



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2377541 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

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

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.12.30
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.10.23
(86)	Europeisk søknadsnr	11172347.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.02.07
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.10.19
(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	EP2117564, med inndato 2008.02.07
(73)	Innehaver	Polichem SA, 50, Val Fleuri, 1526 Luxembourg, Luxembourg
(72)	Oppfinner	Mailland, Federico, Strada Regina, 10, 6900 Lugano, Sveits
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Anvendelse av kitosan for å øke neglvekstrate
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 491 202 EP-A1- 0 679 383 WO-A-03/051376 WO-A-2004/064800 WO-A-2006/111426 WO-A-2007/042682 WO-A-2008/049401 WO-A1-02/07683 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 C1 (ERLON CO LTD) 10 April 1998 (1998-04-10) 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 WENK J: "Myfungar Nagellak (antifungal nail varnish) - New water-soluble nail varnishtechology", HAUT, VIAVITAL VERLAG, ESSEN, DE, vol. 15, no. 7, 2004, pages 307-308, XP008080850, ISSN: 0938-2216

Beskrivelse

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av kitosan, et kitosanderivat som definert i kravene og/eller et fysiologisk akseptabelt salt derav i kombinasjon med ett eller flere aktive prinsipper som definert i kravene for å øke vekstrate for friske negler under behandling av en neglesykdom. Beskrivelsen gjelder videre anvendelsen av kitosaner for vesentlig å forkorte de spesifikke behandlingene av neglesykdommer, negledystrofi eller andre negletilstander.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Negler er hudvedheng som er laget av hornaktig, hardt vev, et materiale som er avledet fra døde corneocytter og sammensatt av keratin, et protein som er rikt på sulferte aminosyrer og S-S-bindinger. Negler vokser i en lomme i epidermis, rett under neglebåndet på den øvre overflaten av de indre endene av fingre og tær. Dannelsen av neglemateriale til negleplaten blir primært utført som en ekstrusjon fra en neglematriks, et spesialisert vev som okkuperer den nedre delen av neglelommen fra dens proksimale ende opp til lunula. Den mest proksimale komponenten av matriksen tilveiebringer corneocytene på den dorsale negleoverflaten. Disse tilveiebringer vanligvis en blank overflate. Når matriksen blir endret ved sykdom eller negleoverflaten blir utsatt for traume, så forsvinner denne blanke overflaten. Neglematriksregionen ligger nærme negleroten, som negleplaten er festet godt til opp til hyponychium. Denne siste er den dorsale regionen til epidermis som ligger mellom negleroten og fingerputen.

Vekstraten til negleplaten, slik som økningen i lengde ut over dens frie kant, er avhengig av omfanget av regenerering av negleceller i neglematriksen.

Cellematerialet som dannes der differensieres til plateliknende, hornaktige strukturer som passivt blir skjøvet i den distale retningen. Neglen vokser kontinuerlig gjennom hele livet til organismen, der vekstraten avtar ved høy alder, og under visse betingelser slik som forstyrret perifer sirkulering, negleinfeksjon, psoriasis og andre sykdommer. Endringer i fingerneglene til gamle mennesker er for det meste relatert til minsket vevsreparasjon og inflammatoriske eller degenerative endringer i det distale interphalangeale leddet. Disse påvirkningene er assosiert med redusert langsgående neglevekstrate, fortynning av negleplaten og utvikling av langsgående riller.

Variasjoner i tykkelse og konsistens for tåneglene fremkommer hos eldre og kan for det meste bli tilskrevet endringer i perifer sirkulasjon.

Negler som ser friske ut skal være glatte, krummede, uten flekker, og bør ikke ha noen hulrom eller riller. Negler i dårlig tilstand kan være svært skadelig for den personlige fremtoningen, og kan dersom de neglisjeres forårsake kroniske infeksjoner, assosiert med lengevarende skam og smerte. De kan anses å være et

sosialt problem og/eller en profesjonell sykdom. Siden spesielt fingernegler, men også tånegler, konstant er i kontakt med miljøet, så er de utsatt for en stor mengde mindre og noen ganger større traumer.

Den gjennomsnittlige månedlige økningen i lenden av fingerneglene er mellom 1-3 mm, og i tillegg til alder, sirkulasjon og spesifikke sykdommer, så kan diett og fysiologisk stresspåvirke denne verdien. Neglene på den dominante hånden er rapportert å vokse raskere. Tånegler gror vesentlig saktere enn fingernegler, og mens det trengs 6 måneder for at en tommelnegl skal vokse helt tilbake så er det nødvendig med minst 12 måneder for stortåneglen, eller for de andre tåneglene, for at disse skal gro helt tilbake.

Neglevekst spiller en presis rolle i behandlingen av onykomykose og i andre neglesykdommer, fordi den fullstendige tilbakeveksten av en frisk negl er del av det primære endepunktet for hver terapeutiske protokoll: faktorer som kan øke neglevekstrate kan slik ha en avgjørende rolle i forkorting av behandlingene av neglesykdommer.

Kitosanderivater slik som hydroksyalkylkitosaner og/eller karboksyalkylkitosaner er kjent på fagområdet som vannløselige filmdannende midler. Deres anvendelse er f.eks. tilkjennegitt i EP 1303249 som tilkjennegir et neglelakkpreparat som inneholder minst ett antisoppmiddel, og i WO 2004/112814 som tilkjennegir et neglerestrukturerende preparat basert på ett urteekstrakt fra slekten Equisetum i kombinasjon med hydroksypropylkitosan, som blir benyttet som et filmdannende middel. Anvendelsen av kitosaner som filmdannende midler er også tilkjennegitt i WO 2006/111426 og i WO 2007/042682, anvendelsen av kitosaner er også tilkjennegitt i Wenk, Myfungar Nagellak, Haut, Viavital Verlag, Essen, DE, vol. 15, n.7, 2004, side 307-308, RU 2108114, EP 10679383, Monti et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 2005, United States, vol. 31, n.1, 2005, side 11-17, WO 03051376.

Det har nå blitt funnet at veksten av negler kan bli akselerert ved påføringen av produkter inneholdende kitosan eller kitosanderivater, enten alene eller i kombinasjon med ett eller flere aktive prinsipper, på negleplatene.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Målet med foreliggende oppfinnelse er representert ved anvendelsen av kitosan, kitosanderivater og/eller av et fysiologisk akseptabelt salt derav, for akselereringen av neglevekst, som definert i kravene. Kitosanderivatene ifølge oppfinnelsen er vannløselige og er valgt fra kitosan-aminopolysakkarider som er valgt fra hydroksyalkylkitosan og karboksyalkylkitosan, som fortrinnsvis har en molekylvekt som er høyere enn 50 000 Da, fortrinnsvis på fra 100 000 til 500 000 Da, blant dem hydroksyalkylkitosaner, slik som hydroksypropylkitosan, og karboksyalkylkitosaner

er spesielt foretrukne. Mer spesifikt er det representert ved anvendelsen av kitosan, et kitosanderivat eller av et fysiologisk akseptabelt salt derav, som definert i kravene, for akselereringen av neglevekst, under behandling ikke bare av neglesykdommer, slik som onykomykose, neglepsoriasis, lichen planus eller atopisk dermatitt, men også av negledystrofi og neglevekstforstyrrelser av ulikt opphav.

Flytende eller halvfaste preparater av kitosan eller av et kitosanderivat, i formen av neglelakk, krem, salve, gel, lotion, skum, med et innhold av kitosan fra 0,1 til 10 vekt%, mer foretrukket fra 0,2 til 5 vekt%, nest foretrukket fra 0,3 til 3 %, er passende for å akselerere neglevekst når de med jevne mellomrom påføres på negleoverflaten.

Farmasøytiske preparater vil bli fremstilt i overenstemmelse med konvensjonelle teknikker ved å benytte compatible eksipienser og farmasøytisk akseptable bærere, og kan innehold, i kombinasjon, ett eller flere aktive prinsipper med komplementære, eller i hvert fall nyttige aktiviteter. De aktive midlene som benyttes i preparatene i kombinasjon med kitosanene ifølge foreliggende oppfinnelse er valgt fra antipsoriasismidler, immundempende midler, antisoppmidler og/eller negleforsterkende midler.

Eksempler på antipsoriasismidler inkluderer: antracenderivater slik som ditranol, psoralener slik som trioxalen eller metoksalen, vitamin-D3-analoger slik som kalsitriol, kalsipotriol eller takalsitrol, retionoider slik som tazaroten, acitretin eller etretinat, fumarsyre og estere derav, f.eks. monometylester, dimetylester.

Eksempler på immundempende midler inkluderer syklosporin, tacrolimus, pimecrolimus og sirolimus.

Eksempler på antisoppmidler inkluderer: 1-hydroksy-2-pyridonforbindelser og deres salter, f.eks. ciclipirox, rilopirox, pirocton, ciclipiroxolamin, imidazolderivater og deres salter, f.eks. clotrimazol, econazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, tioconazol, bifonazol, fenticonazol og oxiconazol, polyenderivater og deres salter, f.eks. nystatin, natamycin og amfotericin, allylaminderivater og deres salter, f.eks. naftifin og terbinafin, triazolderivater og deres salter, f.eks. fluconazol, itraconazol, terconazol og voriconazol, morfolinderivater og deres salter, f.eks. amorolfen og morfoliner som er tilkjenngitt i US-A-5,120,530, griseofulvin og beslektede forbindelser, f.eks. griseofulvin, undecylensyre og dens salter, spesielt sink- og kalsiumsaltene av undecylensyre, tolnaftat og dens salter, og flucytosin og dens salter.

Antisoppmiddelet kan også være valgt fra naturlige kilder, spesielt planteekstrakter. Eksempler på disse ekstraktene inkluderer te-treolje (*Melaleuca attemifolia*), lavendelolje (*Lavandula officinalis chaix*) og bladekstraktet fra neem-treet (*Azadirachta indica*).

Eksempler på preparatene som er fremstilt i overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse inkluderer: neglelakk, krem, salve, gel, lotion, skum, for påføring på negleoverflaten fritt eller under halv-okklusiv eller okklusiv medisinerings.

- 5 De farmasøytiske preparatene og anvendelsene av foreliggende oppfinnelse vil nå bli mer inngående beskrevet ved de følgende eksemplene. Det bør likevel understrekes at slike eksempler er gitt for å illustrere.

Eksempel 1 (referanse)

En løsning som har den følgende sammensetningen vekt/vekt% blir fremstilt:

10

1. rensset vann	21,0 %
2. etanol	73,0 %
3. etylacetat	4,0 %
4. hydroksypropylkitosan (HPCH)	1,0 %
15 5. cetostearylalkohol	1,0 %

Klargjøring

- 20 Formuleringen blir klargjort ved å benytte en lukket beholder med en rører. I denne beholderen blir det tilsatt etanol, deionisert vann og etylacetat for å danne en blanding. Deretter blir cetostearylalkohol tilsatt. Til slutt blir hydroksypropylkitosan tilsatt og den resulterende blandingen blir rørt i 24 timer inntil oppløsning. Det oppnådde preparatet har en klar og homogen fremtoning til og med etter forlenget lagring. Når det påføres negler er væsken videre i stand til å danne en ikke-klebende og elastisk film som sterkt kan sitte fast på negleoverflaten.

25

Eksempel 2 (referanse)

- 30 En åpen, komparativ, klinisk undersøkelse ble utført for å undersøke den neglevekstakselererende virkningen og sikkerheten ved løsningen ifølge eksempel 1 tåneglene til friske frivillige. Utprøvingene ble utført på ett enkelt senter, under dermatologisk kontroll i 4 uker med behandling.

- 35 Spesifikt ble undersøkelsesproduktet påført en gang om dagen, på 5 negler på venstre og høyre hånd i overensstemmelse med en randomiseringsliste og ved å følge undersøkerens instruksjoner, påføringssiden av studieproduktet ble undersøkt av undersøkeren på hvert inkluderte individ under baselinjebesøket. Negler på den andre hånden ble benyttet som kontrollområde (ubehandlede negler).

I løpet av utprøvnningen ble de følgende visitasene utført:

- baselinje – T0a (før anvendelse av produkt)
- baselinjeforlengningsvisitas – T0b (3 dager etter T0a)
- siste visitas – T4a (etter 25 dager med behandling)
- 5 - endelige forlengningsvisitas – T4b (på slutten av 4 ukers behandling).

Undersøkelsen ble utført på 22 friske frivillige (1 mann og 21 kvinner), hvis informerte samtykke var oppnådd, alder 18-50 (snitt = 43). Alle individer avsluttet utprøvnningen i overensstemmelse med protokollen.

10 Ingen viktig hendelse som kan ha påvirket testresultatene forekom i løpet av undersøkelsesperioden.

Dataprosesseringen ble utført ved deskriptiv analyse og hypoteseanalyse.

Aktiviteten til produktet ble uttrykt i absoluttverdier og i relativt med hensyn på et ubehandlet kontrollområde. Spesifikt ble statistisk analyse av eksperimentelle data utført som følger:

- 15 - sammenligning av T4-resultater for behandlede og ubehandlede negler versus basaltilstander (Students t-test).
- Sammenligning av behandlede versus ubehandlede negler tid for tid (Variansanalyse).

20 Negleveksthastighet (mm/dag) ble bestemt for hvert individ ved å sammenligne de digitale bildene av tommelneglen på både behandlede og ubehandlede hender, tatt ved baselinjebetingelser (T0a versus T0b) og ved slutten av utprøvingen (T4a versus T4b).

25 De oppnådde resultatene viste at det undersøkte produktet bestemte en statistisk signifikant økning (Students t-test $p < 0,01$ versus T0) av negleveksthastighet tilsvarende 15 % (fra en baselinje verdi på 0,071 mm/dag til en endelig gjennomsnittsverdi på 0,082).

Ingen variasjon av negleveksthastighet ble belyst for de ubehandlede neglene, faktisk var gjennomsnittsverdien som ble oppnådd ved T0 og ved T4 på 0,075 mm/dag.

30 Ved siden av økningen i negleveksthastighet ble en viktig økning i negleglatthet målt i de behandlede neglene, signifikant i forhold til ubehandlede kontrollnegler. Videre ble behandlingen veldig godt tolerert og ingen bivirkninger ble rapportert.

Eksempel 3

En løsning med den følgende sammensetningen vekt/vekt% ble klargjort:

	1. rensset vann	13,0 %
	2. etanol	73,0 %
5	3. ciclopirox	8,0 %
	4. etylacetat	4,0 %
	5. hydroksypropylkitosan (HPCH)	1,0 %
	6. cetostearylalkohol	1,0 %

10 Klargjøring

Formuleringen blir klargjort ved å benytte en lukket beholder med en rører. Til denne beholderen blir det tilsatt etanol, deionisert vann og etylacetat for å danne en blanding. Deretter blir cetostearylalkohol og ciclopirox tilsatt. Til slutt blir hydroksypropylkitosan tilsatt og den resulterende blandingen blir rørt i 24 timer eller inntil oppløsning.

Det oppnådde preparatet har en klar og homogen fremtoning til og med etter forlenget lagring. Når den påføres neglene er videre væsken i stand til å danne en ikke-klebrig og elastisk film som fester seg godt på negleoverflaten.

20 Eksempel 4

Den neglevekstakselererende virkningen av løsningene ifølge eksempel 3 (kalt P-3051) og 1 (benyttet som placebo) ble målt innenfor rammen av en kontrollert, klinisk undersøkelse på pasienter med onykomykose som skyldes dermatofytsopp.

Undersøkelsen var multisenter, randomisert, langtids, dobbelblind/blindet undersøkelse, parallelle grupper, tre armer: P-3051-løsningen som i eksempel 3, inneholdende hydroksypropylkitosan som en ingrediens og ciclopirox som aktivt antisoppmiddel, placeboløsningen som i eksempel 1, inneholdende hydroksypropylkitosan som en ingrediens, men uten noe aktivt antisoppmiddel, og en referanseneglelakk fra markedet i USA (Penlac), inneholdende ciclopirox 8 % som antisoppmiddel, og vann, isopropanol, monoesterharpiks som andre ingredienser. Referanseløsningen var forskjellig fra P-3051-testløsningen ved at det ikke var kitosan i referansen. Totalt ble 467 pasienter randomisert i forhold på 2:2:1 blant P-3051, referanseprodukt og placebo. De gjennomgikk en 4-8 ukers innkjøring, 48 uker med behandling og 12 uker med oppfølging. Blant virkningsendepunkter ble konvertering til negativ av soppkultur, prosentandel av pasienter med ≥ 90 % klar negl, vekstrate for frisk negl målt under behandling og

oppfølging. Vekstrate for frisk negl er en parameter der bidrag fra både antisoppeffekt og den neglevekstakselererende effekten spiller en spesifikk rolle.

- 5 Som forventet var effekten av P-3051 og aktive referansebehandlinger på mykologiske funn tilsvarende, med omtrent 90 % konvertering til negativ av soppkultur ved behandlingsslutt. Konverteringsraten til negativ av soppkultur var signifikant lavere (70 %) i placeboarm, og dette resultatet var også forventet.

Resultatene når det gjelder neglevekst er summert i tabell 1.

- 10 Tabell 1: Vekstrate for frisk negl under behandling med p-3051, en neglelakk inneholdende ciclopirox 8 % og hydroksypropylkitosan 1 %, placebo, en neglelakk inneholdende hydroksypropylkitosan 1 %, referanse Penlac, en neglelakk inneholdende ciclopirox 8 %.

Vekst for frisk negl	Placebo (n=94)	P-3051 (n=175)	Penlac (n=185)
Uke 24			
Snitt $\pm$ SD (N)	4,89 $\pm$ 16,21 (88)	6,29 $\pm$ 17,19 (167)	4,73 $\pm$ 16,91 (177)
Uke 36			
Snitt $\pm$ SD (N)	6,56 $\pm$ 18,25 (77)	9,17 $\pm$ 18,01 (162)	5,93 $\pm$ 19,51 (170)
Uke 48			
Snitt $\pm$ SD (N)	7,3 $\pm$ 20,83 (74)	11,6 $\pm$ 21,84 (157)	8,28 $\pm$ 19,4 (156)

- 15 Markedsreferansen, som inneholdt 8 % ciclopirox, men ikke kitosan, hadde en kontinuerlig økning av vekst for frisk negl ved 24, 36 og 48 uker med behandling.

- 20 Placebo inneholdende hydroksypropylkitosan men ikke det aktive antisoppmiddelet vist også en kontinuerlig økning av vekst for frisk negl, tilsvarende de for markedsreferansen. P-3051 inneholdende både kitosan og 8 % ciclopirox (det aktive antisoppmiddelet) var definitivt mer aktivt enn markedsreferansen Penlac® på vekstrate for friske negler.

Det blir konkludert med at tilstedeværelsen av kitosan, som har en direkte effekt på neglevekstraten, i preparatet P-3051 fremstilt i overensstemmelse med eksempel 3, forbedret effekten av antisoppmiddelet vedrørende vekst for friske negler.

- 25 Eksempel 5 (Referanse)

En formulering med følgende sammensetning vekt/vekt% ble klargjort:

1. rensset vann

29,375 %

2. etanol 96 %	70,0 %
3. budesonid	0,025 %
4. hydroksypropylkitosan (HPCH)	0,5 %
5. Peg-40 hydrogenert kastorölje	0,1 %

5

Klargjøring

Formuleringen ble klargjort som ifølge eksempel 1 og 3, ved å tilsette hydroksypropylkitosan som den siste ingrediensen og røre om i 24 timer eller inntil oppløsning.

10

Eksempel 6

En formulering med følgende sammensetning vekt/vekt% ble klargjort:

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

15

Klargjøring

20 Kitosan blir løst opp i propylenglykol, deretter blir calcitriol som allerede er oppløst i isopropanol tilsatt. Deretter blir etylacetat tilsatt og den resulterende blandingen blir rørt inntil oppløsning.

Eksempel 7 (referanse)

25 En åpen, komparativ klinisk studie ble utført for å undersøke den neglevekstakselererende virkningen av løsningen ifølge eksempel 3 på neglene til 24 friske, mannlige frivillige, i alderen 21-40 år (snitt $31,8 \pm SD 4,6$ år) som ga sitt informerte samtykke. I dette eksperimentet ble den neglevekstakselererende virkningen av løsningen ifølge eksempel 3 sammenlignet med den for en

30 kommersiell neglelakk (Loceryl-Frankrike) som en referanse, inneholdende de følgende ingrediensene: amorolfen HCl 5,574 %, metakrylsyrekopolymer, triacetin, butylacetat, etylacetat, etanol. Test- og referanseprodukter ble tilfeldig selv påført alle fingerne negler på hver hånd i en periode på 28 dager. Testproduktet ble påført én gang daglig med kost, den kommersielle referansen ble påført to ganger i uken som

ifølge den godkjente merkingen, ved å benytte en spatel. Både test- og referanseprodukter ble påført om kvelden. Før hver testpåføring ble individene instruert til å vaske sine hender med såpe og vann og tørre nøye, før hver referansepåføring måtte individene fjerne det tidligere produktlaget med en vattpinne med isopropylalkohol.

Den akselererende neglevekstaktiviteten ble undersøkt med samme timing og med samme fremgangsmåte som i eksempel 2.

De oppnådde resultatene viste at testløsningen ifølge eksempel 3 bestemte en statistisk signifikant økning (Students t-test $p < 0,01$ versus T0) for negleveksthastighet tilsvarende 34 % (fra en basalgjennomsnittsverdi på 0,094 mm/dag til en endelig gjennomsnittlig verdi på 0,126).

I motsatt fall var ikke veksten av neglene påført referanseneglelakken signifikant forskjellig fra baselinje (0,104 mm/dag) til slutten av eksperimentet (0,117 mm/dag, ikke signifikant).

Eksempel 8 (referanse)

En formulering med følgende sammensetning vekt/vekt% ble klargjort:

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

Klargjøring

Kitosan blir løst i propylenglykol, deretter blir isopropanol og etylacetat tilsatt og den resulterende blandingen blir rørt inntil oppløsning.

Eksempel 9 (referanse)

En åpen, komparativ, klinisk studie ble utført for å undersøke den neglevekstakselererende virkningen av løsningen ifølge eksempel 8 på neglene til 6 friske, mannlige frivillige, i alder 22-40 år (snitt $32,2 \pm SD 7,9$ år) som ga sitt informerte tilsagn. I dette eksperimentet ble den neglevekstakselererende virkningen av løsningen ifølge eksempel 8 tilfeldig selvpåført om kvelden, før sengetid, på alle fingerneglene på én hånd i en periode på 28 dager. Før hver testpåføring ble individene instruert å vaske sine hender med såpe og vann og tørre nøye.

Den akselererende neglevekstaktiviteten ble undersøkt ved samme timing og med samme fremgangsmåte som i eksempel 2. Ubehandlede fingernegler virket som referansenegler.

5 De oppnådde resultatene er oppsummert på figur 1. Testløsningen ifølge eksempel 8 bestemte en statistisk signifikant økning (Students t-test $p < 0,01$ versus T_0) i negleveksthastighet på omtrent 48 % (fra en basalgjennomsnittsverdi på 0,083 mm/dag til en endelig gjennomsnittlig på 0,123).

10 I motsatt fall var ikke veksten til de ubehandlede referanseneglene signifikant forskjellig fra baselinje (0,087 mm/dag) til slutten på eksperimentet (0,081 mm/dag).

PATENTKRAV

1. Topisk formulering omfattende kitosan, et vannløselig kitosan-aminopolysakkarid-derivat valgt fra hydroksyalkylkitosan og karboksyalkylkitosan og/eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med ett eller aktive
5 prinsipper som er valgt fra antipsoriasismidler, immundempende midler, antimykosemidler og/eller negleforsterkende midler, til anvendelse i akselerering av vekstraten til friske negler under behandling av en neglesykdom.
2. Topisk formulering til anvendelse ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte
10 vannløselige kitosan-aminopolysakkarid-derivat har en molekylvekt som er høyere enn 50 000 Da.
3. Topisk formulering til anvendelse ifølge krav 2, karakterisert ved at nevnte
15 vannløselige kitosan-aminopolysakkarid-derivat har en molekylvekt fra 100 000 Da til 500 000 Da.
4. Topisk formulering til anvendelse ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte vannløselige kitosan-aminopolysakkarid-derivat er hydroksypropylkitosan.
- 20 5. Topisk formulering til anvendelse ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte neglesykdom er valgt fra negleinfeksjon, neglepsoriasis, lichen planus i neglen, atopisk dermatitt i neglen, negledystrofi, negleavulsjon.
- 25 6. Topisk formulering til anvendelse ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte formulering er en neglelakk, en spray, en krem, en salve, en gel, en lotion eller et skum.
7. Topisk formulering til anvendelse ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte formulering har et innhold av kitosan-aminopolysakkarid og/eller et salt derav fra
30 0,1 til 10 vekt% med hensyn på den totale vekten av formuleringen.
8. Topisk formulering til anvendelse ifølge krav 7, karakterisert ved at nevnte formulering har et innhold av kitosan-aminopolysakkarid og/eller et salt derav fra
35 0,2 til 5 vekt% med hensyn på den totale vekten av formuleringen.
9. Topisk formulering til anvendelse ifølge krav 8, karakterisert ved at nevnte formulering har et innhold av kitosan-aminopolysakkarid og/eller et salt derav fra 0,3 til 2 vekt% med hensyn på den totale vekten av formuleringen.

Figur 1

