FI0001039508

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 103950 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 29.10.1999

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

A 61K 7/48, 31/07, 31/20

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 933736

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 25.08.1993

(24) Alkupäivä - Löpdag 26.02.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 25.08.1993

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/US92/01541

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

27.02.1991 US 661753 P

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(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

Retinoidin kosmeettinen käyttö selluliitin hoitamiseksi
Kosmetisk användning av en retinoid för att behandla cellulit

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 881217 (A 61K 7/48), FI A 900293 (A 61K 7/48)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Menetelmä selluliitin hidastamiseksi ja kääntämiseksi käsittää retinoidin paikallisen käytön ihmisen iholle sellaisena määränä ja ajanjakson, joka on tehokas hidastamaan tai kääntämään selluliittia, jossa mainittu määrä on riittämätön ärsyttämään liiallisesti. Menetelmä käyttää edullisesti retinoiinihappoa pehmittävässä vehikkelissä.

Förfarande för retardering och reversering av cellulit och omfattande lokalt anbringande av en retinoid på den mänskliga huden i en mängd och för en tidsperiod som förmår retardera eller reversera cellulit, varvid nämnda mängd är otillräcklig att förorsaka irritation i övermått. Förfarandet utnyttjar företrädesvis retinoinsyra i ett lenande medel.

Retinoidin kosmeettinen käyttö selluliitin hoitamiseksi

Keksinnön ala

Tämä keksintö koskee retinoidin kosmeettista käyttöä selluliitin hoitamiseksi, ja erityisesti tämä keksintö koskee retinoidin kosmeettista käyttöä selluliitin muodostumisen hidastamiseksi ja ehkäisemiseksi ja selluliitin merkkien vähentämiseksi ja hävittämiseksi selluliitin vaivaamalta iholta paikallisessa kosmeettisessa käsittelyssä.

Keksinnön tausta

Selluliitti on termi, jota käytetään ihon kunnosta ja joka vaivaa pääasiassa puberteetin ohittaneita naisia. Jossain laajuudessa se on sekundaarinen sukupuolen ominaispiirre, mutta siihen liittyy myös tulehdusreaktio lievä fibroosi (arpeutuma). Selluliittia voi esiintyä missä tahansa yksilössä, mutta se on huomattava raskasrakenteisilla ja erityisesti pyylevillä naisilla. Selluliitti tunnistetaan yleensä ihon kuoppaisesta ulkonäöstä ja se on erityisen ilmeinen paksulla iholla, kuten reiden alueella. Tätä kuoppaisuusvaikutusta kutsutaan myös yleisesti "patja-ilmiöksi" ihon jaksoittaisen kuoppaisuuden ja pullistumien vuoksi, jotka muistuttavat täytettyä patjaa. Patjaisuus tulee ilmeisemmäksi, kun ihoa puristetaan sormien väliin, ja tätä "puristuskoetta" voidaan käyttää selluliitin vaikeuden karkeassa määrityksessä.

Histologisesti selluliitin ilmeneminen määritetään sukupuoleen liittyvällä naisen rasvan jakautumisella. Selluliittia ilmenee, kun ihonalainen tai rasvakudos heijastuu ylöspäin ympäröivinä onteloina päällä olevaan verinahkaan. Nämä rasvalokerot uurtavat syvään verinahkaa ja lähestyvät pintaa luoden patjailmiön. Miehissä verinahan ja ihonalaisen kudoksen yhtymiskohta on ohut ilman syviä rasvaulottuvuuksia päällä olevaan verinahkaan.

Kosmeettisesta näkökohdasta selluliitti on huolen ja kärsimyksen lähde naisille. Kuhmuinen ja kuoppainen iho

on epämiellyttävän tuntuinen ja on usein herkkä. Tämä huoli ja kärsimys on erityisen totta ylipainoisten naisten joukossa, joiden joukossa yli 50 prosentilla esiintyy jonkin asteista selluliittia. Suuria rahasummia kulutetaan vuosittain kamppailuun tätä ongelmaa vastaan. Käytetään suuria joukkoja laitteita ja kemiallisia hoitoja. Tavanomaisiin fysikaalisiin selluliitin hoitomenetelmiin kuuluvat sähköärsyke, lämpö, hieronta käyttäen niin kutsuttuja selluliittikäsineitä, ja muut mekaaniset interventiot. Lisäksi monia aineita, pääasiassa kasvitieteellistä alkuperää olevia, tarjotaan kontrolloimaan selluliittia. Näitä erilaisia lähestymistapoja käytetään maailmanlaajuisesti kotihoitoina tai lukuisissa terveyshoitoloissa ja salongeissa, jotka ovat erikoistuneet selluliittihoitoon. Joihinkin farmakologisista lähestymisistä kuuluvat kofeiini, nikotinaatit ja suuri joukko verisuonen laajennusaineita ja ärsykkeen vasta-aineita, kuten metyylisalisylaatti.

Hoitojen pitkä lista on osoitus edullisten vaikutusten puuttumisesta mistä tahansa näistä valikoiduista hoidoista. Minkään ei ole osoitettu olevan tehokas selluliitin vähentämisessä. Vain kova harjoittelu ja painon pudotus ovat kohtuullisesti eduksi joissakin tapauksissa.

Tunnetun tekniikan puutteiden näkökulmasta olisi toivottavaa, että olisi selluliitin kosmeettinen käsittelymenetelmä, joka on turvallinen, sopiva ja tehokas.

Retinoideilla (esim. vitamiini A ja sen johdannaiset) tiedetään olevan laaja-alainen biologinen aktiivisuus. Spesifisemmin nämä aineet vaikuttavat solukasvuun, erikoistumiseen ja solujen jakaantumiseen. Vitamiini A on oleellinen epiteelikudosten kasvun ja erikoistumisen säilyttämistä varten. Retinoidit toimivat yleisenä kasvua stimuloivana aineena monenlaisille soluille, joita on ihossa ja muualla. Ne stimuloivat fibroblasteja valmistamaan kollageenia ja perusainetta, verinahan pääainesosat. Retinoidit saavat aikaan uusien verisuonien muodostumista.

Myös muiden solutyyppien metabolinen aktiivisuus lisääntyy. Retinoideja on käytetty laajalti ja tehokkaasti hoitamaan finnitautia ja lukuisia kroonisia dermatooseja, mukaan lukien psoriasiksen.

Retinoideja on tutkittu intensiivisesti lukuisten syöpien ennaltaehkäisyä varten. Ne voivat hävittää aktiinisia keratooseja ja premaligneja kasvaimia, jotka syntyvät valon vahingoittamalle iholle. Retinoiditerapian kehityksen tarkastelua varten katso Pawson, B.A. et al., "Retinoids at the Threshold: Their Biological Significance and Therapeutic Potential", Journal of Medicinal Chemistry 25: 1269 - 1277 (1982). Keskustelua retinoideista tutkimuksessa ja kliinisessa lääketieteessä voidaan löytää Genevessä pidetyn symposiumin julkaisussa: J.H. Saurat, toim., "Retinoids: New Trends in Research and Therapy", Karger Publishing Co. (1985).

Tietyt retinoidit, erityisesti vitamiini A -happo, joka tunnetaan myös tretinoiini- tai retinoiinihappona, ovat osoittautuneet olevan erittäin tehokkaita aknessa, kuten on julkaistu US-patentissani nro 3 729 568. Muut vitamiini A -hapon paikalliset käytöt, joita on tarkastellut Thomas, J.R. et al., "The Therapeutic Uses of Topical Vitamin A Acid", Journal of American Academy of Dermatology 4: 505 - 516 (1981), käsittävät vanhuuden mustanäppyjen, nevus comedonicuksen, jalkapohjan känsien, parran pesudofollikuliitin, keratoakantooman, aurinkokeratoosien, kämmenen ja jalkapohjan keratoosin, Darierin sairauden, suomutaudin, psoriasiksen, tummuvan akanthoosin, "tasaisen jäkälän", tarttuvan ontelosyylän, reaktiivisen läpäisevän kollagenoosin, melasman, maantieteellisen kielen (geographic tongue), Fox-Fordyce-taudin, ihon metastaattisen melanooman, ja arpikasvaimien tai hypertrofisten arpien hoidon.

US-patenttini nro 4 603 146; 4 877 805 ja 4 888 342 esittävät menetelmiä auringon vahingoittaman ihmisen ihon

hoitamiseksi paikallisesti vitamiini A -hapolla ja muilla retinoideilla vehikkelissä pitoisuuksissa, jotka eivät liiallisesti ärsytä ihoa. Paikallinen retinoiinihappo aiheuttaa ihon, erityisesti ihmisen kasvojen ihon, saavan oleellisesti takaisin ja säilyttävän kiinteyden, kudosjänteyden ja elastisuuden stimuloimalla uusien kollageenikimppujen, jotka muodostavat ihon sidekudoksisen rakenneverkon, valmistusta. Muihin vaikutuksiin kuuluvat angiogeneesi, iholle kuuluvien solujen, kuten fibroblastien, mast-solujen ja makrofagien, suurentunut tiheys. Tuloksena näistä lukuisista aktiviteeteista iho, joka on vaurioitunut pahoin auringon valossa, osoittaa suurta paranemista ulkonäöltään ja rakenteeltaan. Lisäksi jotkut vitamiini A -hapon parantavista vaikutuksista kroonisissa sairauksissa on luettu tulehdusten vastaisten vaikutusten ansioksi.

Keksinnön lyhyt yhteenveto

Tämän keksinnön mukaan retinoidia käytetään kosmeettisesti selluliitin muodostumisen hidastamiseksi ja ehkäisemiseksi ja selluliitin merkkien vähentämiseksi ja hävittämiseksi, levittämällä retinoidia paikallisesti ihmisen iholle sellainen määrä, joka on tehokas hidastamaan ja ehkäisemään selluliitin muodostumista sekä vähentämään ja hävittämään selluliitin merkkejä, mutta joka määrä on riittämätön liiallisesti ärsyttämään ihoa.

Tämä keksintö toteutetaan edullisesti käyttäen retinoiinihappoa pehmittävässä vehikkelissä.

Edullisten toteutusmuotojen yksityiskohtainen kuvaus

Retinoiinihappo on vitamiini A:n (tunnettu alalla retinolina, vitamiini A:n alkoholimuotona) johdannainen. Retinoiinihappo on retinolin happometaboliitti, jossa retinolin hydroksyyliryhmäpääte korvataan karboksyyliryhmällä. Retinoli muodostetaan kehossa beeta-karoteenista, jota on yleensä keltaisissa kasviksissa, kuten porkkanoissa. Retinoiinihappoa on saatavilla kaupallisesti Johnson &

Johnsonilta, sitä myydään kauppanimellä "RETIN-A" aknen hoitoon.

Retinoidien on määritelty käsittävän vitamiini A:ta (retinoli) ja sen johdannaisia, kuten vitamiini A -aldehydiä (retinaali) ja vitamiini A -happoa (retinoiinihappo), käsittäen niin kutsuttuja luonnollisia retinoideja. Myöhemmistä yrityksistä synteettisessä kemiassa on kuitenkin saatu paljon suurempi luokka kemiallisia yhdisteitä, joita kutsutaan retinoideiksi johtuen niiden biologisista samankaltaisuuksista vitamiini A:n ja sen johdannaisten kanssa.

Tässä keksinnössä käyttökelpoisiin yhdisteisiin kuuluvat vitamiini A:n luonnolliset ja/tai synteettiset analogit, jotka omaavat vitamiini A:n biologisen aktiivisuuden, kuten tässä kuvataan. Siis, kuten on käytetty tämän keksinnön tarkoituksia varten, termi "retinoidi" on ymmärrettävä käsittämään mikä tahansa edellä mainituista yhdisteistä. Esimerkkejä sopivista retinoideista käytettäväksi tässä keksinnössä ilmaistaan taulukossa I, vaikka on ymmärrettävä, että keksintö ei rajoitu niihin.

Taulukko I

Kemiallinen, yleinen ja/tai kaupallinen nimi

Isotretinoiini
13-cis-retinoiinihappo
ACCUTANE

Etretinaatti
TEGISON
(kaikki E)-9-(4-metoksi-2,3,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-2,4,6,8-nonatetraenoiinihappoetyyliesteri

Etretiini
(kaikki E)-9-(4-metoksi-2,3,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-2,4,6,8-nonatetraenoiinihappo

Motretinidi
N-etyyli-9-(4-metoksi-2,3,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-2,4,6,8-nonatetraenamidi

(E,E)-9-(2,6-dikloori-4-metoksi-3-metyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-2,4,6,8-nonatetraenoidihappoetyyliesteri

7,8-didehydroretinoiinihappo

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

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

(kaikki E)-3,7-dimetyyli-9-(3-tienyyli)-2,4,6,8-nonatetraenoiinihappo

(E,E,E)-3-metyyli-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftalenyyli)-2,4,6-oktatrienoiinihappo

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

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

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

TTNPB
(E)-4-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftalenyyli-1-propenyyli]bentsoehappo

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

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

6-(1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetrametyyli-6-naftyyli)-2-naftaleenikarboksyylihappo

(E)-6-[2-[4-(etyylisulfonyyli)fenyyli-1-metyylietenyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetrametyylinaftaleeni

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

(E)-4-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-7-hydroksi-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftalenyyli)-1-propenyyli]bentsyylialkoholi

AM-80
2-(4-karboksibentsamido)-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyylinaftaleeni

AM-580
2-[N-(4-karboksifenyyli)karbamoyyli]-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyylinaftaleeni

CH-55
1-[3,5-(di-tert-butyyli)bentsoyyli]-2-(4-karboksifenyyli)-eteeni

TTNT
2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-6-bentso(b)-tiofeenikarboksyylihappo

TTNF
2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-naftyyli)-6-bentso(b)-furankarboksyylihappo

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

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

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

13-trans-retinoiinihapon tai 13-cis-retinoiinihapon esterit tai amidit, joissa karboksyylihapporyhmän (-COOH) -OH-ryhmä on substituoitu $-OR^1$:llä tai NR^2R^3:lla, jossa R^1, R^2 ja R^3 ovat sellaisia, että nämä esterit tai amidit voidaan muuttaa 13-trans-retinoiinihapoksi tai 13-cis-retinoiinihapoksi hydrolyysillä, metabolismilla, pilkkomisella, jne.

Lisäksi termi "retinoidi" käsittää retinoidien geometriset ja stereoisomeerit.

Vaikka tämä keksintö koskee selluliitin kosmeettista käsittelyä käyttäen retinoideja yleensä, alla spesifisissä esimerkeissä kuvataan käsittelyjä, joissa käytetään retinoiinihappoa (erityisesti kaupallisesti saatavaa "RETIN-A" valmistetta).

Retinoidit vähentävät yllättävästi selluliitin merkkejä käytettynä paikallisesti ihmisen iholle, erityisesti naisen iholle. Patjaantuminen häviää osittain ja ihon ääriviivasta tulee tasaisempi. Kuhmuinen ja kuoppainen iho tulee sileämmäksi. Paikallista käyttöä voidaan

suorittaa lukuisilla menetelmillä, jotka ovat kosmetologian alan ammattimiehelle ilmeisiä. Yhdessä tämän keksinnön toteutusmuodossa retinoidia levitetään iholle, jossa on selluliittia, voitelulla tai millä tahansa tavanomaisella paikallisella levityslaitteella, jonka kosmetologian alan ammattimiehet tuntevat.

Retinoidiannos (keskusteltu alempana), joka vaaditaan selluliitin tehokkaaseen kosmeettiseen käsittelyyn samalla kun vältetään ihon liiallista ärsytystä, on yllättävän alhainen. Siis retinoidi tulisi sisällyttää ei-toksiseen, dermatologisesti hyväksyttävään vehikkeliin, edullisesti ihovoiteeseen, kasvoveteen, liuokseen tai geeliin helppoa iholle levitystä varten. Jotkut retinoidit ovat lieviä ärsyttäviä aineita ja ne voivat aiheuttaa punaisuutta ja hilseilyä, josta voi seurata vähän arkuutta ja kireyttä. Nämä reaktiot ovat ohimeneviä ja häviävät nopeasti, kun käyttö lopetetaan.

Tämän keksinnön tällä hetkellä edullisen toteutusmuodon mukaisesti retinoidia käytetään paikallisesti pehmittävässä vehikkelissä, joka edullisesti käsittää farmaseuttisesti hyväksyttävän, ei-toksisen, ei-ärsyttävän retinoidikantajan tai -liuottimen, joka soveltuu käytettäväksi ihmisen iholle. Tällä hetkellä edullinen, kaupallisesti saatavilla oleva retinoidivalmiste käsittää "RETIN-A" ihovoidetta (0,05 % tai 0,1 %). Alan ammattimiehet ymmärtävät kuitenkin, että muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä pehmittäviä vehikkeleitä voidaan käyttää tämän keksinnön mukaan.

Tämän keksinnön käytännössä kosmeettisesti tehokkaita retinoidien pitoisuuksia levitetään edullisesti yhden tai kahden kerran vuorokausiannoksena käsiteltäville ihoalueille. Tekijät, kuten ikä, paino, ihon yleinen kunto ja selluliitin laajuus määrittävät parhaan käyttötiheyden yksittäiselle henkilölle. Retinoidien käyttö voidaan aloittaa missä tahansa vaiheessa, vaikka parempia tuloksia

voidaan ennustaa, kun sitä käytetään vähemmän vaikeisiin selluliitteihin naisilla, joiden pyylevyys on vain kohtuullista. Lisäksi liikunta ja ruokavalio voivat lisätä tämän keksinnön kosmeettisia etuja.

Tämän keksinnön kosmeettisia vaikutuksia voidaan ylläpitää, kun selluliitin seuraukset on korjattu. Alennettu ylläpitoannos käsittää edullisesti tämän keksinnön retinoidiannosten paikallisen käytön kahdesti tai kolmesti viikossa. Alan ammattimiehen on ymmärrettävä, että alennettua ylläpitoannosta, jolla on vähemmän tai useampia paikallisia käyttöjä viikossa, voidaan käyttää tämän keksinnön mukaisesti.

Retinoidia käytetään tämän keksinnön mukaisesti sellainen määrä, joka on tehokas hidastamaan ja ehkäisemään selluliitin muodostumista sekä vähentämään ja hävittämään selluliitin merkkejä, mutta joka on riittämätön liiallisesti ärsyttämään ihoa. On ymmärrettävä, että kosmeettisesti vaikuttava pitoisuus riippuu valitun tietyn retinoidin aktiivisuudesta, jonka alan ammattimiehet voivat määrittää pohjautuen tähän selitykseen. Mukavuussyistä määrä voidaan ilmaista retinoiinihapon ekvivalenttina standardina.

Yhden tämän keksinnön totetusmuodon mukaisesti on edullista, että retinoidin kosmeettisesti vaikuttava pitoisuus on ekvivalenttinen noin 0,01 - 0,25 % retinoiinihapon painopitoisuuden kanssa. Edullisemmin, kun retinoidia käytetään paikallisesti pehmittävässä vehikkelissä, kosmeettisesti vaikuttava retinoidipitoisuus on ekvivalenttinen noin 0,025 - 0,10-paino-%:isen retinoiinihapon kanssa. Alan ammattimies tunnistaa, että tekijät, kuten ikä, paino, ihon yleinen kunto, selluliitin laajuus ja herkkyys retinoideille, vaikuttavat tämän keksinnön mukaisesti käytettävän retinoidipitoisuuden valintaan, joka pitoisuus voi olla suurempi tai pienempi, riippuen yksittäisestä henkilöstä.

Tämän keksinnön mukaista selluliitin häviämisen nopeutta ja laajuutta voidaan tarkkailla alalla yleisillä tekniikoilla ja analyyseillä. Karkea kliininen analyysi, kuten puristuskoe patjaantumisen laajuuden määrittämiseksi, on ehkä sopivin ja ehkä merkityksellisin menetelmä määrittää edistymistä. Muut menetelmät tarjoavat kuitenkin käyttökelpoista tietoa. Esimerkiksi ultraäänilaitteita voidaan käyttää ei-tunkeutuvasti määrittämään ihon paksuus ja rasvan jakaantuminen samoin kuin verinahan tiheys. Lisäksi kudosta voidaan leikata ja tutkia mikroskooppisesti rakenteellisten muutosten arvioimiseksi. Olen käyttänyt molempia näitä menetelmiä.

Vaikka keksijä ei tahdo sitoutua mihin tahansa tiettyyn teoriaan, uskotaan, että retinoidit vähentävät selluliittia, erityisesti patjaantumisilmiötä, tekijöiden yhdistelmän kautta, mukaan lukien:

(1) Fibroblastien stimuloinnin syntetisoimaan lisääntyneitä määriä perusainetta (glykoproteiinit ja glykosaminoglykaanit), jossa kollageenisäikeet suspendoidaan ja ne liikkuvat toistensa ohi, kun iho venyy. Yksinään lisää perusainetta kiinteyttää ihoa johtuen hyaluronihapon korkeasta hygroskooppisuudesta ja nestejännityksestä. Hyaluronihappo on perusaineen tai musiinin pääkomponentti, jossa säikeet suspendoidaan ja ne vastaavat pääasiassa veden pidättämisestä ja verinahan pitämisestä hydratoituneena ja turvonneena.

(2) Fibroblastien lisääntymis- ja metabolisen aktiivisuuden lisäämisen, josta saadaan uuden kollageenin kerrostuma verinahan yläosaan. Lisääntynyt kollageeni lisää ihon paksuutta ja tiheyttä.

(3) Verivirran stimuloinnin ja verisuonikudoksen muodostumisen (angiogeneesi) edistämisen, mikä parantaa verenkiertoa, lisäten muiden solutyyppien aktiivisuutta verinahassa.

(4) Orvaskeden paksuuntumisen, tulos kehittyvien solujen lisääntyneestä jakaantumisesta, joka myös edistää pintakerroksen fysikaalista dimensiota. Lisääntyneellä fysikaalisella dimensiolla on kiinteyttä lisäävä vaikutus iholle.

Millään muulla kosmeettisella aineella ei ole näitä moninaisia vaikutuksia, jotka kaikki ovat edullisia hidastamaan ja hävittämään selluliittia. Kiinteämpi, paksumpi ja terveempi verinahka, joka saavutetaan käyttämällä retinoideja tämän keksinnön mukaisesti, inhiboi helposti kokoon puristuvien rasvalokeroiden liikkuvuutta rajoittaen niiden heijastumista ihonalaisesta rasvakerroksesta päällä olevaan verinahkaan.

Keksintöä havainnollistetaan nyt yksityiskohtaisemmin viittaamalla seuraaviin spesifisiin, ei-rajoittaviin esimerkkeihin:

Esimerkki I

Sarjassa kontrolloimattomia kokeita yli kahden viime vuoden aikana, ainakin 60 naista, joilla on silminnähtävän ilmeisiä selluliitin merkkejä, käsiteltiin Human Appearance -keskuksessa Philadelphiassa, Pennsylvaniassa. Vähintään kuuden kuukauden aikana jokaiselle naiselle levitettiin retinoiinihappovalmistetta ("RETIN-A" 0,05 tai 0,10 paino-%) selluliitin vaivaamalle iholle (pääasiassa reisi) päivittäin hieromalla. Käyttö yhteen reiteen oli aluksi kerran vuorokaudessa, sitä lisättiin kahteen kertaan vuorokaudessa muutamien viikkojen kuluessa. Kontrollina käytettiin kaupallisesti saatavaa "Purpose"-ihovoidetta, vastakkaiseen reiteen.

Hyvin suurella osalla näin käsiteltyjä naisia oli havaittavissa selluliitin vähenemistä, joka oli välillä kohtalaisesta selvään, retinoiinihappokäsitellyllä puolella käyttäen puristuskoetta. Vastakkaisella puolella ilmeni vähäistä tai olematonta selluliitin vähenemistä. Naiset itse huomasivat selluliitin vähenemistä ja lisääntyvää kiinteyttä retinoiinihappokäsitellyllä puolella ja he olivat hyvin motivoituneita jatkamaan käsittelyä. Käsittelyn

kosmeettisia vaikutuksia ylläpidettiin jatkamalla käyttöä kolmesti viikossa.

Esimerkki II

Toisessa kontrolloimattomassa kokeessa yhdeksän naista, joilla oli helposti havaittavaa selluliittia, käsiteltiin Human Appearance -keskuksessa, kuten esimerkissä I. Kuuden kuukauden jakson aikana käytettiin 0,10-%:ista "RETIN-A"-ihovoidetta selluliitin vaivaamaan reiden ihoon, kerran vuorokaudessa aluksi ja kahdesti vuorokaudessa myöhemmin, hieromalla ihovoide toiseen reiteen, kun taas "Purpose"-ihovoidetta käytettiin vastakkaiseen reiteen. Ihovoidetta hierottiin pinnalle noin 30 sekuntia joka kerta. Kuuden kuukauden lopuksi saatiin leikattua koepala jokaisen naisen kummastakin reidestä. Kudokset upotettiin parafiiniin, preparaatit leikattiin ja värjättiin valomikroskopialla tutkimista varten. Retinoiinihappokäsitelty puoli osoitti suuresti paksuuntunutta orvaskettä ja lisääntynyttä uusien verisuonien määrää käyttäen tavanomaisia hemotoksyliini- ja eosiinimenetelmiä. Erityinen väriaine (Hale) osoitti lisääntyneitä glykosaminoglykaaneja. Van Giesonin väriaine osoitti kollageenikimppujen syvempää värjäytymistä, mikä kuvastaa lisääntynyttä kollageenisynteesiä.

Lisäksi, jokaisen naisen retinoiinihappokäsitelty ja ei-käsitelty puoli tutkittiin B-scan-ultraäänellä. Retinoiinihappokäsitelty puoli vaikutti paksummalta, tiheämmältä ja muodosti homogeenisempia kaikuja verinahassa verrattuna ei-käsiteltyyn puoleen. Lisäksi ultraääni osoitti, että rasvalokerot eivät heijastuneet yhtä syvään verinahkaan, osoittaen että nämä heijastukset sisältyivät kiinteämpään sidekudokseen.

Tätä keksintöä voidaan ilmentää muissa spesifisissä muodoissa, ilman että erotaan sen hengestä tai oleellisista tuntomerkeistä ja siis viittaukset tulisi tehdä liitettyihin patenttivaatimuksiin mieluummin kuin selitykseen, osoitettaessa keksinnön piiriä.

Patenttivaatimukset

1. Retinoidin kosmeettinen käyttö selluliitin muodostumisen hidastamiseksi ja ehkäisemiseksi ja selluliitin merkkien vähentämiseksi ja hävittämiseksi, levittämällä retinoidia paikallisesti ihmisen iholle sellainen määrä, joka on tehokas hidastamaan ja ehkäisemään selluliitin muodostumista sekä vähentämään ja hävittämään selluliitin merkkejä, mutta joka määrä on riittämätön liiallisesti ärsyttämään ihoa.

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

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että retinoidia käytetään määrä, joka on ekvivalenttinen noin 0,01 - 0,25 painoprosenttisen retinoiinihappopitoisuuden kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että retinoidin määrä pehmittävässä vehikkelissä on määrä, joka on ekvivalenttinen noin 0,05 - 0,1 painoprosenttisen retinoiinihappopitoisuuden kanssa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että mainittu retinoidi valitaan ryhmästä, joka koostuu retinoiinihaposta, retinoiinihappojohdannaisista ja niiden stereoisomeereistä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että retinoidi on retinoiinihappo.

Patentkrav

1. Kosmetisk användning av en retinoid för att fördröja och förhindra cellulit och för att minska och förstöra tecken av cellulit genom att applicera till människohud genom topisk applicering retinoiden i en sådan mängd, som är effektiv för att fördröja och förhindra cellulit och för att minska och förstöra tecken av cellulit men vilken mängd är otillräcklig för att vara alltför irriterande för huden.

2. Användning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att retinoiden appliceras i en mjukgörande bärare.

3. Användning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att retinoiden används i en mängd, som är ekvivalent med en cirka 0,01 - 0,25 viktprocentig koncentration av retinsyra.

4. Användning enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att mängden av retinoiden i den mjukgörande bäraren är en mängd, som är ekvivalent med en cirka 0,05 - 0,1 viktprocentig koncentration av retinsyra.

5. Användning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att retinoiden väljs ur gruppen, som består av retinsyra, retinsyraderivat och stereoisomerer därav.

6. Användning enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att retinoiden är retinsyra.