



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2117564 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/722 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61Q 3/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.01.09
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.08.31
(86)	Europeisk søknadsnr:	08716765.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.02.07
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.11.18
(30)	Prioritet	2007.02.14 EP 07102335
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	RS
(62)	Avdelt fra	11172347.4
(73)	Innehaver	Polichem SA, 50, Val Fleuri1526 Luxembourg, Luxembourg
(72)	Oppfinner	MR. FEDERICO, MAILLAND, Via San Marco 24I-20121 Milan, Italia
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO, Norge

(54) **Benevnelse** **Anvendelse av chitosaner for å øke negleveksthastigheten**

(56) **Anførte publikasjoner** EP-A- 1 491 202 B1, EP-A1- 0 679 383 B1, WO-A-03/051376 B1, WO-A-2004/064800 B1, WO-A-2006/111426 B1, WENK J: "Myfungar Nagellak (antifungal nail varnish) - New water-soluble nail varnishtechonology" HAUT, VIAVITAL VERLAG, ESSEN, DE, vol. 15, no. 7, 2004, pages 307-308, XP008080850 ISSN: 0938-2216 cited in the application, WO-A-2008/049401 B1, WO-A1-02/07683 B1, DATABASE WPI 10 April 1998 (1998-04-10), Thomson Scientific, London, GB; Class 984,page 6, AN 1998-540668 XP002447239 ADAMYAN A. A. ET AL.: "Biological composition to treat wounds" & RU 2 108 114 C (ERLON CO LTD) 10 April 1998 (1998-04-10) cited in the application, MONTI D ET AL: "In vitro transungual permeation of ciclopirox from a hydroxypropyl chitosan-based, water-soluble nail lacquer" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY 2005 UNITED STATES, vol. 31, no. 1, 2005, pages 11-17, XP008082561 ISSN: 0363-9045 cited in the application, WO-A-2007/042682 B1

Tittel: Anvendelse av chitosaner for å øke negleveksthastigheten

Den foreliggende oppfinnelse angår den ikke-terapeutiske anvendelsen av chitosan, et vannløselig aminopolysakkaridchitosanderivat valgt fra hydroksyalkylchitosan og karboksyalkylsychitosan, og/eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, for å øke negleveksthastigheten.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Negler og hudvedheng av hornaktig hardt vev, et materiale avledet fra døde korneocytter og sammensatt av keratin, som er et protein som er rikt på sulfaterte aminosyrer og S-S-bindinger. Negler vokser i en innbulende lomme av epidermis, rett under kutikula på den dorsale overflate av de distale ender av fingre og tær. Dannelsen av neglmateriale for neglplaten blir utført primært som en ekstrudering fra en neglematriks, et spesialisert vev som befinner seg i den lavere del av negllommen frem til dens proksimale ende opp til lunula. Den mest proksimale komponent av matriks tilveiebringer korneocytene til den dorsale negloverflaten. Disse tilveiebringer vanligvis en skinnende overflate. Når matriks blir forandret ved sykdom eller negloverflaten blir utsatt for traumer, blir denne glansen borte. Neglmatriksregionen er tett ved neglsengen, med hvilke neglplaten sterkt festes opp til hyponychium. Dette siste er den dorsale region av epidermis som ligger mellom neglsengen og fingerputen.

Veksthastigheten til neglplaten, så som økningen i lengde utover dens frie kant, avhenger av utstrekning av regenerering av neglceller i neglmatriks. Cellematerialet dannet der differensierer til platelignende hornstrukturer som passivt blir skjøvet i distal retning. Neglen vokser kontinuerlig under hele organismens liv, og vekstraten reduseres med økende alder, og i visse tilfeller så som svekket perifer sirkulasjon, neglinfeksjon, psoriasis og andre sykdommer. Forandringer i fingerneglene til gamle mennesker er for det meste relatert til redusert vevsreparasjon og inflammasjon eller degenerative forandringer av det distale interfalangeale ledd. Disse påvirkningene er assosiert med redusert hastighet av langsgående neglevekst, tynning av neglplaten og fremheving av langsgående forhøyninger.

Variasjon i tykkelse og konsistens til tånegler skjer hos eldre, og skyldes for det meste forandringer i perifer sirkulasjon.

Negler som har et friskt utseende skal være glatte, kurvede og uten noen flekker, og bør ikke ha noen hulrom eller forhøyninger. Negler i dårlig tilstand kan være meget skadelig for selvbildet, og hvis de neglisjeres, kan det forårsake kroniske infeksjoner, assosiert med langvarig forlegenhet og smerte. Det skal bemerkes at de kan vurderes som et sosialt problem og/eller en profesjonell sykdom. Siden spesielt

fingernegler, men også tånegler, er i konstant kontakt med omgivelsene, blir de utsatt for mange små og noen ganger store traumer.

Den gjennomsnittelige månedlige økningen i lengde av fingernegler er på mellom 1-3 mm, og i tillegg til alder kan sirkulasjon og spesifikke sykdommer, diett og fysiologisk stress påvirke denne verdien. Neglene på den dominante hånden er rapportert å vokse hurtigere. Tånegler vokser signifikant langsommere enn fingernegler, slik at mens 6 måneder er nødvendig for at en tommelnegl skal fullstendig vokse ut på nytt, er minst 12 måneder nødvendig for stortåneglen, eller for de andre tåneglene for sin fullstendige gjenvekst.

- 10 Neglevekst spiller en presis rolle i behandling av onykomykose og andre neglsykdommer, idet den fullstendige gjenvekst av en sunn negl er del av det primære endepunkt for hver terapeutisk protokoll: således kan faktorer som øker negleveksthastigheten ha en avgjørende rolle ved å forkorte behandlinger av neglsykdommer.
- 15 Chitosanderivater, så som hydroksyalkylchitosaner og/eller karboksyalkylchitosaner er kjent på fagområdet som et vannløselig filmdannende middel. Deres anvendelse er f.eks. beskrevet i EP 1303249, som beskriver en neglelaks sammensetning som inneholder minst ett antimykotisk middel, og i WO 2004/112814, som beskriver en neglrestruktureringssammensetning basert på et urteekstrakt fra slekten Equisetum i
- 20 kombinasjon med hydroksypropylchitosan, som blir brukt som et filmdannende middel. Anvendelse av chitosaner som filmdannende midler er også beskrevet i WO 2006111426 og i WO 2007042682. Anvendelse av chitosaner er også beskrevet i Wenk, Myfungar Nagellak, Haut, Viavital Verlag, Essen, DE, bind 15, nr. 7, 2004, sidene 307-308; RU 2108114; EP 10679383; Monti et al., Drug Development and
- 25 Industrial Pharmacy, 2005, United States, bind 31, nr. 1, 2005, sider 11-17; WO 03051376.

Det er nå blitt funnet at neglevekst kan akselereres ved anvendelse av produkter som inneholder chitosan eller chitosanderivater, enten alene eller i kombinasjon med ett eller flere aktive prinsipper på neglplatene.

30

Beskrivelse av oppfinnelsen

Hensikten med foreliggende oppfinnelse er representert ved den ikke-terapeutiske anvendelse av chitosan, vannløselig aminopolysakkaridchitosanderivater valgt fra hydroksyalkylchitosaner og karboksyalkylchitosaner, og/eller av et fysiologisk akseptabelt salt derav, til akselerering av neglevekst.

35

I foretrukne vannløselige aminopolysakkaridchitosanderivater valgt fra hydroksyalkylchitosaner og karboksyalkylchitosaner, har en molekylvekt høyere enn 50000 Da, fortrinnsvis fra 100000 til 500000 Da. Hydroksypropylchitosan er særlig foretrukket.

Flytende eller halvfaste preparater av chitosan eller av et chitosanderivat i form av neglelakk, krem, salve, gel, lotion, skum, med et innhold av chitosan fra 0,1-10 vekt%, mer fortrinnsvis fra 0,2-5 vekt%, mest fortrinnsvis fra 0,3-2 % er egnet til å akselerere neglevekst når det påføres jevnlig på negloverflaten.

- 5 Eksempler på sammensetningene fremstilt i henhold til foreliggende oppfinnelse inkluderer: neglelakk, krem, salve, gel, lotion, skum for applisering på negloverflaten.

- 10 Sammensetningene og anvendelsene av foreliggende oppfinnelse vil nå bli mer fullstendig beskrevet ved følgende eksempler. Det bør imidlertid bemerkes at slike eksempler er gitt ved hjelp av illustrasjoner.

Eksempel 1

En løsning som har følgende sammensetning vekt/vekt% blir fremstilt:

1.	renset vann	21,0 %
2.	etanol	73,0 %
3.	etylacetat	4,0 %
4.	hydroksypropylchitosan (HPCH)	1,0 %
5.	cetostearylalkohol	1,0 %

15 Fremstilling

- Formuleringen blir fremstilt ved å benytte et lukket kar med en røreanordning. Til dette karet blir det tilsatt etanol, deionisert vann og etylacetat for å danne en blanding. Deretter blir cetostearylalkohol tilsatt. Avslutningsvis blir hydroksypropylchitosan tilsatt, og den resulterende blandingen blir omrørt i 24 timer eller inntil oppløsning. Den oppnådde sammensetningen har et klart og homogent utseende, selv etter lang tids lagring. Videre, når den anvendes på neglene, er væsken i stand til å danne en ikke-klebrig og elastisk film som kan sterkt klebes til negloverflaten.

25 Eksempel 2

- En åpen sammenlignende klinisk undersøkelse ble utført for å vurdere effektiviteten til neglevekstakselereringen, og sikkerheten til løsningen i henhold til eksempel 1 på neglene til friske frivillige forsøkspersoner. Forsøket ble utført med et enkelt senter, under dermatologisk kontroll med fire ukers behandling.
- 30 Spesielt ble undersøkelsesproduktet applisert, én gang daglig, på fem negler på venstre eller høyre hånd i henhold til en randomiseringsliste, og ved å følge utforskerens instruksjoner; påføringsside for undersøkelsesproduktet ble bestemt av

utforskeren på hvert inkludert individ under basislinjebesøket. Neglene på motsatte hånd ble brukt som kontrollområde (ubehandlede negler).

Under forsøket ble følgende besøk utført:

- basislinje – T0a (før produktanvendelse)
- 5 • basislinje forsinket visitt – T0b (3 dager etter T0a)
- avsluttende besøk – T4a (etter 25 dagers behandling)
- avsluttende utsatt besøk – T4b (ved avslutning av 4 ukers behandling).

Undersøkelsen ble utført på 22 friske frivillige (1 mann og 21 kvinner), hvis informerte godkjennelse var blitt oppnådd, aldersområde 18-50 (gjennomsnittelig 10 43). Alle personer avsluttet forsøket som angitt i protokollen.

Ingen viktig hendelse som kan ha forstyrret testresultatene skjedde under undersøkelsesperioden.

Databehandling ble utført ved beskrivende og inferensanalyse.

Aktiviteten i produktet ble uttrykt i absolutte verdier, og i relative verdier, med 15 hensyn til et ubehandlet kontrollområde. Særlig ble statistisk analyse av eksperimentdataene utført som følger:

- Sammenligning av T4-resultater fra behandlede og ubehandlede negler mot basalbetingelser (Student t test).
- Sammenligning av behandlede versus ubehandlede negler tid for tid 20 (variensanalyse).

Negleveksthastighet (mm/dag) ble bestemt for hvert individ ved å sammenligne de digitale bildene av tommelneglen på både behandlede og ubehandlede hender, tatt under basislinjebetingelser (T0a vs T0b) og ved avslutning av forsøket (T4a vs T4b).

25 De oppnådde resultatene viste at undersøkelsesproduktet førte til en statistisk signifikant økning (Student T test $p < 0,01$ vs T0) av negleveksthastighet som tilsvarte 15 % (fra en basal gjennomsnittsverdi på 0,071 mm/dag til en avsluttende gjennomsnittelig verdi på 0,082).

30 Ingen variasjon i negleveksthastighet ble klarlagt for de ubehandlede negler; faktisk var gjennomsnittelig verdi oppnådd ved T0 og T4 0,075 mm/dag.

Ved siden av økning av negleveksthastighet ble en viktig økning av negleglatthet målt i de behandlede negler, signifikant versus kontroll, ubehandlede negler. Videre var behandlingen meget godt tolerert, og ingen bivirkninger ble rapportert.

35 **Eksempel 3 (referanse)**

En løsning som har følgende sammensetning vekt/vekt% blir fremstilt:

1.	renset vann	13,0 %
2.	etanol	73,0 %
3.	ciklopiroks	8,0 %
4.	etylacetat	4,0 %
5.	hydroksypropylchitosan (HPCH)	1,0 %
6.	cetostearylalkohol	1,0 %

Fremstilling

Formuleringen blir fremstilt ved å bruke et lukket kar utstyrt med en røreanordning. Til dette karet blir det tilsatt etanol, deionisert vann, og etylacetat for å danne en
5 blanding. Deretter blir cetostearylalkohol og ciklopiroks tilsatt. Endelig blir hydroksypropylchitosan tilsatt, og den resulterende blanding blir omrørt i 24 timer, eller inntil oppløsning.

Den oppnådde sammensetningen har et klart og homogent utseende, selv etter forlenget lagring. Videre, når den anvendes på neglene, er væsken i stand til å danne
10 en ikke-klebrig og elastisk film som kan meget sterkt klebe seg til negleoverflaten.

Eksempel 4 (referanse)

Den neglevekstakselererende effektiviteten til løsningen i henhold til eksempel 3 (kalt P-3051) og 1 (brukt som en placebo) ble målt innenfor rammen av en
15 kontrollert klinisk undersøkelse på pasienter med onykomykose som skyldes dermatofytsopp.

Undersøkelsen var multisentrert, randomisert, langtids, dobbel blind/blindet vurdering, med parallelle grupper og tre haler. P-3051-løsningen var som i
20 eksempel 3, og inneholdt hydroksypropylchitosan som en ingrediens, og ciklopiroks som aktivt antisoppmiddel. Placeboløsningen var som i eksempel 1, og inneholdt hydroksypropylchitosan som en ingrediens, men var fri for ethvert aktivt antisoppmiddel. Det ble benyttet en referanseneglelakk fra det amerikanske markedet (Penlac[®]), som inneholdt ciklopiroks 8 % som et antisoppmiddel, og vann, isopropanol, monoesterharpiks som andre ingredienser. Referanseløsningen adskilte
25 seg fra test-P-3051-løsningen ved at referanseløsningen ikke inneholdt noe chitosan. Totalt ble 467 pasienter randomisert i et 2:2:1 forhold mellom P-3051, referanseprodukt og placebo. De gjennomgikk en 4-8 ukers innkjøring, 48 ukers behandling, og 12 ukers oppfølging. Blant effektivitetsendepunkter ble overgang til negativt resultat for soppkultur, prosentandel av pasienter med ≥ 90 % klare negler,
30 vekstraten til friske negler målt under behandling og oppfølging. Vekstraten til en frisk negl er en parameter hvori bidraget til både den anti-mykotiske virkning og neglevekstakselererende virkning spiller en spesifikk rolle.

Som forventet har virkningen av P-3051 og den referanseaktive behandlinger på mykologiske funn lik, med ca. 90 % konversjon til negative resultater med hensyn på soppkultur ved avslutning av behandling. Hastigheten av overgangen til mangel på mykologisk kultur var signifikant lavere (70 %) i placebohalen, og dette resultatet ble også forventet.

Resultatene i form av negleveksthastighet er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1: Veksthastighet til friske negler under behandling med P-3051, en neglelakk som inneholder ciklopirox 8 %, og hydroksypropylchitosan 1 %; placebo, en neglelakk som inneholder hydroksypropylchitosan 1 %; referanse Penlac, en neglelakk som inneholder ciklopiroks 8 %.

Vekst av frisk negl	Placebo (n=94)	P-3051 (n=175)	Penlac (n=185)
Uke 24			
Gj.snitt $\pm$ SD (N)	4,89 $\pm$ 16,21 (89)	6,29 $\pm$ 17,19 (167)	4,73 $\pm$ 16,91 (177)
Uke 36			
Gj.snitt $\pm$ SD (N)	6,56 $\pm$ 18,25 (77)	9,17 $\pm$ 18,01 (162)	5,93 $\pm$ 19,51 (170)
Uke 48			
Gj.snitt $\pm$ SD (N)	7,3 $\pm$ 20,83 (74)	11,6 $\pm$ 21,84 (157)	8,28 $\pm$ 19,4 (156)

Markedsreferansen som inneholdt 8 % ciklopiroks, men ikke chitosan, hadde en kontinuerlig økning av vekst hos en frisk negl ved 24, 36 og 48 ukers behandling.

Placebo som inneholdt hydroksypropylchitosan, men ikke det aktive antisoppmiddel, viste også en kontinuerlig økning av vekst av den friske negl, lik den til markedsreferansen. Som det skal forstås, var P-3051 som inneholdt både chitosan og 8 % ciklopiroks (det aktive antisoppmiddel), definitivt mer aktivt enn markesreferansen Penlac[®], på veksthastigheten til friske negler.

Det er konkludert med at nærvær av chitosan som har en direkte virkning på negleveksthastigheten, i sammensetningen P-3051, fremstilt i henhold til eksempel 3, forbedret virkningen av det antimykotiske middel i form av vekst av en frisk negl.

Eksempel 5 (referanse)

En formulering som har følgende sammensetning vekt/vekt% blir fremstilt:

- | | | |
|----|-------------|----------|
| 1. | renset vann | 29,375 % |
| 2. | etanol 96 % | 70,0 % |

3.	budesonid	0,025 %
4.	hydroksypropylchitosan (HPCH)	0,5 %
5.	Peg-40 hydrogenert castorolje	0,1 %

Fremstilling

Formuleringen blir fremstilt som i eksempel 1 og 3, ved å tilsette hydroksypropylchitosan som den avsluttende ingrediens, og omrøring i 24 timer eller inntil oppløsning.

Eksempel 6 (referanse)

En formulering som har følgende sammensetning vekt/vekt% blir fremstilt.

1.	propylenglykol	13,0 %
2.	isopropanol	82,497 %
3.	kalsitriol	0,003 %
4.	etylacetat	4,0 %
5.	chitosan	0,5 %

10 *Fremstilling*

Chitosan blir oppløst i propylenglykol, deretter blir kalsitriol som allerede er oppløst i isopropanol tilsatt. Deretter blir etylacetat tilsatt, og den resulterende blanding blir omrørt inntil oppløsning.

15 **Eksempel 7 (referanse)**

En åpen komparativ klinisk undersøkelse blir utført for å vurdere den neglvekstakselererende effekten til løsningen i henhold til eksempel 3 på neglene til 24 friske mannlige frivillige, alder 21-40 år (gjennomsnitt $31,8 \pm SD 4,6$ år) som ga sin informerte tillatelse. I dette eksperimentet ble den neglvekstakselererende effekten til løsningen i henhold til eksempel 3 sammenlignet med den til en kommersiell neglelakk (Loceryl-Frankrike) som en referanse. Denne inneholder følgende ingredienser: amorlofin HCl 5,574 %, metakrylsyrekopolymer, triacetin, butylacetat, etylacetat, etanol. Forsøks- og referanseprodukter ble tilfeldig selvapplisert på alle fingernegler på hvilken som helst hånd, over en periode på 28 dager. Testproduktet ble applisert én gang daglig med en børste; den kommersielle referanse ble applisert to ganger i uken i henhold til godkjent merkelapp, ved å bruke en spatel. Både test- og referanseproduktene ble applisert om kvelden. Før hver testapplikasjon ble forsøkspersonene instruert til å vaske hendene sine med

vann og såpe, og tørke nøye; før hver referanseapplikasjon måtte forsøkspersonene fjerne det tidligere produktlag med en isopropylalkoholsvamp.

Den akselererende neglevekstaktiviteten ble vurdert på samme tidspunkt og med samme metode som i eksempel 2.

- 5 De oppnådde resultater viste at testløsningen i henhold til eksempel 3 resulterte i en statistisk signifikant økning (Student t test $p < 0,01$ vs. T_0) på negleveksthastigheten som tilsvarte 34 % (fra en basal gjennomsnittsverdi på 0,094 mm/dag til en avsluttende gjennomsnittsverdi på 0,126).

- 10 I motsetning til dette var ikke veksten av neglene hvor referanseneglelakken ble applisert ikke signifikant forskjellig fra basislinjen (0,104 mm/dag) ved avslutning av eksperimentet (0,117 mm/dag, ikke signifikant).

Eksempel 8

En formulering som har følgende sammensetning vekt/vekt% blir fremstilt:

15

1.	propylenglykol	13,0 %
2.	isopropanol	82,5 %
3.	etylacetat	4,0 %
4.	chitosan	0,5 %

Fremstilling

Chitosan blir oppløst i propylenglykol, og deretter blir isopropanol og etylacetat tilsatt, og den resulterende blandingen blir omrørt inntil oppløsning.

20

Eksempel 9

En åpen, komparativ klinisk undersøkelse ble utført for å vurdere den neglevekstakselererende effekten til løsningen i henhold til eksempel 8 på neglene til seks friske mannlige frivillige, alder 22-40 år (gjennomsnitt $32,2 \pm \text{SD } 7,9$ år) som ga sin informerte tillatelse. I dette eksperimentet ble den neglevekstakselererende effekten til løsningen i henhold til eksempel 8 tilfeldig selvapplisert om kvelden, før sengetid, til alle fingerneglene på én hånd, over en periode på 28 dager. Før hver testapplikasjon ble forsøkspersonene instruert til å vaske hendene sine med vann og såpe, og tørke nøye.

- 30 Den akselererende neglevekstaktiviteten ble vurdert på samme tidspunkter og med samme metode som i eksempel 2. Ubehandlete fingernegler tjente som referansenegler.

De oppnådde resultater er oppsummert i fig. 1. Testløsningen i henhold til eksempel 8 viste en statistisk signifikant økning (Student t test $p < 0,01$ vs T0) av negleveksthastighet med ca. 48 % (fra en basal gjennomsnittsverdi på 0,083 mm/dag til en avsluttende gjennomsnittsverdi på 0,123).

- 5 I motsetning til dette var veksten av de ubehandlede referanseneglene ikke signifikant forskjellig fra basislinjen (0,087 mm/dag) ved avslutning av eksperimentet (0,081 mm/dag).

PATENTKRAV

1. Ikke-terapeutisk fremgangsmåte til å akselerere negleveksthastigheten, karakterisert ved at den omfatter å administrere chitosan, et vannløselig aminopolysakkaridchitosanderivat valgt fra hydroksyalkylchitosan og karboksyalkylchitosan, og/eller et fysiologisk akseptabelt salt derav.
2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at nevnte vannløselige aminopolysakkaridchitosanderivat har en molekylvekt høyere enn 50000 Da.
3. Fremgangsmåte i henhold til krav 2, karakterisert ved at nevnte vannløselige aminopolysakkaridchitosanderivat har en molekylvekt fra 100000 til 500000 Da.
4. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at nevnte hydroksyalkylchitosan er et hydroksypropylchitosan.
5. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at nevnte chitosan, vannløselige aminopolysakkaridchitosanderivat og/eller fysiologisk akseptabelt salt derav, blir administrert topisk.
6. Fremgangsmåte i henhold til krav 5, karakterisert ved at nevnte chitosan, vannløselige aminopolysakkaridchitosanderivat og/eller fysiologisk akseptabelt salt derav, blir fritt applisert på negleoverflaten.
7. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at nevnte chitosan, vannløselige aminopolysakkaridchitosanderivat og/eller fysiologisk akseptabelt salt derav, blir administrert ved hjelp av en topisk formulering.
8. Fremgangsmåte i henhold til krav 7, karakterisert ved at nevnte formulering er en neglelakk, en spray, en krem, en salve, en gel, et lotion eller et skum.
9. Fremgangsmåte som angitt i krav 7, karakterisert ved at nevnte formulering har et innhold av nevnte chitosan, vannløselig aminopolysakkaridchitosanderivat og/eller fysiologisk akseptabelt salt derav fra 0,1-10 vekt% med hensyn på den totale vekt av formuleringen.
10. Fremgangsmåte i henhold til krav 7, karakterisert ved at nevnte formulering har et innhold av nevnte chitosan, vannløselig aminopolysakkaridchitosanderivat og/eller fysiologisk

akseptabelt salt derav, fra 0,2-5 vekt%, med hensyn på den totale vekt av formuleringen.

11. Fremgangsmåte i henhold til krav 7,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering har et innhold av nevnte
5 chitosan, vannløselig aminopolysakkaridchitosanderivat og/eller fysiologisk
akseptabelt salt derav, fra 0,3-2 vekt%, med hensyn på den totale vekt av
formuleringen.

1/1

Figur 1

