



H U 0 0 0 2 1 8 9 1 4 B

(19) Országkód

**HU****MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL****SZABADALMI  
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**218 914 B**

(21) A bejelentés ügyszám: P 93 02437  
(22) A bejelentés napja: 1992. 02. 26.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
07/661,753 1991. 02. 27. US  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 92/01541  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/15293

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>**A 61 K 31/203**

A 61 P 17/00

(40) A közzététel napja: 1994. 07. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2000. 12. 28.

(72) (73) Feltaláló és szabadalmas:  
Kligman, Albert M., Philadelphia, Pennsylvania (US)

(74) Képvisező:  
Olchváry Gézané, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

**Eljárás cellulitis kezelésére alkalmas,  
hatóanyagként retinsavat vagy annak valamely sóját, vagy retinolt  
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként retinsavat vagy sóját, vagy retinolt tartalmaznak oly módon, hogy az ismert módon előállított fenti hatóanyagot gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokkal és/vagy egyéb adalékok-

kal elkeverik, és cellulitis kialakulásának késleltetésére vagy gyógyítására és/vagy a cellulitis ismételt előfordulásának megakadályozására – olyan betegeknél, amelyeknél a cellulitis már javítva vagy akadályozva volt – alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítják.

**HU 218 914 B**

A találmány cellulitis kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására vonatkozik. Közelebből, a találmány a bőrön jelentkező cellulitis topikális kezelésére alkalmas retinoidokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A cellulitis bőrön jelentkező tünet, amely főleg a klimaxos nőknél fordul elő. Bizonyos mértékig ez egy szekunder nemi jellemző, de kapcsolatban van gyulladássos reakciókkal, amelyek közepes mértékű fibrózist (hegesedést) jelentenek. A cellulitis bárkinél előfordulhat, de elsősorban erős alkatú és különösen elhízott nőknél jelentkezik. A cellulitis általában a bőr horpadásában mutatkozik meg és különösen vastag bőrnél jelentkezik, így például a csípő tájékán. Ezt a horpadásos jelenséget gyakran nevezik „paplanjelenségnek”, mivel a bőr periodikus horpadása és domborodása hasonlít a kitömött paplanhoz. Ez a paplanjelenség különösen szembevetendő, ha a bőrt a két ujj közé csípjuk, ez az úgynevezett „csippentős vizsgálat” alkalmas a cellulitis komolyságának durva becslésére.

Történelmileg a cellulitis megjelenését a női zsírréteg nemmel kapcsolatos eloszlásával határozható meg. A cellulitis jelentkezik, ha a bőr alatti vagy zsírszövet lekerekített kamrák formájában a borító bőrretegbe benyúlik. Az ilyen zsírszomók mélyen érintik a bőrretegét és megközelítik a felületet, így hozzák létre a paplanjelenséget. Férfiaknál a felső bőrreteg és a bőr alatti szövet közötti kötés sima, anélkül hogy mély zsírrétegbenyúlások lennének a borító bőrretegbe.

Kozmetikai szempontból a cellulitis a nőknek gondot és szorongást okoz. A domborodó, homorodó bőrreteg kellemetlen érzés, és gyakran érzékeny is. Ez a gond és szorongás különösen igaz a túlsúlyos nőknél, akik között több mint 50%-nál jelentkezik bizonyos mértékig a cellulitis. Évente igen nagy pénzt költenek e probléma leküzdésére. Erre a célra az eszközök és kémiai kezelések egész sorát alkalmazzák. A konvencionális fizikai kezelések közé tartozik az elektromos stimulálás, a hőkezelés, a masszázis úgynevezett cellulitis kesztyűvel, valamint egyéb más mechanikai beavatkozás. Továbbá számos különböző anyagot, főleg növényi eredetűeket alkalmaznak a cellulitis leküzdésére. Ezeket az eltérő cellulitiskezeléseket világszerte otthoni kezelésként vagy pedig különböző fürdőhelyeken és szalonokban alkalmazzák, amelyek a cellulitis kezelésére specializálódtak. A farmakológiai kezelések közé tartozik például a koffein, a nikotinok alkalmazása, valamint különböző értágítók és ellenanyagok, így például metil-szalicilat alkalmazása.

A fentiekben említett terápiái kezelések hosszú listája bizonyítja, hogy egyik sem ad kielégítő eredményt. Egyikről sem mutatták ki, hogy hatásosan képes a cellulistist csökkenteni. Csak egy erőteljes torna és súlycsökkenés hoz bizonyos esetekben valamilyen eredményt. A fentieknek megfelelően szükséges lenne biztonságos, kényelmes és hatásos módszer cellulitis kezelésére.

A retinoidokról (például A-vitamin és származékai) ismert, hogy széles spektrumú biológiai hatással rendelkeznek. Ezek az anyagok befolyásolják a sejtnöveke-

dést, a sejtek differenciálódását és szaporodását. Az A-vitamin igen fontos az epitéliás szövetek differenciálódásának és növekedésének fenntartásában. A retinoidok általában stimulálják bizonyos fajta, a bőrben és máshol található sejtek növekedését. Stimulálják a fibroblastokat, amelyek kollagént és alapvető anyagokat termelnek, amelyek a bőr fő alkotói. A retinoidok továbbá elősegítik az új véredények képződését, továbbá más sejtípusok metabolikus aktivitását is növelik. A retinoidokat széles körben és hatásosan alkalmazzák acne vulgaris és más egyéb krónikus dermatózis kezelésére, így például a psoriasis kezelésére.

A retinoidokat széles körben vizsgálták a különböző rákfajták megelőzésére. Ezek a vegyületek képesek az actinikus keratózis megszüntetésére, valamint a rosszindulatúvá váló, fotokárosodott bőrön jelentkező tumorkok kezelésére. A retinoidkezelésekkel kapcsolatos eredményeket Pawson B. A. és munkatársai foglalják össze a következő irodalmi helyen: *Retinoids at the Threshold: Their Biological Significance and Therapeutic Potential*, *Journal of Medical Chemistry* 25:1269–1277 (1982). A retinoidokkal kapcsolatos kutatások és klinikai gyógyszerek ismertetése található a következő, egy genovai szimpóziumról megjelent közleményben: J. H. Saurat, kiadó, *Retinoid s: New Trends in Research and Therapy*, Karger Publishing Co. (1985).

Bizonyos retinoidokról, különösen az A-vitaminról – ezt tretinoin vagy retinsav néven is ismerjük – ismert, hogy igen hatásos acne kezelésében, mint azt például a 3 729 768 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik. Az A-vitamin egyéb topikális alkalmazását ismertetik például a következő irodalmi helyen: Thomas J. R. és munkatársai, *The Therapeutic Uses of Topical Vitamin A Acid*, *Journal of American Academy of Dermatology*, 4:505–516 (1981). Ilyen kezelések közé tartozik például a következő elváltozások kezelése: időskori comedonok, nebus comedonicus, talpi szemölcsök, szakáll pszeudofolliculitisa, keratoacanthoma, szoláris keratosis, keratosis plamaris és plantáris, Darier-féle betegség, ichtiosis, psoriasis, acanthosis nigricans, lichen planus, molluscum contagiosum, reaktív perforáló kollagenosis melasma, lingua geographica, Fox–Fordyce-féle betegség, bőrön áttételeződő melanoma, keloidok vagy hipertropiás hegek.

A 4 603 146, 4 877 805 és 4 888 342 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban eljárást ismertetnek a nap által károsodott emberi bőr topikális kezelésére A-vitamin-savval és más retinoidokkal, amelynek koncentrációja nem haladja meg a bőr irritációját kiváltó koncentrációt. A retinsav topikális alkalmazása a bőrön, különösen az emberi arcbőrön elősegíti a bőr tömörségének, szöveti rugalmasságának és elaszticitásának visszanyerését és fenntartását azáltal, hogy új kollagének képződését stimulálja, amelyek a bőr rostos szerkezetét alkotják. Előnyösen befolyásolják továbbá a bőrképződést, növelik az ott lévő bőrsejtek, így például az ott lévő fibroblastok, hízósejtek és makrofágok sűrűségét. Ezen hatások eredményeképpen a napfénytől erősen károsodott bőr jelentősen javul meg-

jelenésében és szerkezetében egyaránt. Ezekben túlmenően az A-vitamin bizonyos javító hatása a krónikus betegségeknel gyulladásgátló hatásnak is tulajdonítható.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként retinsavat vagy valamely sóját, vagy retinolt tartalmaznak oly módon, hogy az ismert módon előállított fenti hatóanyagot gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy egyéb adalékokkal elkeverjük, és cellulitis kialakulásának késleltetésére vagy gyógyítására és/vagy a cellulitis ismételt előfordulásának megakadályozására – olyan betegeknél, akiknél a cellulitis már javítva vagy akadályozva volt – alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított készítményeket olyan mennyiségben és olyan ideig alkalmazzuk, amely hatásosan képes a cellulitist megakadályozni és megszüntetni, és a retinoid koncentrációja olyan, hogy nem vált ki a bőrön nem kívánt irritációt.

A találmány szerinti eljárással előállított készítmények képesek a cellulitis ismételt megjelenését is megakadályozni olyan betegeknél, amelyeknél a cellulitist már megakadályoztuk vagy javítottuk.

A találmány szerinti eljárásnál tehát retinsavat, valamely sóját vagy retinolt (ezen hatóanyagokra retinoidként is utalunk), előnyösen retinsavat alkalmazunk lágyító hatású hordozóanyagban.

A retinsav egy A-vitamin- (ismert mint retinol, ez az A-vitamin alkoholformája) származék. A retinsav a retinol metabolitja, amelynél a retinol terminális hidroxilcsoportját karboxilcsoport helyettesíti. A retinol a szervezetben képződik  $\beta$ -karotinból, és általában a sárga zöltségekben, így például sárgarépában található. A retinsav kereskedelmi forgalomban beszerezhető, ilyen például a Johnson & Johnson gyártmánya „RETIN-A” márkanév alatt (ez alltransretinsav, ismert mint tretinoin is) ezt acné kezelésére alkalmazzák, vagy a 13-cisz-retinsav, ismert mint isotretinoin, Accunate márkaneven.

A retinsav és említett származékai, és a retinol (továbbiakban ezeket retinoidként is említjük) meglepetésszerűen csökkentik a cellulitis jeleit, ha az emberi bőrre, különösen a női bőrre topikálisan alkalmazzuk. A paplanjelenség részlegesen háttérbe szorul és a bőr kontúrja simább lesz, a domborodó-homorodó bőr egyenletesebb lesz. A topikális alkalmazást különböző módon végezhetjük, amelyek a gyógyászat területén jártas szakember számára nyilvánvalóak. Az egyik megvalósítási módnál a retinoidokat a cellulitises bőrre bedörzsöléssel vagy más ismert topikális felvitelre alkalmas eszközzel végezzük, ezek a szakember számára ismertek.

A retinoid dózisa, amely a cellulitises bőr hatásos kezeléséhez szükséges, de ugyanakkor elkerüli a bőr túlzott irritációját, meglepetésszerűen alacsony. A retinoidokat nem toxikus, dermatológiailag elfogadható hordozóanyagokkal együtt, előnyösen krémek, lemosók, oldatok vagy gélek formájában visszük fel egyszerű módon a bőrre. Néhány esetben enyhe irritáció jelentkezik például vörösödés formájában, amelyet bizo-

nyos érzékenység és feszüléserzet kísér. Ezek a jelenségek azonban átmenetiek és gyorsan eltűnnek, amennyiben a felvitelt megszüntetjük.

A találmány szerinti megoldás egy előnyös kiviteli formájánál a retinoid topikális alkalmazását egy lágyító hatású hordozóanyag segítségével végezzük, amely előnyösen gyógyszerészetileg elfogadható, nem toxikus, nem irritáló retinoid hordozóanyag vagy oldószer, amely az emberi bőrhöz megfelelő. Egy ismert, kereskedelmi forgalomban beszerezhető retinsavat tartalmazó készítmény például a „RETIN-A” krém (0,55% vagy 0,1%). A szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy más gyógyszerészetileg elfogadható lágyító hatású hordozóanyagok szintén alkalmazhatók a találmány szerinti megoldásnál.

A találmány szerinti készítmények alkalmazásánál a retinoidok gyógyszerészetileg hatásos mennyiségét napi egy- vagy kétszeri adagban visszük fel a kívánt területre. Különböző faktorok, így például kor, testtömeg, a bőr általános kondíciója, a cellulitis kiterjedésének mértéke határozza meg a legmegfelelőbb gyakoriságot az egyes betegeknél. A retinoidokkal való kezelést bármikor el lehet kezdeni, bár jobb eredmény várható, ha kevésbé komoly cellulitissel alkalmazzuk olyan nőknél, akiknek elhízása csak mérsékelt. A kezelés mellett sportolás és diéta növelheti a terápiás hatást.

A találmány szerint biztosított terápiás hatás fenntartható akkor is, ha a cellulitist már javítottuk. Csökkentett dózissal továbbra is topikális kezelést végezhetünk a retinoiddal kétszer vagy háromszor hetente. A szakterületen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány értelmében járunk el a csökkentett dózissal, heti kisebb vagy nagyobb gyakoriságú alkalmazásnál is.

A találmány értelmében a retinoidot terápiásan hatásos koncentrációban alkalmazzuk. A „terápiásan hatásos koncentráció” kifejezés azt a retinoidkoncentrációt jelenti, amely a cellulitist megakadályozza vagy javítja, ezt a szakember a jelen találmányi leírás alapján meg tudja állapítani. Az egyszerűség kedvéért a mennyiséget retinsav-ekvivalens formában lehet megadni.

A találmány egyik megvalósítási formájánál előnyös terápiásan hatásos koncentráció 0,01–0,25% retinsav-ekvivalens százalékban kifejezve. Még előnyösebben, ha a retinoidot topikálisan alkalmazzuk lágyító hatású hordozóanyagban, a terápiásan hatásos koncentráció retinoidekvivalensben kifejezve 0,025–0,1 tömeg% retinsav. A szakember számára nyilvánvaló, hogy különböző faktorok, így például a kor, testtömeg, a bőr általános állapota, a cellulitis mértéke, valamint a retinoidokkal szembeni érzékenység befolyásolja a retinoidkoncentráció értékét, amely lehet kisebb vagy nagyobb, függően az adott betegről.

A cellulitis találmány szerinti javításának mértéke és kiterjedése a szakterületen ismert analízisekkel és módszerekkel kimutatható. Egy durva klinikai módszer, így például az úgynevezett csippentős módszer alkalmas a paplanjelenség kimutatására, és talán a legalkalmasabb, és a cellulitises jelenség kozmetikai természetét illetően a legmegfelelőbb módszer is. Ugyanakkor

kor más módszerek is hasznos információt nyújthatnak. Így például az ultrahangos vizsgálat egy nem roncsoló módszer a bőr vastagságának, a zsír eloszlásának, valamint a bőrreteg sűrűségének meghatározására. Továbbá alkalmazható módszer, hogy a bőrszövetből mintát veszünk, és mikroszkopikusan vizsgáljuk a szerkezeti változásokat. A jelen találmány szerinti megoldás bizonyítására mindegyik módszert alkalmaztuk.

Bár nem kívánunk egyetlen elméletre sem kötődni, úgy gondoljuk, hogy az, hogy a retinoidok javítják a cellulitist, különösen a paplanjelenséget, különböző faktorok, így például a következők kombinációjának tudható be:

1. Stimulálják a fibroblasztokat, így nagyobb mennyiségű alapvető anyagok (glükoproteinek és glükóz-amino-glikánok) szintetizálódnak, ezekben vannak a kollagénrostok szuszpendálva, és egymáson elmozdulnak a bőr nyúlásának megfelelően. Önmagában a több alapvető anyag szilárdítja a bőrt a hialuronsav nagy higroszkóposságának és duzzadókéességének köszönhetően. A hialuronsav az alapvető anyag vagy mucin egyik fő komponense, ebben vannak a rostok szuszpendálva, és ez az anyag felelős főleg a vízmegtartásért, és a bőrreteg hidratációjáért és duzzadásáért.

2. Növeli a fibroblasztok szaporodási és metabolikus aktivitását, ez új kollagén lerakódását eredményezi a felső bőrretegben. A megnövekedett kollagén tartást és sűrűséget ad a bőrnek.

3. Stimulálja a véráramlást, és elősegíti a vércépződést, amely növeli a keringést, és fokozza az egyéb, bőrben lévő sejtek aktivitását.

4. Vastagítja az epidermiszt a csíráképes sejtek fokozása révén, amely hozzájárul szintén a felületi réteg fizikai dimenziójához. A megnövekedett fizikai dimenzió hatására a bőr tovább szilárdul.

Egyetlen gyógyhatású anyag sem biztosította ezt az összetett hatást, amelyek mindegyike előnyösen hozzájárul a cellulitis megakadályozásához és javításához. Egy szilárdabb, sűrűbb és egészségesebb bőr biztosítható a retinoidok találmány szerinti alkalmazásánál, gátolható a könnyen összenyomható zsírcsomók mobilitása, valamint bőr alatti zsírréteg behatolása a fedő bőrretegbe.

A találmány szerinti megoldást részletesebben a következő, nem korlátozó példákkal illusztráljuk.

#### *I. példa*

Az elmúlt két évben független kísérletsorozatokat végeztünk legalább 60 nőnél, akiknél látható cellulitis volt megállapítható, a kezelést a Center for Human Appearance in Philadelphia, Pennsylvania kórházban végeztük. Hat hónapos perióduson keresztül mindegyik nőnél a cellulitises bőrre (főleg a csípőn) napi bedörzsöléssel retinsavkészítményt (RETIN-A 0,05 vagy 0,1% alltranszretinsav, tretinoin) alkalmaztunk. Az alkalmazást az egyik csípőn végeztük naponta egyszer az indulásánál, majd később kétszer naponta végeztük több héten át. Kontrollként nem gyógyszerkészítménynek minősülő, kereskedelmi forgalomban beszerezhető „Purpose” krémeket alkalmaztunk a másik csípőn. A ke-

zelt nők túlnyomó többségénél közepestől jelentős mértékig terjedő javulás volt megállapítható a retinsavval kezelt oldalon a csipentős vizsgálat alapján. Az ellenkező oldalon kevés javulás volt látható, vagy egyáltalán nem volt javulás. A nők maguk is megállapították a cellulitis javulását, a megnövekedett szilárdságot a retinsavval kezelt oldalon, és igencsak azon voltak, hogy a terápiás kezelést folytassuk. A kezelés terápiás hatása folyamatos, heti kétszeri kezeléssel fenntartható.

#### *II. példa*

Egy második független kísérletsorozatban 9 nő, amelyeknél könnyen észrevehető cellulitis alakult ki, kezeltünk az I. példában leírtak szerint. 6 hónapos időintervallumon át 0,1% RETIN-A krémeket vittünk fel a cellulitises csípőbőrre naponta egyszer kezdetben, majd később naponta kétszer a krém bedörzsölésével, míg a másik csípőn Purpose krémeket alkalmaztunk kontrollként. A krémeket a felületre minden alkalommal körülbelül 30 másodperces bedörzsöléssel vittük fel. A 6 hónap elteltével biopsziszmintát vettünk mind-egyik nő csípőjéről, a szöveteket paraffinba ágyztuk, metszetet készítettünk, és fénymikroszkópos vizsgálat-hoz festettük. A retinsavval kezelt oldalon a nagymértékben megvastagodott epidermisz és megnövekedett számú véredény volt megállapítható, ezt a konvencionális haemotoxin, és ezinteknikával határoztuk meg. Egy speciális festékekkel (Hale) kimutattuk a megnövekedett glükóz-amino-glikán-mennyiséget. A Van Gieson-féle festékekkel mélyebb festés volt kimutatható, ez jelzi a kollagényalábokat, amely arra mutat, hogy a kollagén szintézise megnövekedett, továbbá a kezeléssel egy közepes gyulladási reakció is eliminálódott a retinsavval kezelt oldalon, amely gyulladás a bőr alatti szövetek zsírrekeszeit elválasztó rostos septumon jelentkezik. A fibrózist a kezelés szintén csökkentette.

A retinsavval kezelt, valamint a nem kezelt bőrre-szeket ultrahangos vizsgálattal is vizsgáltuk. A retinsavval kezelt oldalon a bőr vastagabb és sűrűbb lett, valamint a bőrretegben való mozgás homogénabbá vált összehasonlítva a nem kezelt bőrrel. Az ultrahangos vizsgálat továbbá kimutatta, hogy a zsírcsomók nem nyúlnak mélyen be a bőrretegbe, jelezve, hogy ezeket a kinyúlásokat a szilárdabb kötőszövetek gátolják.

#### *III. példa*

20 nőből álló csoporton vizsgáltunk a retinol hatását közepes mértékű cellulitisre. A vizsgálathoz a betegek egyik csípőjére retinolkészítményt vittünk fel (gyártó Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, 0,3 tömeg% retinol hordozóként többrétegű üreges gömböcskékből álló szállító rendszerben), a másik csípőn csak hordozót alkalmaztunk naponta, 6 hónapon át, mindkettőt körülbelül 3 mg/cm<sup>2</sup> mennyiségben. A felvitelt enyhe masszírozással végeztük körülbelül 15 másodpercig. Az eredmények kiértékelését ultrahangos bőrvastagságméréssel és a véráramlás lézeres Doppler-sebesség-mérésével végeztük.

A kapott eredmények alapján a bőrvastagság a retinollal kezelt oldalon átlagosan 1,44 mm-ről 1,60 mm-re

nőtt, míg a kontroll, hordozóval kezelt oldalon inkább némi csökkenés volt kimutatható (1,47 mm→1,44 mm).

A lézeres véráramlásmérés eredményéből kitűnik, hogy a retinolos kezelés hatására a vérperfúziós egységek száma  $30,8 \pm 4,4$  értékről  $35,2 \pm 1,9$  értékre nő (statisztikus szignifikancia  $p < 0,05$ ), míg a kontrolloldalon a változás alig észrevehető (kezelés előtt  $31,1 \pm 3,0$ , kezelés után  $31,6 \pm 3,6$ ).

A fenti eredményekből világosan kitűnik a retinol cellulitisre kifejtett kedvező hatása.

A találmány szerinti megoldás más kiviteli formában is megvalósítható anélkül, hogy a találmány lényegétől eltérnénk, ezen megvalósítási formákra utalunk az igénypontokban is.

#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként retinsavat vagy annak valamely sóját, vagy retinolt tartalmaznak, *azzal jellemez-*

*ve*, hogy az ismert módon előállított fenti hatóanyagot gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokkal és/vagy egyéb adalékokkal elkeverjük, és cellulitis kialakulásának késleltetésére vagy gyógyítására és/vagy a cellulitis ismételt előfordulásának megakadályozására – olyan betegeknél, akiknél a cellulitis már javítva vagy akadályozva volt – alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hordozóanyagként lágyító hatású hordozóanyagot alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a retinsavat vagy valamely sóját, vagy a retinolt 0,01–0,25 tömeg% retinsav-ekvivalens koncentrációban alkalmazzuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a retinsavat a lágyító hatású hordozóban 0,05–0,1 tömeg% retinsav-ekvivalens koncentrációban alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alltranszetinsavat alkalmazunk.