



NORGE

(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **313616**

(13) **B1**

(51) **Int Cl⁷ A 61 K 7/48**

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19992030	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.11.14, PCT/SE97/01921
(22) Inng. dag	1999.04.28	(85) Videreføringsdag	1999.04.28
(24) Løpedag	1997.11.14	(30) Prioritet	1996.11.15, SE, 9604193
(41) Alm. tilgj.	1999.04.28		
(45) Meddelt dato	2002.11.04		
(71) Patenthaver	Interhealth AB, Kungsängsvägen 27, S-561 51 Huskvarna, SE		
(72) Oppfinner	Lars Kärnerud, S-560 27 Tenhult, SE Stellan Ölmeskog, S-578 31 Aneby, SE Ingemar Näslund, S-141 39 Huddinge, SE		
(74) Fullmektig	Bryns Zacco AS, 0106 Oslo		

(54) **Benevnelse** **Terapeutiske og kosmetiske sammensetninger og deres anvendelse**

(56) **Anførte publikasjoner** JP 61227517, EP 366154, WO 9421225

(57) **Sammendrag** En sammensetning som innbefatter som aktive ingredienser (i) en eller flere komponenter avledet fra et ekstrakt av uren haileverolje, utvalgt fra gruppen som innbefatter foredlet haileverolje eller en fraksjon derav, squalan, squalen og alkylglyceroler og/eller de syntetiske ekvivalentene av disse; (ii) et eller flere karbohydrater som danner inklusjons- og/eller chelatkompleks med (i); og valgfritt (iii) et eller flere ikke-haileveroljeavlede terapeutisk eller kosmetisk aktive midler. En fremgangsmåte for fremstilling av sammensetningen, så vel som anvendelse av sammensetningen for fremstilling av et legemiddel eller kosmetika.

Foreliggende oppfinnelse angår sammensetninger innbefattende forbindelser avledet fra haileverolje og karbohydrater i stand til å danne chelat- og/eller inklusjons-komplekser med førstnevnte, anvendelse av sammensetningene for produksjon av et legemiddel for behandling av pattedyr av human eller animalsk opprinnelse, så vel som anvendelse av disse forbindelsene for produksjon av kosmetikk.

I oldtiden ble haileverolje, ekstrahert for eksempel fra Grønlands-hai og fra den såkalte sjømusen, *Chimera monstrosa*, anvendt innenfor den tradisjonelle medisinen på et antall terapeutiske områder, slik som bekjempelse av svakhet og irritasjon i respirasjons- og fordøyelsesorganer, kjertelsykdommer, insektstikk og leging av sår etc.

Uren haileverolje inneholder squalen, eterlipider (alkylglyceroler) og triglycider. Sammensetningen av oljen varierer i stor grad fra en haiart til en annen. Hos noen arter inneholder oljen så mye som 90% squalen, i andre dominerer eterlipidene, og i ytterligere andre triglyceridene.

På grunn av deres forskjellige egenskaper har forbindelser avledet fra haileveroljen funnet anvendelser innenfor forskjellige anvendelsesområder.

Alkylglycerolene har blitt studert med hensyn til deres fordelaktige effekter på forskjellige kreftformer og immunsystemet. Se for eksempel "Alkoxyglycerols and their use in radiation treatment" (Brohult A. *Acta Radiol* 1963, Suppl. 223); "Biochemical effects of alkoxyglycerols and their use in cancer therapy" (Brohult A. et al. *Acta Chem Scand.* 1970: 24, 730); "Occurrence, synthesis and biological effect of methoxysubstituted glycerol ethers". (Hallgren B. et al. *Progress in chemistry of Fats and other Lipids* 1978: 16, 45).

I SE 8804241-1 (Brohult A. and Brohult S.) er den perorale anvendelsen av alkylglyceroler for behandling av reumatisk sykdom fremlagt.

I 3294639 A (Chalmers W., et al.) er den orale eller parenterale anvendelsen av alkylglyceroler, mer spesifikt batylalkohol, chimylalkohol og selachylalkohol, ved behandling av inflammasjonssykdommer hos varmblodige dyr fremlagt.

Alkylglyceroler har også en desinfiserende effekt og antas å ha en generelt fordelaktig effekt på leging av sår.

Squalen, $C_{30}H_{50}$, er et umettet hydrokarbon, bestående av forskjellige biologiske systemer og forløper for et antall steroider, f. eks. kolesterol. Ved hydrogeneringen av squalen oppnås squalan, $C_{30}H_{62}$. Squalen så vel som squalan er naturlige bestanddeler av huden.

5

Både squalan og squalen har blitt anvendt innen det kosmetiske område, som hudsmøremidler i kosmetiske og hygieniske preparater og som fiksativer i parfymen, in konsentrasjoner opp til 50%. Imidlertid er det et stabilitetsproblem med squalen på grunn av dets følsomhet for oksidasjon.

10

US 5079003 A (Scaffidi A.) fremlegger kremer eller lotioner som innbefatter emulsjoner av fiskeoljer, slik som haileverolje, squalan og squalen som anvendes som fuktgjørere, som grunnlag for kosmetikk, som hånd- og kroppslotioner og som solbrenthetforebyggere. Det er beskrevet sammensetninger som også innbefatter flere andre ingredienser med terapeutiske og synergistiske effekter på huden.

15

Innenfor det terapeutiske område har squalen så vel som squalan blitt anvendt som penetreringsforsterkere til aktive ingredienser, og i adjuvanter til vaksiner (se f. eks. Hoffman SL et al. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994 nov.; 51(5): 603-12). Som komponenter i oljeemulsjonsbaserte adjuvanter i injeksjonspreparater har de blitt ansett for å ha anti-irriterende egenskaper (se f. eks. Stone HD et al. *Avian Dis* 1990 okt. - des.; 34(4): 979-83), og på den måten har de også vist en immunostimulerende effekt (Allison AC, *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 1994 vinter; 10(1): 107-20). Videre har de også blitt ansett for å ha en proliferasjonsstimulerende effekt på det dermale så vel som det muskulære vevet, og squalen beskytter de dermale lipidene for oksidasjon på grunn av solstråling og angrep fra frie radikaler i luften (Kohno Y. et al. *Biochim Biophys Acta* 1995, 28. april; 1256(1): 52-6).

20

25

Problemet tilknyttet anvendelsen av svakt vannløselige komponenter i væske- eller pulverkosmetikksammensetninger er den kvantitative begrensningen ved formulering av disse komponentene i store mengder og i en ensartet tilstand. En ikke-adekvat oppløsning vil gi opphav til turbiditet som vil redusere den kommersielle verdien av produktet, mens anvendelsen av store mengder av oppløsningsløsemiddel slik som etanol eller polyol vil gi opphav til hudirritasjon. Den svakt vannløselige komponenten er også ømfintlig for reaksjon med de andre komponentene i blandingen og kan dermed forårsake deres forringelse og nedbrytning.

30

35

I JP 61-227517 A blir det foreslått en løsning på dette problemet ved å blande den svakt vannløselige kosmetiske komponenten med en cyclodekstrinpolymer i form av en inklusjonsforbindelse derav med cyclodekstrinpolymeren. En hudkosmetisk sammensetning som føles bedre i bruk, fri for hudirritasjon, er sagt å være resultatet. Et
5 antall eksempler av svakt vannløselige kosmetiske forbindelser, i tillegg til squalan, er gitt. Graden av polymerisasjon av cyclodekstrinpolymeren er 3-4; vektandelen av de to komponentene er 0,001-0,5 deler av den svakt vannløselige kosmetiske komponenten basert på 1 del av cyclodekstrinpolymeren.

10 I EP 0366 154 A2 er det tilveiebragt en annen løsning på det samme problemet i en kosmetisk sammensetning som innbefatter et inklusjonsprodukt som har en svakt vannløselig komponent, f. eks. squalan eller squalen, med et hydroksyalkylert cyclodekstrin formulert deri, hvor produktet har forbedrede produktkarakteristikker slike som anvendelighet og stabilitet på grunn av formuleringen av et inklusjonsprodukt
15 sammen med det hydroksyalkylerte cyclodekstrinet. EP 0 366 154 A2 refererer til den ovenfor nevnte JP 61-227517 A, som foreslår å løse de ovenfor angitte problemene ved inklusjon av en cyclodekstrinpolymer, og uttrykker at tilfredsstillende resultater ikke kunne oppnås på grunn av problemene med å oppnå en cyclodekstrinpolymer som i seg selv har en konstant kvalitet og også på grunn av viskositeten og den relativt lave
20 vannløseligheten av polymeren. I henhold til EP 0 366 154 A2 har de hydroksyalkylerte cyclodekstrinene, sammenlignet med morcyclodekstrinene, en signifikant øket løselighet i hydrofile løsemidler, slik som vann, som gjør anvendelsen av de oppløsende, men hudirriterende løsemidlene overflødig, samtidig som man unngår ulempene med polycyclodekstriner.

25 Inklusjonskomplekser har blitt anvendt ved administrasjon av farmasøytiske sammensetninger så vel som for toksikologiske studier. Molekyler i stand til å danne inklusjonskomplekser er cycliske karbohydrater slike som cyclodekstriner og deres derivater. I denne type av komplekser spiller karbohydratet rollen som et
30 "vertsmolekyl", som danner et hulrom som anbringer et eller flere "gjestmolekyler". I et arbeid titulert "Cyclodextrin Chemistry" (ed. Springer Verlag) er det sagt at hulrommet til cyclodekstrinmolekylet har en berenet diameter på 7 Å og en dybde på 7 Å. Dette kan korreleres til diameteren og lengden til "gjestmolekylet", som i tilfelle for f. eks. squalan-molekylet omtrentlig kan bli estimert til 5 Å og 30-35 Å respektivt.

35 Disse inklusjonskompleksdannende karbohydratmolekylene er i det alt vesentlige vannløselige. Ved anvendelsen av disse har relativt hydrofobe molekyler slike som

lipider og parafiner blitt innkapslet i form av vannløselige komplekser. Det er vist at ved anvendelsen av disse molekylære kompleksene kan lipofile substanser bli levert til celler fra hvilke, på grunn av deres hydrofobe karakter, de ellers ville være mindre tilgjengelige eller ekskludert.

5

Videre er denne typen av molekylærkompleks i stand til å levere både hydrofobe og hydrofile substanser som har noen irriterende effekter ved siden av deres ønskede terapeutiske effekt, som forårsaker betydelig mindre irritasjon sammenlignet med direkte eksponering for forbindelsen.

10

US 5070081 A (Majid A., et al.) fremlegger en fremgangsmåte for fremstilling av inklusjonskomplekser av gjestmolekyler og cyclodekstriner i agglomeratform. Som eksempler på gjestmolekyler nevnes smaksstoffer, parfymen, jordbrukskjemikalier og legemidler, i væske så vel som fast form, slik som citral, citronellal, limonen, peppermynteolje, citronolje, benzaldehyd, alletriner, pyretroider, salicylsyre, cinnarizin, kloropikrin, fenacetin og tetrahydrocannabinol. Aggregatene, som varierer i størrelse fra mindre enn 0,1 mm til mer enn 1 cm, er angitt å ha fordelene av å være sterke og stabile og gi fordelaktige effekter slike som kontrollert avgivelse, maskering av vond smak og lukt, økning av biotilgjengeligheten av dårlig løselige legemidler, etc.

20

I WO 9421225 A1 er det fremlagt anvendelsen av beta-cyklodekstrin konjugert med et vitamin A derivat i en hudpleiesammensetning for terapeutisk og profylaktisk behandling av aldringssymptomer i huden. Beta-cyklodekstrinet er til stede i støkiometriske andeler i forhold til vitamin A derivatet, dvs. i et forhold på 1:2 av vitamin A derivat i forhold til beta-cyklodekstrinet, og det blir fremsatt at det forbedrer hudpenetreringen av nevnte derivat.

25

EP 0 442 420 A1 angår en kosmetisk sammensetning som innbefatter et glutation/alfa-cyklodekstrin og/eller beta-cyklodekstrin inklusjonskompleks, hvori komplekseringen har den effekten at den maskerer den sterke lukten av glutationet, mens sammensetningen fremdeles har de fordelaktige effektene av glutationet, slik som en blekeeffekt og en hudforbedringseffekt.

30

Også den gastriske toleranse, absorpsjon og farmakologiske aktivitet av 4-bifenyleddisyre, et ikke-steroidalt antiinflammasjonslegemiddel, er rapportert som et inklusjonskompleks med beta-cyklodekstrin eller enkelte kjemisk modifiserte derivater

35

derav av Puglisi et al. (*J. Pharm. Pharmacol.* 1995, februar; 47(2): 120-3), som viser en økning av biotilgjengeligheten ved anvendelse av denne typen kompleks.

5 Arima H. et al. (*J. Pharm. Sci.* 1992, november; 81(11):1119-25) beskriver også
anvendelsen av beta-cyklodekstrinderivater for å øke den rektale administrasjonen og
redusere den lokale irritasjonen av etyl 4-bifenylylacetat, forlegemidlet til 4-
bifenyloeddiksyre, i en oljeaktig vehikkel, og uttrykker at økningen er på grunn av det
faktum at beta-cyklodekstrin øker avgivelseshastigheten av forlegemidlet fra vehikkelen
og stabiliserer den samme i den rektale lumen, og at forlegemidlet delvis ble absorbert i
10 form av et kompleks med beta-cyklodekstrinet.

Trucco M. et al. (*Headache* 1992, januar; 32(1): 39-40) beskriver et tilfelle av medisinsk
anvendelse av et kompleks av legemidlet piroksikam og beta-cyklodekstrin ved oral
administrasjon hvori en god gastrisk toleranse oppnås. Dette funnet er senere bekreftet
15 av Cadel S. et al. (*Acta. Physiol. Hung.* 1990; 75 suppl.: 45-6).

Den beskyttende effekten til beta-cyklodekstrin mot den lokale vevstoksisiteten av et
neuroleptisk klorpromazin ved intramuskulær injeksjon til mus ble undersøkt av Irie T.
et al., (*J. Pharmacobiodyn.* 1983, oktober; 6(10): 790-2). Denne effekten ble tilskrevet
20 inklusjonskomplekset dannet mellom de to forbindelsene, og forfatterne foreslo at beta-
cyklodekstrinkompleksring er spesielt anvendelig for å redusere den lokale toksisiteten
av fenotiazin beroligende midler uten å endre den farmakologiske effekten.

Szejtli J. et al. (*Pharmazie* 1981, april; 36(4): 283-6) studerte innflytelsen til
25 kompleksring av salicylsyre med beta-cyklodekstrin på resorpsjon og bivirkninger av
salicylsyre hos rotter, og konkluderte med at kompleksdannelsen nedsetter
maveirritasjonseffekten av salicylsyre.

US patent 5.321.014 fremlegger en fremgangsmåte for fremstilling av et kompleks av
30 cyklodekstrin og et alkan, alken, alkyn, aromatisk forbindelse, etc. Levering av disse
kompleksene til prokaryote og eukaryote celler, vev og organer, in vitro og in vivo,
tilveiebringer en fremgangsmåte for bestemmelse av de toksiske, genotoksiske og
mitogene effektene av disse forbindelsene.

35 Den andre typen av kompleks som er anvendelige ifølge oppfinnelsen, dvs. chelat-
komplekset, kan oppnås ved anvendelse av andre karbohydrater, slik som sakkarider og
oligosakkarider. I disse typene av kompleks kan et "gjestmolekyl" bli omgitt av en

eller flere "vertsmolekyler", de såkalte sekvestrater, som på grunn av deres rommelige konfigurasjon i kombinasjon med deres funksjonelle grupper holder tilbake den førstnevnte.

- 5 Følgelig refererer vi heri til to typer av komplekser, dvs. chelat-komplekset versus inklusjonskomplekset. Det bør imidlertid forstås at det også kan forekomme mellomtilstander mellom disse to ekstremene.

De foreliggende oppfinnerne har nå funnet at ved å kombinere en komponent som
10 innbefatter forbindelser ekstraherbare fra haileverolje med en inklusjons- eller chelat-kompleksdannende komponent, kan det oppnås et legemiddel eller kosmetika som har en overraskende forbedret effekt, sammenlignet med anvendelsen av noen av de to forbindelsene alene. Slik er tilfellet for et preparat for å beskytte huden mot skadelig stråling, enten fra solen eller fra kunstige strålingskilder slik som ved stråleterapi for
15 kreft, dvs. radioterapi. En terapeutisk sammensetning som virkelig anvendes for dette sistnevnte tilfelle er fremlagt i EP 0640 346 A1, en salve basert på sukker reagert med sulfat, under varemerket BM ointment. Det er vist at det sulfatreagerte sukkeret i den ovenfornevnte søknaden har, ved siden av en effekt på f. eks. peptiske ulcere ved oral administrasjon, en fordelaktig profylaktisk og kurerende effekt på forskjellige tilstander
20 av inflammasjon av f. eks. huden, ved topisk administrasjon. Denne fordelaktige effekten har blitt anvendt ved radioterapi, hvor elektronene og fotonene passerer gjennom huden til pasienten og forårsaker brannsymptomer, slik som rødhet og kløe på huden, på en doseavhengig måte, hvor strålingsbivirkninger kan vare i flere uker, og i noen tilfeller kan bli enda verre enn en brannskade. Selv om de lineære akseleratorene
25 som anvendes nåtildags har fordelen av å gi lavere doser på huden, var problemet fremdeles uløst inntil den kommersielle BM ointment basert på det ovenfornevnte patentet ble tilgjengelig. Nevnte kommersielle salve er svært effektiv, idet den gir en vesentlig reduksjon av rødhet og kløe.

30 Foreliggende oppfinnelse er basert på kombinasjonen av en forbindelse, som definert i de angitte krav, avledet fra et ekstrakt av uren haileverolje, eller en syntetisk ekvivalent av en slik komponent, og et karbohydrat, også som definert i kravene, i stand til å danne et inklusjons- og/eller chelat-kompleks med den førstnevnte.

35 Således angår foreliggende oppfinnelse en sammensetning kjennetegnet ved at den innbefatter som aktive ingredienser

(i) en eller flere komponenter avledet fra et ekstrakt av uren haileverolje, utvalgt fra gruppen som innbefatter foredlet haileverolje eller en fraksjon derav som inneholder squalen, eterlipider og triglycerider; squalan, alkylglyceroler og/eller de syntetiske ekvivalentene av disse;

5

(ii) et eller flere karbohydrater utvalgt fra cycliske oligosakkarider slik som beta-cyklodekstrin, alfa-cyklodekstrin, gamma-cyklodekstrin, delta-cyklodekstrin og derivater derav, som danner inklusjons- og/eller chelatkompleks med (i); og valgfritt

10

(iii) et eller flere ikke-haileveroljeavlede terapeutisk eller kosmetisk aktive midler; for anvendelse som et legemiddel.

De nye sammensetningene ifølge oppfinnelsen har en profylaktisk og kurerende effekt på forskjellige stadier av inflammasjon og forstyrrelser av huden, så vel som en generell fordelaktig effekt på hudtilstanden. Sammensetningene kan også bli formulert for behandling av sår med forskjellige opprinnelser.

Ved sin fordelaktige effekt på huden sammen med den penetreringsforsterkende effekten vil sammensetningene ifølge oppfinnelsen, når de omfatter ytterligere andre, ikke-haileveroljeavlede aktive bestanddeler, dvs. aktive midler som ikke er avledet fra haileverolje, tillate den topiske administrasjonen av disse andre aktive substansene, samtidig som lokal irritasjon forebygges fra den samme på huden.

Videre vil anvendelsen av sammensetningene ifølge oppfinnelsen som innbefatter slike ikke-haileveroljeavlede aktive bestanddeler i noen tilfeller tilveiebringe et alternativ til den systemiske administrasjonen, ved å erstatte for eksempel oral administrasjon med topisk administrasjon.

Oppfinnelsen angår også anvendelse av en sammensetning som innbefatter som aktive ingredienser

(i) en eller flere komponenter avledet fra et ekstrakt av uren haileverolje, utvalgt fra gruppen bestående av foredlet haileverolje eller en fraksjon derav som inneholder squalen, eterlipider og triglycerider; squalan, alkylglyceroler og/eller de syntetiske ekvivalentene av disse;

35

(ii) en eller flere karbohydrater utvalgt fra cycliske oligosakkarider slike som beta-cyklodekstrin, alfa-cyklodekstrin, gamma-cyklodekstrin, delta-cyklodekstrin og derivater derav, som danner inklusjons- og/eller chelatkompleks med (i); og valgfritt

5

(iii) et eller flere ikke-haileveroljeavlede kosmetisk aktive midler; som et kosmetikum for solbrenthetsbeskyttelse, og for bekjempning av aldring av huden.

10 Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan videre bli utnyttet innenfor det kosmetiske område blant annet for å forebygge aldring av huden ved bekjempelse av dannelsen av rynker.

15 Til slutt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en kosmetisk sammensetning ifølge oppfinnelsen i en kosmetisk fremgangsmåte.

Den første aktive bestanddelen av oppfinnelsen er avledet fra et ekstrakt av uren haileverolje, utvalgt fra gruppen innbefattende foredlet haileverolje eller en fraksjon derav, squalan, squalen og alkylglyceroler og/eller de syntetiske ekvivalentene av disse.

20

Egnede eksempler på alkylglyceroler er chimylalkohol, batylalkohol og selachylalkohol så vel som deres fettsyreestere.

25 Utvelgelsen av forbindelsen eller forbindelsene som skal inkluderes som den første bestanddelen avhenger av det tiltenkte formålet med sammensetningen. For eksempel, i en foretrukken utførelsesform av oppfinnelsen, vil en sammensetning som anvendes i radioterapi for å beskytte huden mot skadelige effekter av strålingen innbefatte squalan som den aktive første komponenten.

30 I en annen utførelsesform vil en sammensetning som anvendes forebyggende for å beskytte huden mot skadelige effekter av solstråler også innbefatte squalen.

I ytterligere en annen utførelsesform kan alkylglyceroler bli inkludert som desinfiserende midler som har en generelt fordelaktig effekt på en sårlegingsprosess.

35

En andre komponent av sammensetningen ifølge oppfinnelsen innbefatter et eller flere karbohydrater som danner et inklusjons- og/eller chelat-kompleks med den første komponenten.

- 5 Denne andre komponenten er utvalgt fra gruppen som innbefatter beta-cyklodekstrin (cykloheptaamylose), alfa-cyklodekstrin, gamma-cyklodekstrin, delta-cyklodekstrin, derivater av cyclodekstriner, monosakkarider, disakkarider, forgrenede, cycliske og lineære oligosakkarider, dekstrin og stivelse.
- 10 Sammensetningen ifølge oppfinnelsen inneholder de to essensielle komponentene, dvs. komponenten avledet fra uren haileverolje, eller dens syntetiske ekvivalent, og det inklusjonskompleksdannende karbohydratet, i en total mengde som varierer mellom en svært lav verdi, slik som 1%, opp til en svært høy verdi, slik som 100%.
- 15 Ideelt er de relative mengdene av disse komponentene slik at de gir en sammensetning hvori i det vesentlige alt av den første komponenten er kompleksert med i det vesentlige alt av den andre komponenten. Imidlertid er det fordelaktig ved dannelsen av inklusjons- og/eller chelat-komplekset som mest trolig er en likevektsreaksjon, å tilsette den første komponenten, dvs. den haileveroljeavlede komponenten, i et visst
- 20 overskudd i forhold til den andre komponenten, dvs. den kompleksdannende komponenten, eller, motsatt, dvs. den andre komponenten i overskudd i forhold til den første.
- Generelt vil et molforhold som varierer fra 15:1 til 1:15, foretrukket 15:1 til 3:5, og mest
- 25 foretrukket 3:1, av den første komponenten i forhold til den andre være egnet.

I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen kan en sammensetning som for eksempel skal anvendes på hud som skal bestråles i en kreftradioterapi innbefatte 6 vekt-% squalan og 6 vekt-% beta-cyklodekstrin av den totale sammensetningen, dvs. i et

30 vektforhold på 1:1 i forhold til hverandre. Med hensyn til vanninnholdet av beta-cyklodekstrin, som utgjør 8 mol vann for hvert mol beta-cyklodekstrin, vil molvekten av denne komponenten være 1279 g, mens squalan er 422 g. Molforholdet til de to komponentene i den ovenfor beskrevne salven er på denne måten 3:1 av squalan i forhold til beta-cyklodekstrin.

35

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan valgfritt inneholde kombinasjoner av de heri definerte aktive bestanddelene derivert fra haileverolje så vel som andre, ikke-

haileveroljederiverte terapeutisk eller kosmetisk aktive midler, som kan velges ut av en fagperson i forhold til det ønskede formålet med formuleringen. Som et eksempel kan et smertestillende middel bli omfattet av en terapeutisk sammensetning ifølge oppfinnelsen, siden ofte hudforstyrrelser så vel som hudsår av forskjellig opprinnelse er ledsaget av en smertefølelse.

Alkoholløselige, så vel som vannløselige, smertestillende midler er egnede ifølge oppfinnelsen. I tilfelle alkoholløselige smertestillende midler, kan en liten mengde av en alkohol slik som etanol anvendes for å løse det smertestillende midlet før det inkorporeres i sammensetningen ifølge oppfinnelsen.

Eksempler på egnede smertestillende midler er derivater av salicylsyre, slik som metylsalicylsyre, acetylsalicylsyre, dietylaminosalicylsyre, så vel som de farmasøytisk akseptable saltene derav, paracetamol, indomethacin, sulindac, diclofenac, ketorolac, piroxicam, tenoxicam, ibuprofen, naxoprofen, ketoprofen, nabumeton, azapropazon, auranofin, lidocain, prilocain, codein og andre opiater, etc.

Andre eksempler på egnede ikke-haileveroljeavledede aktive midler som kan inkluderes i sammensetningene ifølge oppfinnelsen er antifungaler, antibiotika og antiviraler. I dette tilfelle vil sammensetningen ifølge oppfinnelsen tilveiebringe en forsterket penetrering av de aktive substansene, ikke bare inn i de angrepne cellene av de behandlede subjektet, men også en forsterket penetrering av antimikrobiellene inn i det infiserte midlet.

Eksempler på egnede antifungaler er nystatin, clotrimazol, miconazol, econazol, ketoconazol, bifonazol.

Eksempler på egnede antibiotika er terbinafin, amorolfin, fusidinsyre, neomycin, gentamicin, mupirocin.

Eksempler på egnede antiviraler er podophyllotoxin og metronidazol.

Som allerede nevnt ovenfor, kan den fordelaktige effekten på huden tilknyttet den penetreringsforsterkende effekten også anvendes i sammensetninger som videre innbefatter andre aktive midler som kan leveres til kroppen til en person som lider av en tilstand i stand til å bli lindret av den sistnevnte aktive ingrediensen. Det godt kjente

problemet med å formulere sammensetninger som innbefatter svakt vannløselige komponenter som i tillegg selv kan være irriterende på huden har her funnet sin løsning.

Som et eksempel på en sammensetning som innbefatter, i tillegg til det aktive midlet
5 som skal leveres, squalan og et cyclodekstrin vil topisk administrasjon være mulig i
tilfeller hvor tidligere systemisk administrasjon ble anvendt eller hvor den aktive
bestanddelen hadde en irriterende effekt på huden. Den fordelaktige effekten på huden
av squalanet tjener her til å redusere irritasjon mens cyclodekstrinmolekylet øker
penetreringen av de aktive ingrediensene.

10 Denne topiske administrasjonen vil være av stor verdi f. eks. ved behandling av
tilstander som er påvirkelige for behandling med smertestillende midler, siden det er
godt kjent at oralt administrerte smertestillende midler kan gi opphav til flere negative
bivirkninger, slik som gastrointestinalforstyrrelser, abdominal smerte og kramper,
15 dyspepsi, kvalme, oppkast, diaré, etc.

Ved topisk administrering av det smertestillende midlet som en lokal behandling vil
passasjen av det smertestillende midlet gjennom gastrointestinaltrakten bli unngått, og
som en konsekvens av dette vil de ovenfor nevnte spesifikke bivirkningene i relasjon til
20 denne passasjen bli unngått. Videre vil den nødvendige doseringen av det
smertestillende midlet for å oppnå den ønskede terapeutiske effekten bli lavere, som
videre reduserer risikoen for negative bivirkninger.

Eksempler på smertetilstander som kan behandles på denne måten er: muskulær skade
25 og smerte, tennisalbue, migrene og strekksmerte.

Noen tilfeller av alvorlig migrene kan bli ledsaget av en dysfunksjon av den
gastrointestinale absorpsjonen, som gjør den orale anvendelsen av vanlige
smertestillende midler upraktisk. I slike tilfeller av dysfunksjon vil en ytterligere fordel
30 på denne måten bli tilveiebragt ved den topiske administrasjonen uten nødvendigheten
av gastrointestinal absorpsjon.

Konsentrasjonen av det smertestillende midlet i sammensetningen ifølge oppfinnelsen,
f. eks. i form av en salve, er foretrukket slik at 15 g av salven korresponderer til den
35 anbefalte daglige doseringen av det smertestillende midlet. Imidlertid kan, i tilfeller hvor
en forsterkning av den smertestillende effekten er nødvendig, så lite som 5 g av salven
korrespondere til den anbefalte daglige doseringen av det smertestillende midlet. På den

annen side, når en lavere smertestillende effekt er ønskelig, kan opp til 50 g av salven korrespondere til den anbefalte daglige dosen av det smertestillende midlet.

Et eksempel på et smertestillende middel som kan omfattes av en sammensetning ifølge oppfinnelsen er ketoprofen. Den anbefalte maksimale daglige doseringen av dette 5 smertestillende midlet er 0,375 g. Dette vil korrespondere til en konsentrasjon på 2,5 vekt-% i 15 g med salve, mens en salve som har en forsterket smertestillende effekt som eksemplifisert ovenfor vil korrespondere til en konsentrasjon på 7,5 vekt-%, hvor den lavere effekten korresponderer til en konsentrasjon på 0,75 vekt-%

10 En lotion, slik som en etter-sol eller solbrenthets-lotion, kan også innbefatte et lavere nivå av et smertestillende middel.

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også inneholde andre valgfrie komponenter, 15 som er vanlige på dette feltet, slik som formuleringshjelpemidler, f. eks. konserveringsmidler.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen vil være i en form egnet for topisk anvendelse, slik som blant annet en salve, en krem, en gel, en melk, en lotion, et pulver eller en 20 væskeemulsjon.

Det farmasøytiske preparatet kan f. eks. være en salve som kan anvendes på huden så vel som i det orale hulrommet, vaginalt, rektalt eller nasalt.

25 Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan anvendes for et antall tilstander, profylaktisk eller kurativt. Eksempler på områder for anvendelse av sammensetningene ifølge oppfinnelsen inkluderer den forebyggende appliseringen på hud som skal stråles i en strålingsterapi mot kreft, den kurative appliseringen på hud som er brent ved overdreven eksponering for solstråler, den preventive appliseringen på hud med tanke 30 på eksponering for solstråler, appliseringen ved sårleging, leging av brannskader, av abrasjoner. Andre eksempler på anvendelse av sammensetninger ifølge oppfinnelsen er ved behandling av hudforstyrrelser slik som forskjellige former av allergi, psoriasis, eksem og atopisk dermatitt.

35 Innen det kosmetiske område kan sammensetningene ifølge oppfinnelsen for å redusere eller forebygge dannelsen av rynker, ved bekjempelse av aldring av huden. De kan formuleres som en salve, en krem, en gel, en melk, en lotion, et pulver og en melk.

- Oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av sammensetningene ifølge oppfinnelsen. Denne fremgangsmåten innbefatter sammenblanding av en løsning av et hydrofilt medium eller dispersjon av
- 5 karbohydratkomponenten med en løsning av et lipofilt medium eller dispersjon av haileveroljekomponenten, omrøring og, hvis nødvendig, oppvarming til en homogen emulsjon av de to komponentene er dannet, og valgfritt tilsetning av en ikke-haileveroljeavledet aktiv bestanddel til den homogene emulsjonen.
- 10 Oppvarmingstemperaturen vil være den som gir, i kombinasjon med røringen, en homogen emulsjon av komponentene av sammensetningen. Dette kan variere f. eks. fra like ovenfor romtemperatur, slik som 30°C, til en øvre grense på f. eks. 90°C. Det er klart at den øvre grensen for oppvarmingstemperaturområdet er satt ved kokepunktet av
- 15 blandingen, men det bør også utvises forsiktighet slik at ikke komponentene i blandingen nedbrytes urimelig ved overdreven oppvarming.

- Det hydrofile mediumet som ble anvendt for å løse opp karbohydratet kan innbefatte vann eller en farmasøytisk og/eller kosmetisk akseptabel alkohol slik som etanol, propylenglykol, og forskjellige egnede mono-, di- og trihydroksyalkoholer, vanlige i
- 20 litteraturen, så vel som blandinger av noen av disse.

- Det lipofile mediet anvendt for å løse opp den lipofile, dvs. hydrofobe forbindelse, kan innbefatte en farmasøytisk og/eller kosmetisk akseptabel vegetabilsk olje, eller en lipid krembase slik som vanligvis anvendes innenfor dette område.

- 25 Avhengig av de relative mengdene av den vandige og den oljeaktige fasen, vil en salve, en krem, en gel, en melk eller en lotion oppnås som vil være kjent for fagfolk.

- Oppfinnelsen vil nå bli videre illustrert ved hjelp av de ikke-begrensede eksempler
- 30 nedenfor.

EKSEMPEL 1

En salve fremstilles fra følgende ingredienser:

5	Ingredienser	vekt-%
	Squalan	6,0
	Cyklodekstrin	6,0
10	Krembase (lipofilt medium):	
	Cremeol™ FR 36	5,2
	Cremeol™ FR 57	5,2
	Cremeol™ SH	3,7
	Glucamate™ SSE-20	1,8
15	Glucate™ SS	1,2
	Vandig fase (hydrofilt medium);	
	Vann	65,75
	Sorbinsyre	0,15
	Corn PO4 PH "B"™	5,0

20 Squalan blir blandet med det lipofile medium, dvs. krembasen, og cyclodekstrin blir blandet med det hydrofobe mediet, dvs. den vandige fasen, hver for seg. Deler av alt squalanet kan tilsettes til den vandige fasen sammen med cyclodekstrin for å danne inklusjonskomplekset. Begge fasene varmes opp hver for seg til 75°C under røring til
25 homogen løsning. Den vandige fasen blir forsiktig helt over i den oljeaktige fasen under røring. Blandingen som er nedkjølt til ca. 40°C blir tilsatt Corn PO4 PH "B"™. Sluttblandingen blir deretter avkjølt til 20°C og emballert.

30 Denne salven kan anvendes f. eks. som beskyttelse av huden ved strålingsterapi så vel som ved behandling av noen autoimmune sykdommer. Salven har også en generelt fordelaktig effekt på huden som gjør den anvendelig f. eks. som kosmetika for å forebygge aldring av huden.

EKSEMPEL 2

En lotion fremstilles fra følgende ingredienser:

5	Ingrediens	vekt-%
	Squalan	6,0
	Cyklodekstrin	6,0
10	Oljeaktig fase (lipofilt medium):	
	Tefose™ 2561	10,0
	Cremeol™ HF52	2,5
	Cremeol™ HF62	2,5
	Ascorbylpalmitat	0,1
15	Vandig fase (hydrofilt medium):	
	Vann	67,64
	Sorbinsyre	0,15
	Corn PO4 PH "B"™	5,0

- 20 Squalan blandes med det lipofile mediet under røring og oppvarming til 75°C. Adskilt blir sorbinsyre blandet med vannet under røring og oppvarming til 75°C til fullstendig oppløsning. Når en homogen vandig løsning av sorbinsyre er oppnådd, blir
- 25 cyklodekstrinet blandet sammen. Den vandige fasen blir forsiktig helt over i den oljeaktige fasen under røring. Røringen opprettholdes mens blandingen blir avkjølt til 50°C, hvorved Corn PO4 PH "B"™ blir tilsatt.

Denne lotion kan anvendes på hud som er brent på grunn av overdreven eksponering for solen.

EKSEMPEL 3

En salve fremstilles fra følgende ingredienser:

5

Ingredienser	vekt-%
Squalan	3,0
Cyklodekstrin	6,0
Oljeaktig fase (lipofilt medium):	
Cremeol™ FR 36	5,6
Cremeol™ SH	2,0
Ascorbylpalmitat	0,01
Glucamate™ SSE-20	1,8
Glucate™ SS	1,2
Vandig fase (hydrofilt medium):	
Vann	70,74
Sorbinsyre	0,15
Etanol 96%	2,0
Ketoprofen	2,5
Corn PO4 PH "B"™	5,0

Squalan blir blandet med det lipofile mediet, dvs. den oljeaktige fasen som deretter blir varmet opp til 75°C under røring. Separat blir sorbinsyren tilsatt til vannet, og den vandige fasen blir varmet til 75°C under røring til all sorbinsyren er løst opp. Deretter

10 blir cyclodekstrinen blandet inn i den vandige fasen. Den vandige fasen blir forsiktig helt over i den oljeaktige fasen under røring. Ketoprofen oppløst i etanol blir tilsatt. Salven avkjøles til ca. 50°C mens røringen opprettholdes, og ved dette punktet blir Corn PO4 PH "B"™ tilsatt. Den endelige blandingen blir til slutt avkjølt i 20°C og emballert.

15 Denne salven kan anvendes ved behandling av forskjellige tilstander av smerte, slik som tennisalbue.

EKSEMPEL 4

En salve fremstilles fra følgende ingredienser:

5

Ingredienser	vekt-%
Squalan	3,0
Cyklodekstrin	6,0
Krembase (lipofilt medium):	
Cremeol™ FR 36	5,6
Cremeol™ SH	2,0
Ascorbylpalmitat	0,01
Glucamate™ SSE-20	1,8
Glucate™ SS	1,2
Vandig fase (hydrofilt medium):	
Vann	65,24
Sorbinsyre	0,15
Etanol 96%	5,0
Paracetamol	5,0
Corn PO4 PH "B"™	5,0

Salven i dette eksemplet fremstilles ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 3, men erstatte ketoprofen med paracetamol.

10 Denne salven kan anvendes for å lindre forskjellige tilstander av smerte.

EKSEMPEL 5

En solbrenthets-lotion fremstilles ved hjelp av følgende ingredienser:

5

Ingredienser	vekt-%
Squalan	6,0
Cyklodekstrin	6,0
Oljeaktig fase (lipofilt medium):	
Tefose™ 2561	10,0
Cremeol™ FR36	5,0
Ascorbylpalmitat	0,1
Vandig fase (hydrofilt medium):	
Vann	65,29
Sorbinsyre	0,15
Paracetamol	0,5
Etanol 96%	2,5
Corn PO4 PH "B"™	5,0

Squalan blir blandet med det lipofile mediet under røring og oppvarming til 75°C.

Separat blir sorbinsyre blandet med vannet under røring og oppvarming til 75°C til fullstendig oppløsning derav. Når en homogen vandig løsning av sorbinsyren er

10 oppnådd, blir cyclodekstrinet tilsatt. Den vandige fasen blir forsiktig helt over i den oljeaktige fasen under røring. Paracetamolet oppløst i etanolen blir tilsatt. Røringen blir opprettholdt mens blandingen blir avkjølt til 50°C, hvorved Corn PO4 PH "8"™ blir tilsatt.

15 Denne lotion kan anvendes på hud som er brent ved overdreven eksponering for sol.

EKSEMPEL 6

En salve blir fremstilt fra følgende ingredienser:

5

Ingredienser	vekt-%
Foredlet haileverolje	9,0
Cyklodekstrin	6,0
Krembase (lipofilt medium):	
Tefose™ 2561	12,0
Ascorbylpalmitat	0,05
Vandig fase (hydrofilt medium):	
Vann	67,80
Glycerol	5,0
Sorbinsyre	0,15

Den foredlede haileveroljen blir blandet med det lipofile mediet, dvs. den oljeaktige fasen som deretter blir varmet opp til 75°C under røring. Separat blir sorbinsyren tilsatt til vannet sammenblandet med glycerolet, og den vandige fasen blir varmet opp til 75°C under røring til all sorbinsyren er løst opp. Deretter blir cyclodekstrinet blandet inn i den vandige fasen. Den vandige fasen blir forsiktig helt over i den oljeaktige fasen under røring. Salven blir avkjølt til ca. 20°C under røring.

15

Denne salven kan anvendes på forskjellige former for sår.

EKSEMPEL 7

Ingredienser	vekt-%
Squalan	3,0
Cyklodekstrin	6,0
Krembase (lipofilt medium):	
Cremeol™ FR 36	5,6
Cremeol™ SH	2,0
Ascorbylpalmitat	0,01
Glucamate™ SSE-20	1,8
Glucate™ SS	1,2
Vandig fase (hydrofilt medium):	
Vann	68,24
Sorbinsyre	0,15
Etanol 96%	5,00
Miconazol	2,0
Corn PO4 PH "B"™	5,0

Salven i dette eksemplet ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 3, men
5 erstatte ketoprofen med miconazol.

Denne salven kan anvendes ved behandling av forskjellige soppinfeksjoner.

De kjemiske definisjonene av substansene referert til ved deres varemerker er som
10 følger:

- Cremeol™ FR 36: C16-C18 mono-, di- og triglycerider;
- Cremeol™ FR 57: C16-C18 mono-, di- og triglycerider;
- Cremeol™ SH: Shorea Butter CAS no. 91770-65-9 (Botanical classification Shorea
15 stenoptera);
- Cremeol™ HF52: Triglycerider;
- Cremeol™ HF62: Triglycerider;
- Glucamate™ SSE-20: PEG-20 metylglukose sesquistearat;
- Glucate™ SS: Metylglukose sesquistearat;
- 20 Tefose™ 2561: PEG-6 stearat, 50-70,2%; Ceteth-20 10-24,9%;
glycerylstearat 5-9,9%; Steareth-20 5-9,9%;

CORN PO4 "B"TM: Tverrbundet di-stivelsefosfat basert på maisstivelse.

CremeolTM seriene er kommersielt tilgjengelige fra Aarhus Oljefabrik A/S, Århus, Danmark.

5

GlucateTM SS og GlucamateTM SSE-20 er kommersielt tilgjengelige fra Amerchol Corporation, Edison, USA.

TefoseTM 2561 er kommersielt tilgjengelig fra Gattefossé, Saint-Priest, Frankrike.

10

Corn PO4 PH "B"TM er kommersielt tilgjengelig fra Dr. HAUSER GMBH, Garmisch-Partenkirchen, Tyskland.

KLINISKE TESTER

15

Salve

Salven i Eksempel 1 er blitt testet klinisk på huden av humane subjekter eksponert for elektronstråling i løpet av en radioterapi av kreft, utført ved Radiumhemmet, Stockholm, Sverige. I testene mottok subjektene sammensetningen ifølge oppfinnelsen på halvparten av det bestrålte område og en kommersielt tilgjengelig salve, BM ointment, på den andre halvdelen. Salven ifølge oppfinnelsen viste sammenlignbar og i to tilfeller også bedre resultater sammenlignet med den kommersielle salven.

20

I et tidligere lignende eksperiment ble sammensetninger som innbefatter squalan, men ikke cyklodekstrin, anvendt for å sammenligne med BM ointment. Denne squalan-salven er kommersielt tilgjengelig som JuroseptTM, fra Pronova Biocare a.s., Norge.

25

Resultatene oppnådd i dette sammenligningseksperimentet viser klart at squalan-krem har noe, men imidlertid ikke tilstrekkelig, inhiberende effekt på skader forårsaket av stråling.

30

Salven ifølge Eksempel 1 har videre blitt anvendt i andre terapeutiske behandlinger med godt resultat:

35

I en pilotstudie av den terapeutiske effekten av salven på autoimmune sykdommer har en jente som led av lichen sclerosus blitt behandlet ved å anvende salven to ganger

daglig i en periode på 6 uker. En klar forbedring av tilstanden ble observert.
Behandlingen foregår fremdeles.

I et annet tilfelle ble en jente på 11 år som hadde eksem behandlet med vanlige metoder,
5 dvs. cortison eller ureabaserte salver. Eksemet ble forverret ved eksponering for
solstråling. Behandling med den ovenfornevnte salven ble initiert på et begrenset
område av huden, på en hel. Ved å anvende salven to ganger om dagen, forsvant
eksemet fullstendig på det behandlede området innen en måned. Behandling ble deretter
fortsatt på andre områder av kroppen og pågår fremdeles.

10

Lotion

Lotionen i Eksempel 2 ble påført hud som var brent ved overdreven eksponering for
solen. Lotionen ble påført om kvelden på dagen hvor det overdrevne soleksponeringen
15 hadde funnet sted. En vesentlig lindring av symptomene slik som rødhet og kløe og
følelse av forbrenning ble oppnådd.

P a t e n t k r a v

1.

Sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter
5 som aktive ingredienser

(i) en eller flere komponenter avledet fra et ekstrakt av uren haileverolje, utvalgt fra gruppen som innbefatter foredlet haileverolje eller en fraksjon derav som inneholder squalen, eterlipider og triglycerider; squalan, alkylglyceroler og/eller
10 de syntetiske ekvivalentene av disse;

(ii) et eller flere karbohydrater utvalgt fra cycliske oligosakkarider slik som beta-cyklodekstrin, alfa-cyklodekstrin, gamma-cyklodekstrin, delta-cyklodekstrin og derivater derav, som danner inklusjons- og/eller chelatkompleks med (i); og
15 valgfritt

(iii) et eller flere ikke-haileveroljeavlede terapeutisk eller kosmetisk aktive midler; for anvendelse som et legemiddel.

20 2.

Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at (i) og (ii) er til stede i et molforhold på 15:1 til 1:15 av (i) i forhold til (ii).

3.

25 Sammensetning ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at (i) og (ii) er til stede i et molforhold på 5:3 til 3:5 av (i) i forhold til (ii).

4.

Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
30 t e r i s e r t v e d at (i) og (ii) er til stede i et molforhold på 3:1 av (i) i forhold til (ii).

5.

Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
35 t e r i s e r t v e d at (ii) er beta-cyklodekstrin.

6.

Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at (i) er squalan.

5 7.

Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at sammensetningen er i form av en salve, en krem, en
gel, en lotion, et pulver eller en melk.

10 8.

Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at sammensetningen skal anvendes som et
legemiddel for behandling av pattedyr av human eller animalsk opprinnelse.

15 9.

Sammensetning ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at
den innbefatter et terapeutisk aktivt middel utvalgt fra smertestillende midler,
antifungaler, antibiotika og antiviraler.

20 10.

Anvendelse av en sammensetning som innbefatter som aktive ingredienser

(i) en eller flere komponenter avledet fra et ekstrakt av uren haileverolje, utvalgt fra
gruppen bestående av foredlet haileverolje eller en fraksjon derav som
25 inneholder squalen, eterlipider og triglycerider; squalan, alkylglyceroler og/eller
de syntetiske ekvivalentene av disse;

(ii) en eller flere karbohydrater utvalgt fra cycliske oligosakkarider slike som beta-
cyklodekstrin, alfa-cyklodekstrin, gamma-cyklodekstrin, delta-cyklodekstrin og
30 derivater derav, som danner inklusjons- og/eller chelatkompleks med (i); og
valgfritt

(iii) et eller flere ikke-haileveroljeavlede kosmetisk aktive midler; som et
kosmetikum for solbrenthetsbeskyttelse, og for bekjempning av aldring av
35 huden.

11.

Anvendelse ifølge krav 10 der (i) og (ii) er i et molforhold på 15:1 til 1:15 av (i) i forhold til (ii).

5

12.

Anvendelse ifølge krav 10 til 11 der (i) og (ii) er i et molforhold på 5:3 til 3:5 av (i) i forhold til (ii).

10 13.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 12 der (i) og (ii) er i et molforhold på 3:1 av (i) i forhold til (ii).

14.

15 15. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 13 der beta-cyklodekstrin er forbindelse (ii).

15.

20 16. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 14 der squalan er forbindelse (i).

16.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 15 der sammensetningen er i form av en salve, en krem, en gel, en lotion, et pulver eller en melk.

25