_{13} ja R_{14} muodostavat alifaattisen heterosyklin, joka valinnaisesti sisältää happiatomin, typpiatomin tai rikkiatomin;

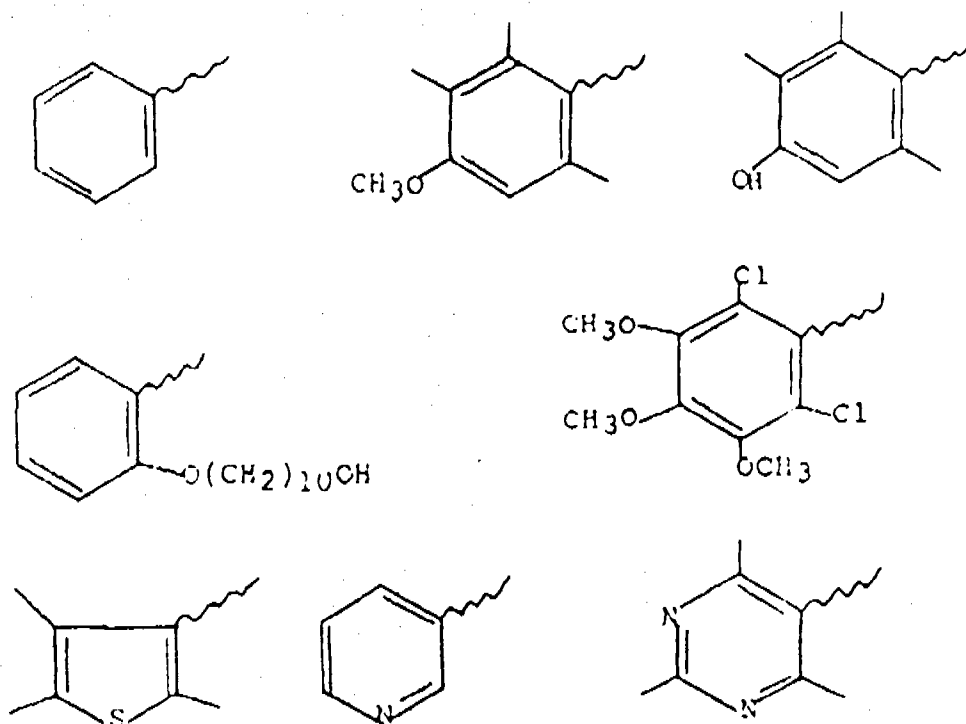
R_{15} tai R_{16} tarkoittavat samaa kuin kohdassa (i) ja (ii).

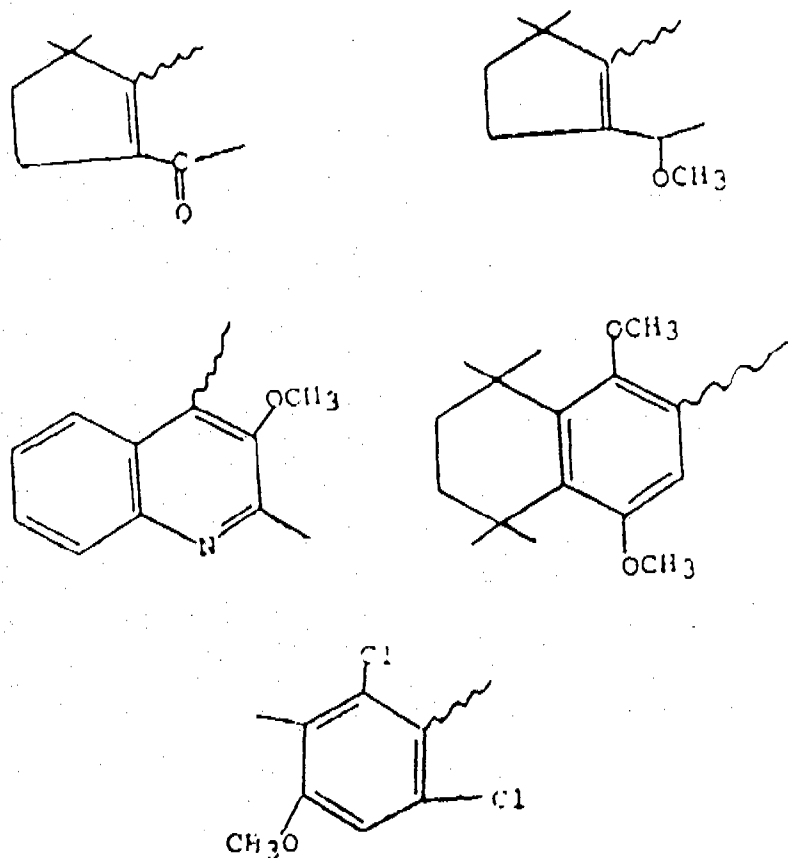
Muut yhdisteet, jotka kuuluvat retinoidien määritelmään ja jotka ovat keksinnön mukaisesti erityisen käyttökelpoisia, on valittu seuraavista:

all-trans-retinoyylioksisasetamidi, 2-hydroksi-1-propyyli-
ja 1-hydroksi-2-propyyli all-trans-retionaattien seos,
2-hydroksietyyli all-trans-retionaatti, 4-nitrobentsyyli
all-trans-retinoaatti, bentsyyli all-trans-retinoaatti,
4-(all-trans retinoyylioksisasetyyli)katekoli, 2-sykloheksyyli-
etyyli all-trans-retinoaatti, 10-karboksimetyyllidekyyli
all-trans-retionaatti, 4-hydroksibutyyli all-trans-reinoaat-
ti, kolesteryyli all-trans-retinoaatti, 4-bromibentsyyli
all-trans-retinoaatti, kolesteryyli all-trans-retinoyylioksi-
asettaatti, all-trans-retinoyylioksisasetyylibentsyyli,
4-(all-trans-retinoyylioksisasetyyli)bromibentseeni, 4-
(all-trans-retinoyylioksisasetyyli)nitrobentseeni, 4-
(all-trans-retinoyylioksisasetyyli)bentsonitriili, all-
trans-retinoyylioksisasetyyli-2,4-diklooribentseeni, N-
(all-trans-retinoyylioksi)ftalmidi, N-(all-trans-retinoyyli-
oksi)sukkinimidi, 4-(all-trans-reinoyylioksisasetyyli)metoksi-
bentseeni, 4-(all-trans-retinoyylioksisasetyyli)fenoli,
4-(all-trans-retinoyylioksisasetyyli)-3,4,5-trimetoksibentseeni,
4-(all-trans-retinoyylioksisasetyyli)-2,4,6-trimetyyllibentsee-
ni, 4-(all-trans-retinoyylioksisasetyyli)tolueeni, 4-(all-
trans-retinoyylioksisasetyyli)etoksibentseeni, 4-(all-
trans-retinoyylioksisasetyyli)asetoksibentseeni, 4-(all-
trans-reinoyylioksisasetyyli)naftaleeni, 4-(all-trans-
retinoyylioksisasetyyli)bifenyyli, 4-(all-trans-reinoyylioksi-
asetyyli)-2,5-dimetoksibentseeni, 1-(all-trans-reinoyyli-
oksiasetyyli)-2,4-dimetyyllibentseeni, 1-(all-trans-reinoyylioksi-
asetyyli)-3,4-diasetoksibentseeni, all-trans-retinamidi,
2-hydroksietyyli-all-trans-retinamidi, N-etyyli-all-
trans-retinamidi, 4-(all-trans-retinoyyli)aminofenoli,
N-metyylidimetyyllidioksulaani-retinamidi, N-(ortokarboksi-
fennyli)retinamidi, N-(p-karboksifenyyli)retinamidi,
N-hydroksipropyyli-all-trans-retinamidi, N-hydroksipropyyli-
13-cis-retinamidi, N-(5-tetratsoyyli)-all-trans-retinamidi,
N-(5-tetratsoyyli)-13-cis-retinamidi, N-(3,4-metyleenidioksi-
fennyylimetyyli)-all-trans-retinamidi, N-(n-propyyli)-
all-trans-retinamidi, N-tert-butyyli-all-trans-retinamidi,

N-(1,1,3,3-tetrametyylibutyli)-all-trans-retinamidi, N-(4-karboksimetyyli-3-hydroksifenyyli)-all-trans-retinamidi, N-/β-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyli/-all-trans-retinamidi, 2-(all-trans-retinoyyliamino)bentsotiatsoli, 1-(all-trans-retinoyyli)-1,2,4-triatsoli, N-(all-trans-retinoyyli)imidatsoli, 1-nikotinoyyli-2-(all-trans-retinoyyli)hydratsiini, N-(all-trans-retinoyyli)morfoliini, trans-β-jononi (all-trans-retinoyyli)hydratsoni, N,N-disykloheksyyli-N-(all-trans-retinoyyli)urea, asetoni (all-trans-retinoyyli)hydratsoni, N-bentsoyyliretinoyyliamiini ja retinoyyliatsidi.

Ryhmät, jotka on merkitty symbolilla A ja jotka on määritelty edellä kappaleessa (b) aryyli-, substituoitu aryyli-, hetreosyklinen tai substituoitu heterosyklinen-ryhmien, aryyli-heterosyklisten ryhmien, jotka on substituoitu heterosyklistä, tai aryylihomosyklisten ryhmien, jotka on substituoitu aromaattisessa renkaassa, yhteydessä on valittu erityisesti seuraavista ryhmistä:

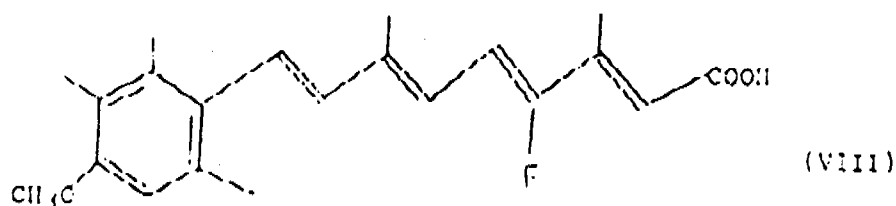
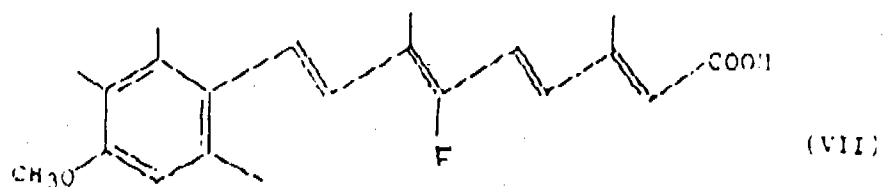


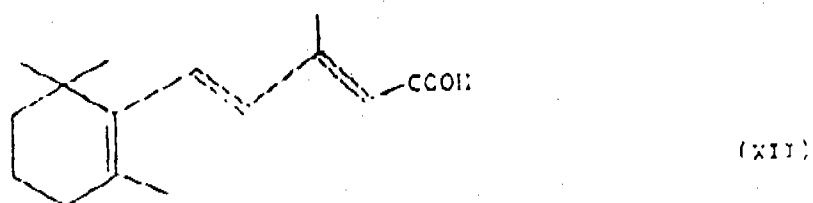
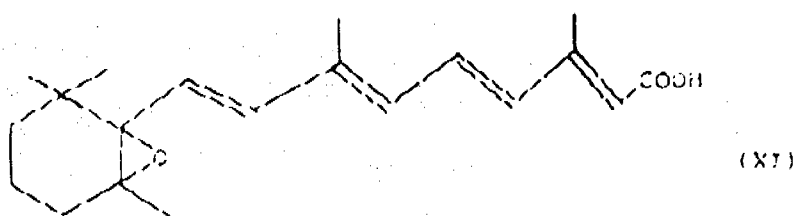
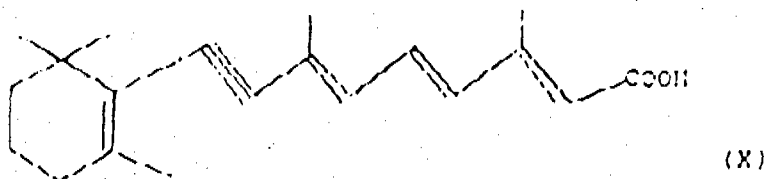
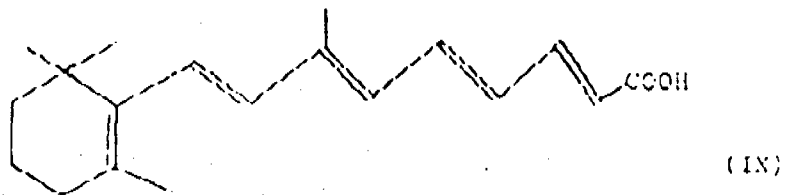


Ryhmän R merkitys voi olla COOH , CONHC_2H_5 ja COOC_2H_5 .

Erityisen hyvänä pidettyjä tämän ryhmän yhdisteitä ovat motretinidi ja etretinaatti.

Muut retinoidit, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisesti, vastaavat seuraavia kaavoja, tai niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja tai estereitä.



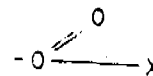


Retinoidiryhmän yhdistettä, jotka ovat käyttökelpoisia esillä olevan keksinnön mukaisesti, on kuvattu erityisesti seuraavissa patenteissa: US-A 4,190,594 ja 4,126,698, EP-A 010 209, EP-A-010 208, EP-A-097 76, ranskalainen patentti 2,293,193 ja EP-A-033,095.

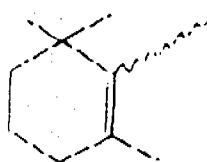
Tarkemmin sanoen hyvänä pidetyt keksinnön mukaiset retinoidit vastaavat yleiskaavaa



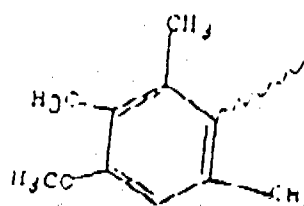
ja ne voivat olla all-trans tai 13-cis-isomeerien muodoissa, jossa kaavassa ryhmä R on radikaali



jossa X on OH tai OY, Y on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 15 hiiliatomia, jolloin X voi mahdollisesti tarkoittaa myös aminoryhmää, joka on valinnaisesti mono- tai disubstituoitu alemmalla alkyyliryhmällä, jossa on mieluummin 1 - 6 hiiliatomia, jolloin R voi myös olla $-\text{CH}_2\text{OH}-$ tai $-\text{CHO}-$ ryhmä, ja A on ryhmä



tai



Erityisen hyvänä pidetyistä johdoksista mainittakoon tuotteet, jotka yleisesti tunnetaan nimillä: tretinoiini, isotretinoiini, retinoli, motretinidi ja etretinaatti, retinoli johdokset, kuten asetaatti, palmitaatti- tai propionaatti ja sinkki all-trans-retinoaatti.

Yhdisteet A ja B, joita käytetään keksinnön mukaisesti yhdistelmänä, voivat olla erilaisina muotoina, joita tavanomaisesti käytetään tooppiseen applikointiin, erityisesti pesunesteenä, valinnaisesti sakeutettuna geelinä, emulsiona tai vaahtona, joka valinnaisesti on pakattu aerosolina.

Fysiologisesti hyväksyttävä medium voi muodostua vedestä ja veden ja liuottimen, joka on valittu erityisesti alemmista alkoholeista, kuten etyylialkoholista, isopropyylialkoholista, tert-butyylialkoholista, alkyleeniglykoleista ja alkyleeniglykoli tai dialkyleeniglykoli alkyylieetteristä, seoksesta.

Liuottimia on mieluummin mukana 1 - 80 paino-% seoksen kokonaispainosta laskettuna.

Nämä mediumit voidaan sakeuttaa käyttämällä sakeuttimia, jotka ovat sinänsä tunnettuja, kuten erityisesti polyakryylihapoilla, jotka on ristisidottu monifunktionaalisen aineen kanssa, kuten "GOODRICH"-yhtiön nimellä "CARBOPOL" myymillä tuotteilla, esimerkiksi CARBOPOL 910, 934, 934D, 940, 941 ja 1342-tuotteilla, tai sakeuttimilla, jotka on saatu kationisen polymeerin, joka muodostuu selluloosan kopolymeeristä tai selluloosajohdoksen polymeeristä, oksastettuna vesiliukoisen kvaternäärisen ammoniummonomeerisuolan kanssa, ioni-vuorovaikutuksesta karboksyyli-anionisen polymeerin kanssa, jonka absoluuttinen kapillaariviskositeetti dimetyyliformamidissa tai metanolissa on pienempi kuin tai yhtä suuri kuin 30×10^{-3} Pa.s, jolloin itse sakeuttimen Epprecht-Drage, moduli 3, -viskositeetti 1-prosenttisessa vesiliuoksessa 25°C:ssa on suurempi kuin tai yhtä suuri kuin 0,5 Pa.s.

Erityisen hyvänä pidettyjä tämän tyyppisiä sakeuttimia ovat sakeuttimet, jotka johtuvat hydroksietyyiliselluloosan kopolymeerin, joka on oksastettu vapaaradikaali-menetelmällä diallylidimetyyliammoniumkloridin kanssa, kuten tuotteiden, joita NATINAL STARCH-yhtiö myy nimillä "CELQUAT L 200 tai H 100", ioni-vuorovaikutuksesta metakryylihapon ja metyylietakrylaatin tai etyyliomonomaleaatin, butyylietakrylaatin tai maleiinihapon kopolymeerien kanssa.

Muita sakeuttimia, joilla on myös geeliyttävä vaikutus, voidaan valita selluloosajohdoksista, joita ovat erityisesti hydroksimetyyiliselluloosa, karboksimetyyiliselluloosa, hydroksibutyyliselluloosa, hydroksietyyiliselluloosa, ja erityisesti tuotteet, joita UNION CARBIDE-yhtiö myy nimellä "CELLOSIZO QP ja QP", tuotteet, joita HERCULES-yhtiö myy nimellä "NATROSOL 150 ja 250"; hydroksipropyyliselluloosa, kuten tuotteet, joita HERCULES-yhtiö myy nimellä "KLUCEL" (H, HF, HP, M, EF, G); metyylihydroksietyyiliselluloosa, kuten tuotteet, joita HOECHST-yhtiö myy nimellä "TYLOSE MH 300"; ja metyylihydroksipropyyliselluloosa,

kuten tuotteet, joita DOW CHEMICAL-yhtiö myy nimellä "METHOCEL" (E. F. J. K).

Mahdollista on käyttää myös heterobiopolysakkarideja, kuten tuotteita, jotka mikro-organismit ovat syntetisoineet sokereita fermentoimalla ja jotka erityisesti sisältävät ketjuissaan mannoosi-, glukoosi- ja glukuroni- tai galakturoni-happo-yksiköitä, ja erityisesti ksantaanikumeja, joiden molekyylipaino on välillä 1.000.000 ja 50.000.000 tai skleroglukaaneja. Erityisesti voidaan mainita tuotteet, joita KELCO-yhtiö markkinoi nimellä "KELTROL T tai TF", "KELZAN S", "KELZAN K9 C57", "KELZAN K8 B12" ja "KELZAN K3 8130"; tuotteet, joita RHONE-POULENC-yhtiö myy nimellä "RHODOPOL 23, 23 SC", "RHODIGEL 23"; tuotteet, joita SCHONER-yhtiö markkinoi nimellä "DEUTERON XG"; ja tuotteet, joita CECA/SATIA-yhtiö myy nimellä "ACTIGUM CX9, CS11 ja C56".

Näitä sakeuttimia käytetään suositellusti 0,1 - 5 paino-%, ja erityisesti 0,4 - 3 paino-% laskettuna kunkin komponentin painosta.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat myös sisältää mitä tahansa muuta apuainetta, jota tavallisesti käytetään tooppisissa, kosmeettisissa tai farmaseuttisissa seoksissa, kuten erityisesti säilytysaineita, kompleksointiaineita, väriaineita, parfyymejä, alkaliseksi tai happameksitekoaineita, anionisia, kationisia, ionittomia, amfoteerisiä pinta-aktiivisia aineita tai näiden seoksia ja anionisia, kationisia, ionittomia ja amfoteerisiä polymeerejä sekä näiden seoksia.

Näiden seosten pH voi vaihdella välillä 4 ja 9.

Keksinnön mukaisesti käytettyjä retinoideja voi olla käytetyissä seoksissa 0,001 - 2 paino-% ja mieluummin

0,01 - 0,5 paino-% komponentin A kokonaispainosta.

Kaavan (I) mukaisia pyrimidiinijohdoksia käytetään keksinnön mukaisissa seoksissa mieluummin 0,1 - 10 paino-% ja erityisen mielellään 0,1 - 3 paino-% ja erityisesti 0,25 - 2 paino-% komponentin B painosta.

Nämä johdokset voivat olla mukana joko liuenneessa muodossa fysiologisesti hyväksyttävässä mediumissa tai täysin tai kokonaan suspendoituna tähän mediumiin, erityisesti hiukkasina, joiden hiukkaskoko on alle 80 μ , mieluummin alle 20 μ ja erityisesti alle 5 μ .

Nämä seokset on tarkoitettu annettavaksi erikseen tai ajallisesti erikseen päänahan hoitomenetelmässä, jonka tarkoituksena on indusoida ja kiihottaa hiusten kasvua ja pienentää niiden vähenemistä.

Eräässä erityisen hyvänä pidetyssä suoritusmuodossa annetaan ensimmäisessä vaiheessa^a retinoidijohdosta sisältävää komponenttia A ja yhden minuutin - 12 tunnin kontaktiajan jälkeen annetaan komponenttia B, joka sisältää kaavan (I) mukaista pyrimidiinijohdosta.

Retinoidijohdokseen perustuvan komponentin A applikointi voidaan mieluummin suorittaa yöllä ja pyrimidiinijohdosta sisältävän komponentin B applikointi voi tapahtua tässä tapauksessa aamulla. Tämä tekee erityisesti mahdolliseksi hoitaa mahdolliset ongelmat, jotka voivat aiheutua valolle herkitymisestä.

Keksinnön hakija on havainnut, että tämän yhdistelmän antaminen kahdessa vaiheessa oli erityisen tehokas hiusten vähenemisen hoidon suhteen, erityisesti verrattuna tapaan, jossa annettiin vain yhtä seosta, joka sisälsi näitä kumpaankin komponenttia.

Keksinnön mukainen yhdistelmä voi olla pakattu moniosas-
toisella tavalla, josta käytetään myös nimitystä "kitti",
jossa ensimmäinen osasto sisältää retinoidiin perustuvaa
komponenttia A ja toinen komponentti sisältää komponenttia
B, joka perustuu kaavan (I) mukaiseen pyrimidiinijohdokseen.

Keksinnön mukaista yhdistelmää voidaan suositellusti
antaa antokertaa kohti annoksena, jossa on $0,5 - 2 \text{ cm}^3$
pyrimidiinijohdosta sisältävää pesuliuosta.

Keksinnön mukainen hoitomenetelmä voidaan toteuttaa eri
muodoissa, esimerkiksi laittamalla ensimmäisessä vaiheessa
retinoidijohdoksiin perustuvaa shampooa ja sen jälkeen
pesuliuosta, joka sisältää kaavan (I) mukaista pyrimidiini-
johdosta. Mahdollista on myös antaa toista seosta emulsiovoi-
teena ja toista vaahtona.

Erityisen hyvänä pidetyssä suoritustavassa annetaan seos
A geelinä, minkä jälkeen huuhdellaan minoksidiilia sisältä-
vällä liuoksella.

Esillä olevan keksinnön kohteena on oleellisesti hiusten
vähenemisen terapeuttinen hoitomenetelmä, koska se vaikuttaa
hiusten kasvukohdassa biologisiin funktioihin tai mekanismeihin.

Tätä menetelmää voidaan pitää myös kosmeettisena hoitomene-
telmänä, koska sen avulla on mahdollista hiuksia elähdyttä-
mällä tehdä ne kauniimmaksi ja parantaa niiden ulkonäköä.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on havainnollistaa
keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta.

ESIMERKKI 1

Valmistetaan

SEOS AG

Retiinihappo	0,031 g
Butyloitu hydroksitolueeni	0,001 g
Etyylialkoholi	95 g
Propyleeniglykoli	100 g:aan

Tämä liuos on pesuliuoksen muodossa.

Valmistetaan

SEOS B

Minoksidiili	0,80 g
Propyleeniglykoli	20 g
Etyylialkoholi	50 g
Vesi	100 g:aan

pH = 8

Tämä seos on pesuliuoksen muodossa.

Seos A laitetaan illalla ja seos B aamulla. Seoksen A iltakäytöllä on etuna, että retiinihappo ei joudu alttiiksi UV-valolle.

Seos A voidaan myös laittaa aamulla ja seos B illalla tai ne voidaan laittaa toistensa jälkeen.

ESIMERKKI 2

Esimerkissä 1 käytettyä seosta käytetään seoksena A.

Seos B on seuraavanlainen:

Minoksidiili	0,625 g
Etyylialkoholi	95 g
Propyleeniglykoli	100 g:aan

Tämä seos on pesuliuoksena.

Seos B laitetaan 30 minuutin kuluttua seoksen A jälkeen.

ESIMERKKI 3

Valmisetetaan seuraava seos A:

Retiinihappo	0,025 g
Butyloitu hydroksitolueeni	0,020 g
Butyloitu hydroksianisoli	0,030 g
Etyylialkoholi	50 g
Vesi	13 g
Carbopol 940	1 g
Trietanoliamiini pH = 5:een	
Propyleeniglykoli	100 g:aan

Tämä seos on paksun geelin muodossa.

Valmistetaan seuraava seos B:

Minoksidiili	2,2 g
Propyleeniglykoli	20 g
Etyylialkoholi	50 g
Vesi	100 g:aan
pH = 8,35	

Tämä seos on pesuliuoksena.

Seos A laitetaan illalla ja seos B aamulla. Seokset laitettiin myös peräkkäin viiden minuutin välin jälkeen.

ESIMERKKI 4

Valmistetaan seuraava seos A:

Retiinihappo	0,025 g
Butyloitu hydroksitolueeni	0,050 g
Hydroksipropyyliselluloosa	3 g
Absoluuttinen etyylialkoholi	100 g:aan

Tämä seos on geelinä.

Valmistetaan seuraava seos B:

Minoksideiili	0,5 g
Hhdroksipropyyliselluloosa	3 g
Etyylialkoholi	50 g
Vesi	100 g:aan

pH = 7,25

Tämä seos on geelinä.

Seos A laitetaan illalla ja seos B aamulla.

ESIMERKKI 5

Valmistetaan seuraava seos A:

Retiinihappo	0,050 g
DL α-tokoferoli	0,100 g
Etyylialkoholi	50 g
Propyleeniglykoli	100 g:aan

Valmistetaan seuraava seos B:

Minoksidiliili	1	g
Propyleeniglykoli	20	g
Etyylialkoholi	50	g
Vesi	100	g:aan
pH = 8,3		

Seos A ja seos B laitetaan peräkkäin sen jälkeen, kun seos A on saanut vaikuttaa tunnin ajan.

ESIMERKKI 6

Valmistetaan seuraavat kaksi seosta A ja B kitiksi pakattuna:

SEOS A

Retiinihappo	0,062	g
Butyloitu hydroksitolueeni	0,025	g
Etyylialkoholi	95	g
Propyleeniglykoli	100	g:aan

SEOS B

Minoksidiliili	1,25	g
Etyylialkoholi	95	g
Propyleeniglykoli	100	g:aan

Käyttöhetkellä valmistetaan seos, jossa on yhtä suuret painomäärät seosta A ja seosta B, ja tämä juuri tehty seos laitetaan hoidettaville alueille.

ESIMERKKI 7

Valmistetaan seuraavat seokset A ja B, jotka pakataan kitiksi:

SEOS A

Retiinihappo	0,375	g
Butyloitu hydroksitolueeni	0,025	g
Etyylialkoholi	95	g
Propyleeniglykoli	100	g:aan

SEOS B

Minoksidiili	2,2	g
Propyleeniglykoli	20	g
Etyylialkoholi	50	g
Vesi	100	g:aan

Käyttöhetkellä sekoitetaan keskenään 0,4 g seosta A ja 5,06 g seosta B ja tätä juuri tehtyä seosta laitetaan hoidettaville alueille 1 g päivässä.

Esimerkeissä 1 - 7 käytetty retiinihappo on happomuodossa, jota tavallisesti myydään nimellä tretioniini tai all-trans retiinihappo.

ESIMERKKI 8

Valmistetaan seuraavat kaksi seosta A ja B, jotka pakataan kitiksi:

SEOS A

Sinkkiretionaatti	0,05	g
Hydroksipropyyliselluloosa, jota HERCULES-yhtiö myy nimellä KLUCEL G	3	g
Butyloitu hydroksitolueeni	0,1	g
Etyylialkoholi	100	g:aan

Tämä seos on geelinä.

SEOS B

Minoksidiili	2,2	g
Propyleeniglykoli	20	g
Etyylialkoholi	50	g
Vesi	100	g:aan

Nämä kaksi seosta A ja B laitetaan erikseen tai ajallisesti erikseen, joko peräkkäin, A aamulla ja B illalla tai päinvastoin, tai niin, että laittamisten väli on 5 minuuta.

tista muutamaan tuntiin,.

ESIMERKKI 9

Valmistetaan seuraavat kaksi seosta A ja B, jotka pakataan kitiksi:

Seos A

13-cis-retiinihappo	0,025	g
Etyylialkoholi	43,2	g
Butyloitu hydroksitolueeni	0,025	g
Polyetyleeniglykoli 400	100	g:aan

SEOS B

Minoksidiili	2,2	g
Propyleeniglykoli	20	g
Etyylialkoholi	50	g
Vesi	100	g:aan

Nämä kaksi seosta A ja B laitetaan ajallisesti erikseen, nimittäin B aamulla ja A illalla.

ESIMERKKI 10

Valmistetaan kaksi seuraavaa seosta A ja B, jotka pakataan kitiksi:

SEOS A

Retinyylipalmitaatti	0,055	g
DL α - tokoferoli	0,05	g
Etyylialkoholi	95	g
Propyleeniglykoli	100	g:aan

SEOS B

Minoksidiili	2,2	g
Propyleeniglykoli	20	g
Etyylialkoholi	50	g
Vesi	100	g:aan

Nämä kaksi seosta A ja B laitetaan erikseen tai ajallisesti erikseen, joko peräkkäin, joko A illalla ja B aamulla tai päinvastoin, tai niin, että laittamisten välillä on 5 minuutista muutamaan tuntiin.

ESIMERKKI 11

Valmistetaan seuraavat kaksi seosta A ja B, jotka pakataan kitiksi:

SEOS A

Sinkkiretionaatti	0,1	g
Etyylialkoholi	43	g
Polyetyleeniglykoli 400	100	g:aan

SEOS B

Minoksideiili	2,2	g
Propyleeniglykoli	20	g
Etyylialkoholi	50	g
Vesi	100	g:aan

Nämä kaksi seosta A ja B laitetaan erikseen tai ajallisesti erikseen, joko peräkkäin, joko A aamulla ja B illalla tai päinvastoin, tai niin, että laittamisten välillä on 5 minuutista muutamaan tuntiin.

ESIMERKKI 12

Valmistetaan seuraavat seokset:

SEOS A

All-trans	0,031	g
Butyloitu hydroksitolueeni	0,0125	g
Etanolipropyleeniglykoli (95:5)	100	g:aan

SEOS B

Minoksideiili	1,5	g
Etanolipropyleeniglykolim(95:5)	100	g:aan

Seosta A laitetaan aamulla 2 g ja seosta B laitetaan illalla 2 g alopekia-alueille, joka päivä 2 - 3 kuukauden ajan.

ESIMERKKI 13

Valmistetaan seuraavat seokset:

SEOS A

13-cis-heksadekyyli(trimetyyli)ammonium-retinoaatti	0,15	g
Butyloitu hydroksitolueeni	0,05	g
Vedetön etanoli	100	g:aan

SEOS B

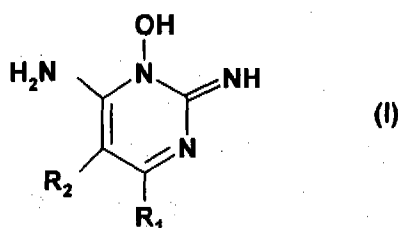
Minoksideiili	1,5	g
Etanoli/propyleeniglykoli (95:5)	100	g:aan

Tämä kaksiosainen seos laitetaan samalla tavoin kuin esimerkin 12 seos. Seoksella on mahdollista hidastaa huomattavasti hiusten vähenemistä 2 - 3 kuukauden käsitte-lyllä.

Patenttivaatimukset

1. Kitti, joka sisältää komponentit hiusten kasvun edistämiseksi ja irtoamisen hidastamiseksi, t u n n e t t u siitä, että komponentit ovat:

- a) komponenttia (A), jossa on fysiologisesti hyväksyttävässä väliaineessa vähintään yhtä retinoidia, ja siitä erotettuna
- b) komponenttia (B), jossa on fysiologisesti hyväksyttävässä väliaineessa, vähintään yhtä kaavan (I) mukaista pyrimidiini-johdosta

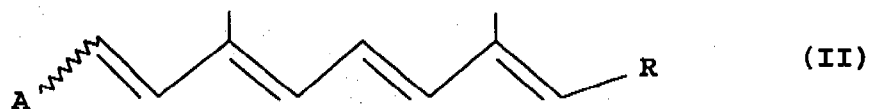


jossa R_1 on ryhmä $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -N \\ | \\ R_4 \end{array}$ jossa R_3 ja R_4 , toisistaan riippu-

matta, on vety ja C_{1-6} alkyyli-, alkenyyli-, alkyylariyyli- tai sykloalkyyli-ryhmä, tai R_3 ja R_4 muodostavat typpi-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, heterosyklin, joka on: atsi-ridinyyli-, atsetidinyyli-, pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-, heksahydroatsepinyyli-, heptametyleenimiini-, oktametyleenimiini-, morfoliini- tai 4-(alempi alkyyli)piperatsinyyli-ryhmä, jolloin heterosyklinen ryhmä voi olla substituoitu hiili-atomeissa 1 - 3 alempi alkyyli- tai alkoksiryhmällä; R_2 on vety ja C_{1-6} alkyyliryhmä tai alkenyyli-, alkyylialkoksi-, sykloalkyyli-, ariyyli-, alkyylariyyli-, ariyyialkyyli-, alkyylariyylialkyyli-, alkoksiariyylialkyyli- tai halogeeni-ariyylialkyyli-ryhmä; sekä näiden happoadditiosuolat fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

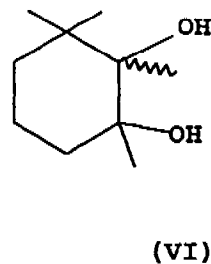
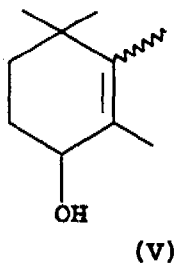
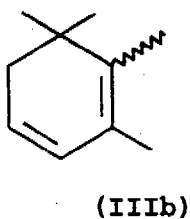
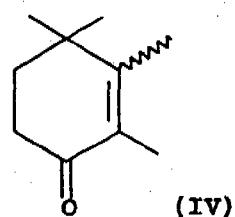
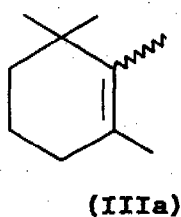
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdistelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 on vety ja R_3 ja R_4 on piperidinyylirenkaan.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen kitti, t u n n e t -
t u siitä, että retinoidi on kaavan (II) mukainen yhdiste:



jossa

(a) A on seuraavien kaavojen mukaisista ryhmistä valittu
ryhmä:



- kun A on kaava (IIIa) mukainen ryhmä, R on valittu seuraavista ryhmistä:

CHO; CH₂OR₅,

jossa R₅ on vety tai C₁-C₄ alempi alkyyli;

ryhmä -C-R₆, jossa R₆ on C₁-C₁₆ suora tai haarautunut alkyyli,



CH₂SR₇, jossa R₇ on vety tai metyyli;

-C-X, jossa X on



(i) OH;

(ii) OR_8 , jossa R_8 on C_1-C_{15} alkyyli- α -radikaali, C_1-C_4 aryyli-alkyyli- α -radikaali, joka valinnaisesti on substituoitu aryyli-ryhmässä, C_1-C_4 aryylikarboksialkyyli- α -radikaali, joka valinnaisesti on substituoitu aryyli-ryhmässä, tai C_1-C_4 hydroksialkyyli- tai C_1-C_4 amidoalkyyli-ryhmä;

(iii) NR_9 R_{10} , jossa R_9 tai R_{10} , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety, C_1-C_4 alkyyli, C_1-C_4 hydroksialkyyli tai valinnaisesti substituoitu aryyli:

jolloin on mahdollista, että R_9 tai R_{10} tarkoittaa valinnaisesti substituoitua heterosykliä tai nämä muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, heterosyklin, joka itse voi valinnaisesti olla substituoitu;

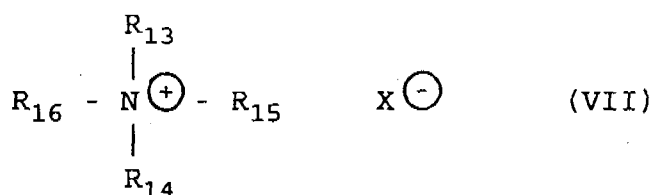
(iv) N_3 -ryhmä;

tai vaihtoehtoisesti kaavan CH_2NHR_{11} mukainen ryhmä, jossa R_{11} tarkoittaa valinnaisesti substituoitua bentsoyyliradikaalia;

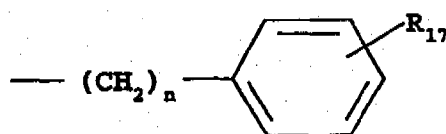
- kun A on kaavan (IIIb), (IV), (V) tai (VI) mukainen ryhmä, R on COOH;

(b) A on valittu seuraavista ryhmistä: aryyli- tai substituoitu aryyli-ryhmä, heterosykli- tai substituoitu heterosykli-ryhmä, aryyliheterosyklinen ryhmä, joka valinnaisesti on substituoitu heterosykli-ssä, tai aryylihomosyklinen ryhmä, joka valinnaisesti on substituoitu aromaattisessa renkaassa, jolloin R tässä tapauksessa on COOH-ryhmä tai ryhmä $COOR_{12}$, jossa R_{12} on C_1-C_4 alkyyli- α -radikaali, tai vaihtoehtoisesti amidiryhmä substituoituna C_1-C_4 alkyyli-ryhmällä, sekä näiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen kitti, t u n n e t t u siitä, että retinoidi on valittu seuraavista: retinaali-, retinoli-, retinyyliasetatti, -propionaatti ja -palmitaatti, retiinihappo all-trans-, 13-cis, 9-cis, 11-cis-, 11,13- ja 9-13-dicis-muodoissa, vastaavat kaavan (VII) mukaiset sinkkiretinoaatit ja kvaternääriset ammoniumretinoaatit



jossa $X^{\ominus}$ on all-trans- tai 13-cis-retinoaattiradikaali; ja
 (i) R_{13} , R_{14} ja R_{15} , jotka voivat olla identtisiä tai erilaisia, tarkoittavat C_1 - C_4 lineaarista alkyyliryhmää, jossa voi olla yksi tai useampi hydroksyyli- tai alkyyliryhmä ketjussa, R_{16} on C_{12} - C_{18} suora alkenyyli- tai alkyyli;
 (ii) R_{16} on ryhmä



jossa

n on 0 tai 1,

R_{17} on vety- tai halogeeniatomi, hydroksyyli- tai alkyyliryhmä, C_1 - C_{18} hydroksialkyyliryhmä- tai alkyyliryhmä tai C_2 - C_{18} asyyli- tai alkyyliryhmä;

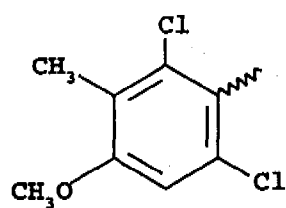
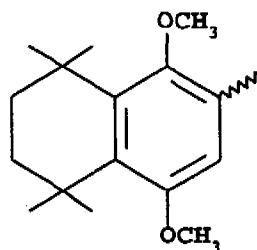
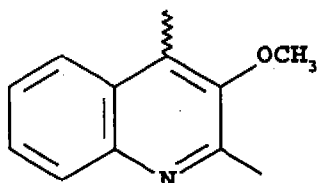
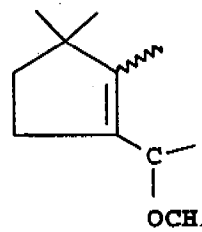
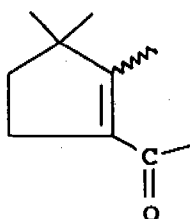
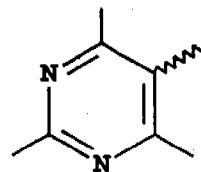
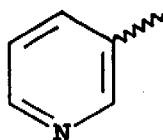
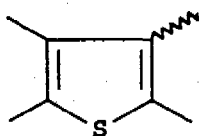
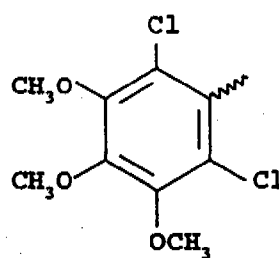
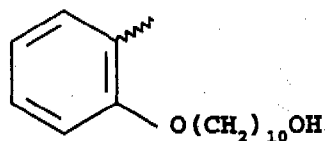
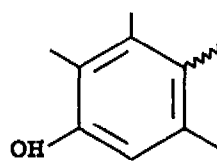
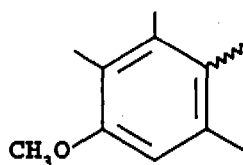
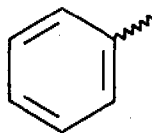
R_{13} , R_{14} ja R_{15} tarkoittavat samaa kuin edellä kohdassa (i)

(iii) R_{13} ja R_{14} muodostavat alifaattisen heterosyklin, joka valinnaisesti sisältää happiatomin, typpiä tai rikkiä;

R_{15} tai R_{16} tarkoittavat samaa kuin kohdassa (i) ja (ii)

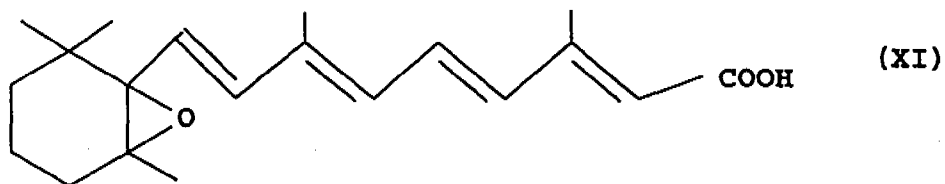
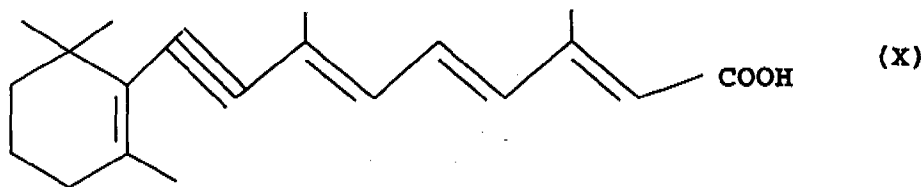
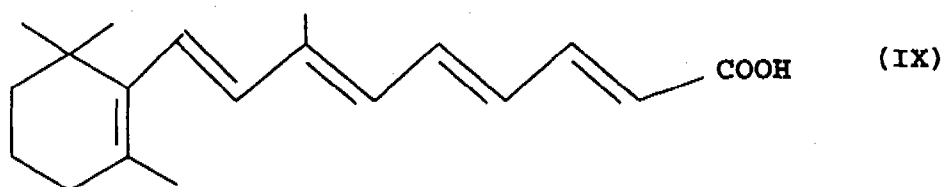
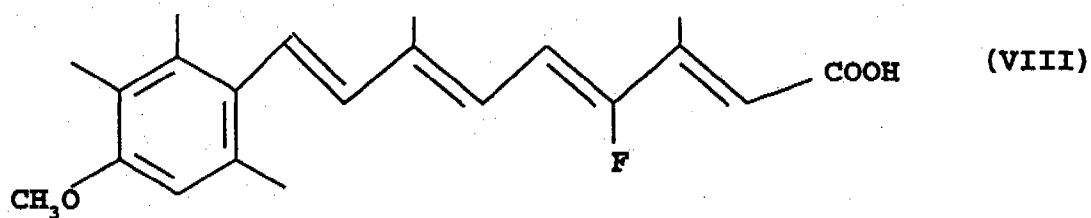
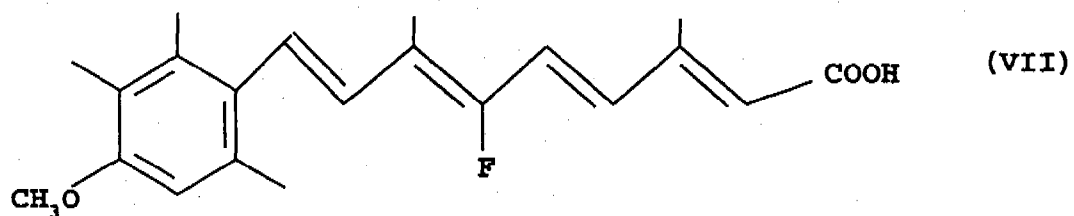
all-trans-retinoyylioksiasetamidi, 2-hydroksi-1-propyyli- ja 1-hydroksi-2-propyyli all-trans-retinoaattien seos, 2-hydroksietyyli all-trans-retinoaatti-4, nitrobentsyyli all-trans-retinoaatti, bentsyyli all-trans-retinoaatti, 4-(all-trans retinoyylioksiasetyyli)katekoli, 2-sykloheksyyli-etyyli all-trans-retinoaatti, 10-karboksimetyylidekyyli all-trans-retinoaatti, 4-hydroksibutyryyli all-trans-retinoaatti, kolesteryyli all-trans-retinoaatti, 4-bromibentsyyli all-trans-retinoaatti, kolesteryyli all-trans-retinoyylioksiasetaatti, all-trans-

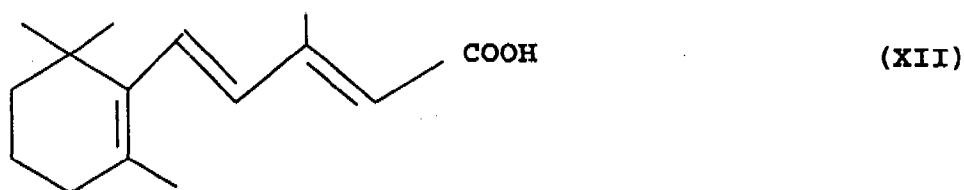
5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen kitti, tunnettu siitä, että kaavassa (II) A on mikä tahansa seuraavista ryhmistä:



ja R on COOH , CONHC_2H_5 tai COOC_2H_5 .

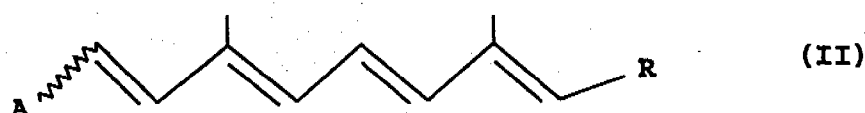
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kitti, t u n n e t t u siitä, että retinoidi on valittu seuraavien kaavojen mukaisista yhdisteistä:



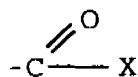


sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista tai este-
reistä.

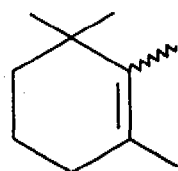
7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen kitti, t u n -
n e t t u siitä, että retinoidi on valittu all-trans tai
13-cis-muodoissa olevista kaavan (II) mukaisista yhdisteistä



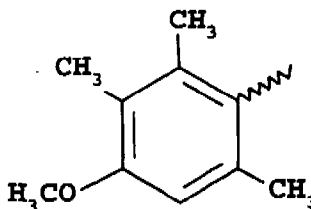
jossa kaavassa R on ryhmä



jossa X voi olla OH-ryhmä tai ryhmä OY, jossa Y on 1-15 hii-
liatominen alkyyliryhmä, jolloin X voi mahdollisesti tarkoit-
taa myös aminoryhmää, joka valinnaisesti on mono- tai disubs-
tituoitu 1-6 hiiliatomisella alempialkyyliryhmällä, R voi olla
myös $-\text{CH}_2\text{OH}$ tai $-\text{CHO}$ -ryhmä ja X on ryhmä



tai



sekä farmaseuttisesti tai kosmeettisesti hyväksyttävistä suoloista.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen kitti, t u n - n e t t u siitä, että retinoidi on tretinoiini, isotretinoiini, retinoli tai vitamiini A ja sen johdannainen.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen kitti, t u n n e t t u siitä, että vitamiini A on asetaatti, palmitaatti tai propionaatti, motretiniidi, etretinaatti ja sinkki all-trans-retinoaatti.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen kitti, t u n - n e t t u siitä, että komponentti (A) sisältää retinoidia 0,001 - 2 paino-% laskettuna seoksen kokonaispainosta.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 10 mukainen kitti, t u n - n e t t u siitä, että komponentti (B) sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä 0,1- 10 paino-%.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 12 mukainen kitti, t u n - n e t t u siitä, että fysiologisesti hyväksyttävät mediumit sisältävät vettä tai veden ja liuottimen, joka on valittu alemmista alkoholeista, alkyleeniglykoleista tai alkyleeniglykoli- tai dialkyleeniglykoli-alkyyliettereistä, seosta, jollain liuotinta on 1 - 80 paino-% kaikkien komponenttien kokonaispainosta.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 12 mukainen kitti, t u n - n e t t u siitä, että seos sisältää sakeuttimia 0,1 - 5 paino-% kaikkien komponenttien kokonaispainosta.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 14 mukainen kitti, t u n - n e t t u siitä, että joko komponentti (A) tai komponentti (B) sisältää yhtä tai useampaa apuainetta, joka on säilytysaineet, kompleksointiaineet, värjäysaineet, alkaliseksi tai happameksi tekevät aineet, parfyymit, anioniset, kationiset,

ionittomat tai amfoteeriset pinta-aktiiviset aineet tai näiden seokset tai kationiset, anioniset, ionittomat tai amfoteeriset polymeerit, tai näiden seokset.

15. Hiusten kosmeettinen hoitomenetelmä hiusten ulkonäön parantamiseksi, t u n n e t t u siitä, että päänahkaan laitetaan jonkin patenttivaatimuksen 1 - 14 mukaisen kitin komponenttia (A) ja (B) erillisissä vaiheissa tai ajallisesti erillisissä vaiheissa.

15. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että ensimmäisessä vaiheessa laitetaan retinoidia sisältävää komponenttia (A) ja että 1 minuutin - 12 tunnin kontaktiajan jälkeen laitetaan kaavan (I) mukaista pyrimidiinijohdosta sisältävää komponenttia (B).