(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 394 169**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/722	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01)
A61P 17/12	(2006.01)
A61P 17/14	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2008 E 08735410 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **18.11.2009 EP 2117565**

(54) Título: **Uso de quitosanos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las uñas**

(30) Prioridad:

14.02.2007 EP 07102338

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2013

(73) Titular/es:

POLICHEM SA (100.0%)
50, VAL FLEURI
1526 LUXEMBOURG, LU

(72) Inventor/es:

MAILLAND, FEDERICO

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 394 169 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de quitosanos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las uñas

La presente invención se refiere al uso de quitosano, un derivado de quitosano como se define en las reivindicaciones o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para la preparación de un medicamento, o un dispositivo médico, o un producto sanitario, o un cosmético, en forma de una laca para uñas útil para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de las uñas tales como psoriasis, liquen plano y dermatitis atópica. La psoriasis es una enfermedad de la piel hiperproliferativa genéticamente predeterminada caracterizada por aumento de la proliferación celular, acumulación de glucógeno y diferenciación incompleta en las células de la epidermis. La participación de las uñas en psoriasis es común y se ha informado en entre el 50% y el 56% de los casos. Se estima que durante el periodo de vida, entre el 80% y el 90% de los pacientes psoriásicos padecerán localización en las uñas de psoriasis (de Berker, Baran & Dawber: the nail in dermatological disease. En: Baran & Dawber's: Diseases of the nails and their management. Barar y col. Eds, 3ª ed. Blackwell Science, 2001*)*. En conjunto, el 58% de los pacientes con psoriasis en las uñas consideran que esta afección interfiere con su trabajo y el 52% describe dolor como un síntoma. La psoriasis en las uñas está afectando a adultos y niños. En niños se ha encontrado que la participación en las uñas oscila entre el 7% y el 39% según los diferentes autores. En niños con artritis psoriásica juvenil, el 80% de los niños desarrollaron lesiones punteadas, una manifestación en las uñas de psoriasis.

La participación en las uñas grave puede no implicar psoriasis de la piel grave y el tipo del cambio en la uña no está asociado a ninguna distribución particular de las lesiones de la piel. Los signos clínicos de la psoriasis pueden guardar relación con el sitio de participación de las estructuras epidérmicas de la uña. Las principales características psoriásicas en las uñas son, en orden de frecuencia:

1) lesiones punteadas: los hoyuelos punteados son depresiones punteadas, normalmente pequeñas y poco profundas, que pueden variar en tamaño, profundidad y forma. Se originan a partir de psoriasis focal de la matriz proximal (la región en la que se forma la uña). La mayoría de los hoyuelos punteados son superficiales, y cuando son extensos pueden producir anomalías macroscópicas en color y textura, y pueden hacer que la uña se vuelva frágil. Histológicamente, los hoyuelos punteados representan un defecto en las capas superficiales de la lámina ungueal y cuando la psoriasis se vuelve más marcada, un hoyuelo punteado puede agrandarse y producir un orificio en la lámina ungueal.
2) decoloración de la uña: cuadros típicos son leuconiquia (aspecto blanco de la uña), cuando participa la matriz ungueal, o color salmón cuando participa el lecho ungueal. La psoriasis en el lecho ungueal produce manchas ovaladas de aceite de color salmón de diverso tamaño.
3) onicólisis: esto es un desprendimiento de la lámina ungueal del lecho ungueal. Esto se produce principalmente cuando manchas de aceite afectan el hiponiquio (la parte de debajo de la lámina ungueal) medialmente o lateralmente. La uña onicolítica tiene un color amarillento debido a una combinación de aire y la acumulación de escamas debajo de la interfase ungueal.
4) hiperqueratosis subungueal: esto es un engrosamiento de los tejidos debajo de la lámina ungueal. Se manifiesta como escamas acumuladas y es una expresión de la alteración de la composición de la queratina en psoriasis del lecho ungueal.
5) anomalías de la lámina ungueal: incluyen depresión transversal consecutiva, especialmente en los pulgares en los que imitan a uñas en forma de tabla de lavar. Otras anomalías comunes son estrías longitudinales de la uña con baches que se parecen a gotas de cera fundida.
6) hemorragias lineales subungueales: se producen en las uñas de las manos del 42% de los pacientes psoriásicos con enfermedad de las uñas y en el 6% de sus uñas de los pies. El signo refleja la orientación de los vasos capilares en el lecho ungueal y la proliferación y fragilidad de estos capilares en psoriasis activa.

Puede haber descamación psoriásica del pliegue ungueal proximal con hinchazón de tejido blando o paroniquia crónica. Los cambios observados en la lámina ungueal dependen de la localización y duración del proceso de enfermedad. Las lesiones pueden reflejar disfunción transitoria de la matriz y limitarse en grado, tal como hoyuelos y surcos transversales. Alternativamente, pueden representar enfermedad persistente y producir anomalías ungueales sostenidas tales como pérdida o engrosamiento de la lámina ungueal. Además del aspecto estético, las uñas psoriásicas son frágiles y dolorosas, e impide que los pacientes realicen sus actividades de la vida cotidiana.

El tratamiento de la psoriasis ungueal incluye terapias sistémicas y/o tópicas. Las terapias sistémicas incluyen potentes corticosteroides, análogos de la vitamina D, retinoides o agentes inmunosupresores, generalmente se evitan debido a su posible toxicidad, a menos que el paciente presente una psoriasis generalizada muy grave.

Las terapias tópicas son principalmente para aplicación a la base de la uña. En este sitio pueden tratar psoriasis del pliegue ungueal y penetrar a través de la matriz subyacente a un grado limitado. Algunos de los estriamientos ungueales transversales en las uñas psoriásicas están asociados a inflamación del pliegue ungueal proximal. Si esto se reduce, la función de la matriz vuelve a ser normal y disminuye el estriamiento ungueal. Si está presente onicólisis, la lámina ungueal debe recortarse al punto de separación.

Los productos tópicos usados en psoriasis son los siguientes:

1. corticosteroides: en la técnica se conocen acetónido de fluocinolona, acetónido de triamcinolona, sales de betametasona, propionato de clobetasol. Todos ellos se aplican bajo medicación oclusiva, y se ha informado de efectos secundarios tales como distrofia falángica distal (Deffer & Goette Archives of dermatology, 1987, 123:571-572. Requena y col., Archives of dermatology, 1990, 126:1013-1014).
2. calcipotriol: según algunos informes bibliográficos (Kokely y col., 1994, J. Dermatol. Treatment, 5:149-150), el calcipotriol tópico puede ser útil como tratamiento de psoriasis ungueal. El límite de esta terapia está representado por la necesidad de medicación oclusiva, que es molesta para los pacientes, y el riesgo de efectos secundarios sistémicos graves, debido a la alteración de la función renal y el metabolismo del calcio, por tanto, este fármaco no es recomendado, por ejemplo, en niños.
3. ciclosporina: se usó ciclosporina tópica en un único sujeto, aplicando un 10% de preparación aceitosa bajo medicación oclusiva durante varios meses, con beneficio clínico (Tosti A., Dermatologica, 1990, 180:110).
4. retinoides: el uso tópico bajo medicación oclusiva de una crema de tazaroteno dio beneficio clínico (Bianchi y col., Br J Dermatol. 2003, 149:207-9).

Todos los tratamientos tópicos de psoriasis ungueal en la materia se caracterizan por la necesidad de medicación oclusiva, que es molesta para el paciente, altera su calidad de vida y en la práctica sólo puede aplicarse en las horas nocturnas. Por tanto, hay una fuerte necesidad sin satisfacer de nuevos agentes terapéuticos eficaces, simples de usar y suficientemente seguros que permitan el uso crónico por los pacientes. El *liquen plano* también es una enfermedad inflamatoria de la piel, con pruebas de una susceptibilidad genética, probablemente debida a un desequilibrio inmunitario, frecuentemente asociado a participación sistémica (de Berker, Baran & Dawber: the nail in dermatological disease. En: Baran & Dawber's: Diseases of the nails and their management. Baran y col. Eds, 3ª ed. Blackwell Science, 2001). El *liquen plano* puede implicar a la lámina ungueal, apareciendo en los siguientes subtipos clínicos:

1) liquen plano típico
2) distrofia de las veinte uñas
3) atrofia idiopática de las uñas

Cuando está presente una enfermedad por pliegues ungueales, esto indica que la matriz ungueal proximal participa y es probable que poco después se produzcan cambios en la lámina ungueal. La uña refleja gradualmente el proceso de la enfermedad con una línea roja longitudinal que indica un adelgazamiento de la lámina ungueal, evolucionando a rotura distal, cuando es más frágil. La siguiente etapa es la rotura completa. Pueden aparecer ulceración, erosiones hemorrágicas y cicatrización. Las lesiones punteadas también son una manifestación de *liquen plano* de la matriz ungueal proximal. El liquen plano raramente implica exclusivamente el lecho ungueal y características de la enfermedad del lecho ungueal incluyen hiperqueratosis y onicólisis.

El pronóstico depende del grado de participación de la matriz y la cicatrización. La participación completa de la matriz ungueal y el lecho ungueal producirá una pérdida total de la lámina ungueal y atrofia permanente con cicatrización. El tratamiento es sintomático, que incluye corticosteroides orales, retinoides y azatioprina. Los tipos de no cicatrización grave pueden ayudarse por tratamiento tópico con potentes corticosteroides.

Por supuesto, las enfermedades inflamatorias de las uñas son afecciones crónicas que no responden definitivamente a un tratamiento terapéutico. Por tanto, en cuanto a la piel, el tratamiento ideal es para toda la vida y se pone en práctica como dos o más ciclos terapéuticos por año durante la vida del paciente.

Los derivados de quitosano son amino-polisacáridos, derivados de la quitina extraída del exoesqueleto de los crustáceos, conocidos en la técnica para su uso en diferentes preparaciones para la piel. El documento KR20020084672 desvela quitosano como componente de microesferas útil como un vehículo para la separación de proteínas o péptidos; el documento KR20020048534 informa de quitosano como un componente de una composición envasada para el masaje de la piel, que incluye cera de parafina como componente eficaz; el documento JP2005306746 está enseñando el uso de quitosano para obtener un agente terapéutico para las arrugas como un componente de tipo gel o preparaciones esponjosas de toxina botulínica. El documento WO2005055924 informa de derivados de quitosano como componentes de hidrogeles útiles para apósitos de herida que llenan la cavidad. El documento JP2004231604 enseña composiciones de quitosanos que tienen un alto grado de desacetilación como componente de una lámina de soporte con un textura esponjosa porosa. El documento WO03042251 desvela composiciones que comprenden quitosano en forma de una red de fibras de tamaño nanométrico. El documento WO02057983 desvela láminas con huecos de aire de múltiples capas de quitosano con una estructura laminar regular que retiene fármacos durante un periodo de tiempo prolongado; el documento JP11060605 enseña un derivado de quitosano anfifílico que puede usarse como estabilizador o emulsionante de dispersión en un fármaco para aplicación a la piel. El documento US2004043963 desvela ácido linoleico conjugado con quitosano y una vitamina A conjugada con quitosano para la preparación de composiciones para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, que incluyen dermatitis atópica, eccema y psoriasis. Además, el documento EP1303249 informa del uso de derivados de quitosano solubles en agua como componentes formadores de película de lacas para uñas, que incluyen agentes antimicóticos para el tratamiento de infecciones fúngicas de las uñas, mientras que el documento WO2004/11281 desvela una composición de reestructuración de las uñas basada en un extracto de hierbas del género *Equisetum* en combinación con hidroxipropilquitosano, que se usa como agente

formador de película. El uso de quitosanos como agentes formadores de película también se desvela en el documento WO2006111426 y en el documento WO2007042682. El documento WO03051376 desvela el uso de oligómeros de quitosano que tienen un peso molecular inferior a 10000 Da para prevenir o reducir la inflamación o hipersensibilidad.

Ninguna de las referencias conocidas en la técnica informa de actividad de quitosanos o amino-polisacáridos de quitosano como se define en las reivindicaciones. En las enfermedades inflamatorias de las uñas, los quitosanos se han usado hasta ahora como soportes de activos en diversas enfermedades o como agente formador de película en infecciones micóticas.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los quitosanos, amino-polisacáridos de quitosano como se definen en las reivindicaciones y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos son útiles para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de las uñas, tales como psoriasis, liquen plano, alopecia areata y dermatitis atópica. Los quitosanos y amino-polisacáridos de quitosano impregnan las estructuras de queratina y alcanzan la matriz ungueal, en la que el defecto de queratinización se produce durante enfermedades inflamatorias, disminuyendo la inflamación a ese nivel, permitiendo así el crecimiento de una uña lisa sana. Cuando se aplica crónicamente sobre la superficie de la uña, las lacas para uñas que contienen quitosano o sus derivados producen una disminución o desaparición de lesiones punteadas y de descamación, haciendo así la uña menos frágil y reduciendo el dolor.

Las lacas para uñas basadas en quitosanos y/o derivados de quitosano, tales como amino-polisacáridos de quitosano, son simples de usar y suficientemente seguras para permitir la aplicación crónica por pacientes. Además, las lacas para uñas pueden contener otros agentes activos en la inflamación de las uñas, fortaleciendo así su actividad y permitiendo una adherencia a largo plazo a la superficie de la uña, adecuadas para administración a largo plazo a la uña, evitando medicaciones oclusivas.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es el uso de quitosano, un hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptables de los mismos para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de las uñas tales como psoriasis, *liquen plano* y dermatitis atópica.

Los amino-polisacáridos de quitosano preferidos son solubles en agua y tienen un peso molecular superior a 50000 Da, preferentemente de 100000 a 500000 Da; entre ellos son particularmente preferidos los hidroxialquilquitosanos tales como hidroxipropilquitosano. Las lacas para uñas basadas en quitosano o hidroxialquilquitosano soluble en agua, en forma de disoluciones, emulsiones, coloides o suspensiones, con un contenido en quitosano o amino-polisacárido de quitosano del 0,1 al 10% en peso, más preferentemente del 0,2 al 5% en peso, lo más preferentemente del 0,3 al 2,0%, son adecuados para mejorar significativamente la distrofia ungueal en pacientes con enfermedades inflamatorias de las uñas, tales como localización en las uñas de psoriasis, disminuyendo la fragilidad, dolor y lesiones punteadas, y mejorando el aspecto cosmético de las uñas.

Las composiciones farmacéuticas se prepararán según técnicas convencionales usando excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables compatibles, y pueden contener, en combinación, otros principios activos con actividad complementaria o, en cualquier caso, útil. Ejemplos de estas composiciones preparadas según la presente invención incluyen: disoluciones, emulsiones, suspensiones, coloides para aplicación a las uñas.

Las composiciones según la presente invención pueden contener uno o más agentes activos de corticosteroides, inmunosupresores, agentes antipsoriásicos, queratolíticos, retinoides, extractos vegetales y son adecuados para tratar enfermedades inflamatorias de las uñas tales como psoriasis, dermatitis atópica y *liquen plano.* Ejemplos de corticosteroides que pueden incluirse en la composición según la presente invención incluyen 21-acetoxipregnenolona, alclometasona o su sal de dipropionato, algestona, amcinonida, beclometasona o su sal de dipropionato, betametasona y sales de la misma que incluyen, por ejemplo, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato de sodio de betametasona, fosfato y acetato de sodio de betametasona y valerato de betametasona; clobetasol o su sal de propionato, pivalato de clocortolona, hidrocortisona y sales de la misma que incluyen, por ejemplo, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona, fosfato de sodio de hidrocortisona, succinato de sodio de hidrocortisona, tebutato de hidrocortisona y valerato de hidrocortisona; acetato de cortisona, desonida, desoximetasona, dexametasona y sales de los mismos, por ejemplo, acetato y fosfato de sodio; diacetato de diflorasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluorometolona, flurandrenolida, halcinonida, medrisona, metilprednisolona y sales de las mismas, por ejemplo, acetato, succinato de sodio; furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona y sales de los mismos, por ejemplo, acetato, dietilaminoacetato, fosfato de sodio, succinato de sodio, tebutato, trimetilacetato; prednisona, triamcinolona y derivados de los mismos, por ejemplo, acetonida, benetonida, diacetato, hexacetonida.

Ejemplos de agentes inmunodepresores que pueden incluirse en la composición según la presente invención incluyen: ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus y sirolimus.

Ejemplos de agentes antipsoriásicos que pueden incluirse en la composición según la presente invención incluyen: derivados de antraceno tales como ditranol; psoralenos como trioxsaleno o metoxsaleno; análogos de la vitamina D3 como calcitriol, calcipotriol o tacalcitol; retinoides como ácido retinoico, tretinoína, isotretinoína, etretinato y acitretina, tazaroteno; ácido fumárico y ésteres del mismo, por ejemplo, monoéster metílico, diéster metílico.

Los queratolíticos son agentes exfoliantes útiles para eliminar la capa externa córnea de la piel, es decir, para promover la eliminación de células de la piel muertas del estrato córneo. Ejemplos de queratolíticos que pueden incluirse en la composición según la presente invención incluyen: ácido salicílico; peróxido de benzoílo.

Las composiciones según la presente invención se aplican sobre la superficie de la uña por cepillo, o por un aplicador de láminas, o por espray.

Las composiciones farmacéuticas y los usos de la presente invención se describirán ahora más completamente por los siguientes ejemplos. Debe, sin embargo, observarse que tales ejemplos se facilitan a modo de ilustración.

EJEMPLO 1

Se prepara una laca para uñas que tiene la siguiente composición en % en peso/peso:

1. agua purificada	21,0%
2. etanol	73,0%
3. acetato de etilo	4,0%
4. hidroxipropilquitosano (HPCH)	1,0%
5. alcohol cetoestearílico	1,0%

Preparación

La formulación se prepara usando un recipiente cerrado con un agitador. A este recipiente se añaden etanol, agua desionizada y acetato de etilo para formar una mezcla. Después se añade alcohol cetoestearílico. Finalmente se añade hidroxipropilquitosano y la mezcla resultante se agita durante 24 horas o hasta disolución. La composición obtenida tiene un aspecto claro y homogéneo incluso después de almacenamiento prolongado. Además, cuando se aplica sobre las uñas, el líquido puede formar una película mate, no pegajosa y elástica que podría adherirse fuertemente a la superficie de la uña.

EJEMPLO 2

Se prepara una laca para uñas que tiene la siguiente composición en % en peso/peso:

1. agua purificada	29,375%
2. etanol 96º	70,0%
3. budesonida	0,025%
4. hidroxipropilquitosano (HPCH)	0,5%
5. aceite de ricino hidrogenado con PEG-40	0,1%

Preparación

La formulación se prepara según los Ejemplos 1 y 3, añadiendo hidroxipropilquitosano como componente final y agitación durante 24 horas o hasta disolución.

EJEMPLO 3

Se prepara una laca para uñas que tiene la siguiente composición en % en peso/peso:

1. propilenglicol	13,0%
2. isopropanol	82,497%
3. calcitriol	0,003%
4. acetato de etilo	4,0%
5. quitosano	0,5%

Preparación

Se disuelve quitosano en propilenglicol, luego se añade calcitriol previamente disuelto en isopropanol. Entonces se añade acetato de etilo y la mezcla resultante se agita hasta disolución.

EJEMPLO 4

Se preparó una laca para uñas que tiene la siguiente composición en % en peso/peso:

1. agua purificada	29,35%
2. etanol 96º	70,00%
3. hidroxipropilquitosano (HPCH)	0,50%
4. 17-valerato de betametasona	0,05%
4. aceite de ricino hidrogenado con PEG-40	1,00%

Preparación

La formulación se preparó usando un recipiente cerrado adecuado provisto de un agitador. A este recipiente se añadieron etanol, 17-valerato de betametasona y aceite de ricino hidrogenado con PEG-40. La mezcla se agitó y luego se añadió agua. Después de una breve agitación se añadió hidroxipropilquitosano. La mezcla se agitó durante 24 horas hasta dispersión completa del hidroxipropilquitosano. La composición resultante es un líquido incoloro límpido con olor alcohólico típico.

EJEMPLO 5

Se preparó una laca para uñas que tiene la siguiente composición en % en peso/peso:

1. agua purificada	29,0%
2. etanol 96º	60,0%
3. hidroxipropilquitosano (HPCH)	0,5%
4. ciclosporina	5,0%
5. urea	5,0%
6. polietilenglicol 400	0,5%

Preparación

La formulación se preparó usando un recipiente cerrado adecuado provisto de un agitador. A este recipiente se añadieron agua, etanol y, después de breve agitación, ciclosporina. La disolución completa fue inmediata. Entonces se añadió urea y después de la disolución se añadió polietilenglicol 400. Después de 10 min de agitación se añadió hidroxipropilquitosano. La mezcla se agitó durante 8 horas hasta disolución completa del hidroxipropilquitosano. La composición resultante fue un líquido incoloro límpido incluso después de almacenamiento prolongado.

Además, el líquido pudo formar una película mate, no pegajosa y elástica que podría adherirse fuertemente a la superficie de la uña.

EJEMPLO 6

Se preparó una laca para uñas que tiene la siguiente composición en % en peso/peso:

1. agua purificada	19,45%
2. propilenglicol	10,00%
2. isopropanol	70,00%
3. quitosano	0,50%
4. dipropionato de beclometasona	0,05%

Preparación

La formulación se preparó disolviendo quitosano y dipropionato de beclometasona en propilenglicol, luego añadiendo los componentes, y agitación de la mezcla hasta disolución. El líquido resultante pudo formar una película elástica que podría adherirse fuertemente a la superficie de la piel.

EJEMPLO 7

Se preparó una laca para uñas que tiene la siguiente composición en % en peso/peso:

1. agua purificada	52,0%
2. etanol	36,5%
3. éter monometílico de dietilenglicol	0,5%
4. metilsulfonilmetano ($DMSO_2$)	5,0%
5. hidroxipropilquitosano (HPCH)	1,0%
6. extracto glicólico de *Equisetum arvense*	5,0%

Preparación

La formulación se preparó usando un recipiente cerrado apropiado provisto de un agitador. A este recipiente se añadieron etanol, agua desionizada y éter monometílico de dietilenglicol para formar una mezcla. Después, después de la disolución de la misma, se añadieron extracto glicólico de *Equisetum arvense* y metilsulfonilmetano. Finalmente se añadió hidroxipropilquitosano y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas, o hasta disolución. La composición

de laca para uñas obtenida tuvo un aspecto claro y homogéneo y un color amarillento incluso después de almacenamiento prolongado. Además, la laca pudo formar una película mate, no pegajosa y plástica que podría adherirse fuertemente a las uñas. Cuando se aplica, la laca permeable a la humedad y al aire no provocó escozor ni produjo irritación sobre la piel adyacente o el lecho periungueal.

EJEMPLO 8

Se realizó un estudio clínico controlado abierto para evaluar el perfil de eficacia y de seguridad de la laca para uñas según el Ejemplo 7 sobre pacientes con psoriasis ungueal. Los pacientes participantes fueron 20 mujeres y 10 hombres, de edades entre 18 y 75 años (media 46,5 años), afectados por psoriasis ungueal, con lesiones simétricas de ambos lados. Las alteraciones de la uña fueron manifiestas a partir de 6 meses - 2 años antes de la inclusión en el estudio con las siguientes características clínicas: presencia de lesiones punteadas = 15%; presencia de onicólisis = 9%; presencia de leuconiquia = 6%. La gravedad de la psoriasis ungueal, medida por la puntuación de NAPSI (índice de gravedad de psoriasis ungueal, según Baran R., Br J Dermatol, 2004, 150:568-569*;* Parrish y col., J Am Acad Dermatol, 2005, 53:745-476*),* estuvo entre 2 y 5. La laca para uñas según el Ejemplo 7 se aplicó una vez al día por los pacientes sobre las uñas de la mano izquierda durante 24 semanas consecutivas. Ningún otro tratamiento antipsoriásico sistémico o tópico fue tomado por los pacientes durante el periodo de tratamiento completo. Al final, la eficacia terapéutica fue juzgada por el investigador por un examen clínico a luz fría, y se comparó con las uñas de la mano derecha. Al final del tratamiento de 24 semanas, el resultado de las uñas tratadas fue juzgado como “excelente” en 18 casos, “bueno” en 5 casos y “ninguno” en 5 casos, mientras que las manos sin tratar no se modificaron en comparación con el nivel inicial. Los 2 casos restantes se perdieron en el seguimiento. La calidad de vida de los pacientes, medida por el índice de calidad de vida de dermatología (DLQI), es un simple cuestionario de calidad de vida validado por 10 simples cuestiones (Finlay & Khan: Clinical and Experimental Dermatology, 1994, 19:210-216) relacionadas con la mano tratada, también resultó mucho más mejorada al final del tratamiento en comparación con el nivel inicial (Figura 1). Durante el estudio no se produjeron acontecimientos adversos y la tolerabilidad del producto según el Ejemplo 7 fue juzgada como óptima por el 100% de los pacientes. El juicio de los pacientes fue siempre muy satisfactorio tanto por la facilidad de tratamiento como por las características organolépticas del producto.

REIVINDICACIONES

1. Quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las uñas.

2. Un hidroxialquilquitosano soluble en agua para su uso según la reivindicación 1, que es hidroxipropilquitosano.

3. Quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha enfermedad inflamatoria de las uñas está seleccionada de psoriasis ungueal y la localización en las uñas de *liquen plano,* dermatitis atópica, *alopecia areata.*

4. Quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que van a administrarse en combinación con uno o más principios activos.

5. Quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para su uso según la reivindicación 4, en el que dicho principio activo está seleccionado de corticosteroides, agentes queratolíticos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antipsoriásicos, agentes inmunosupresores, agentes antisépticos, humectantes y/o agentes de refuerzo para uñas.

6. Quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para su uso según la reivindicación 5, en el que dicho principio activo está seleccionado de betametasona, budesonida, clobetasol y sales de los mismos; ácido salicílico, ácido benzoico y sales de los mismos; extracto vegetal de *Equisetum arvense* o *Harpagophytum procumbens;* diclofenac, aspirina, ketoprofeno; calcipotriol, calcitriol; tretinoína, acitretina, tazaroteno; ciclosporina.

7. Quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que van a administrarse tópicamente.

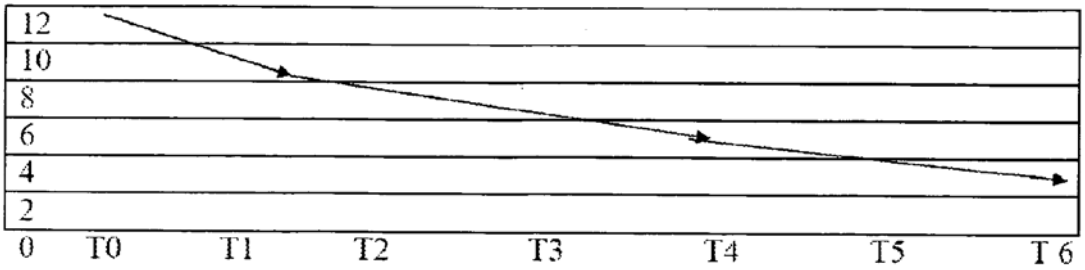
8. Quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para su uso según la reivindicación 7, que van a aplicarse a la superficie de la uña libremente o bajo medicación semi-oclusiva u oclusiva.

9. Quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para su uso según la reivindicación 7, que van a administrarse por medio de una formulación tópica.

10. Quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para su uso según la reivindicación 9, en el que dicha formulación es una laca para uñas, un espray, una crema, una pomada, un gel, una loción o una espuma.

11. Quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para su uso según la reivindicación 9, en el que dicha formulación tiene un contenido en quitosano, hidroxialquilquitosano soluble en agua y/o una sal de los mismos del 0,1 al 25% en peso, preferentemente del 0,3 al 10% en peso, más preferentemente del 0,5 al 5% en peso, con respecto al peso total de formulación.

Figura 1



Transcurso de tiempo de la calidad de vida (puntuación de DLQI) en 28 pacientes con psoriasis ungueal durante el tratamiento con la composición según el Ejemplo 7.