

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 647**

51 Int. Cl.:

A61K 31/722 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61Q 3/02 (2006.01)

A61Q 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2008 E 11172347 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2377541**

54 Título: **Uso de quitosanos para aumentar la velocidad de crecimiento de las uñas**

30 Prioridad:

14.02.2007 EP 07102335

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

03.01.2014

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 2 436 647 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 aumentar la velocidad de crecimiento de las uñas

5 La presente invención se refiere al uso de quitosano, un derivado de quitosano tal como se define en las reivindicaciones y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en combinación con uno o más principios activos tal como se definen en las reivindicaciones, para aumentar la velocidad de crecimiento de uñas sanas durante el tratamiento de una enfermedad de la uña. La divulgación se refiere además al uso de quitosanos para acortar de forma considerable los tratamientos específicos de las enfermedades de las uñas, la distrofia ungueal u otra afecciones de las uñas.

Antecedentes de la invención

10 Las uñas son apéndices de la piel hechas de un material córneo y duro que se obtiene a partir de queratocitos muertos y que se compone de queratina, una proteína rica en aminoácidos sulfatados y enlaces S-S. Las uñas crecen en una invaginación de tipo bolsa de la epidermis, inmediatamente por debajo de la cutícula sobre la superficie dorsal de los extremos distales de los dedos de la mano y de los dedos de los pies. La formación del material de la uña para el cuerpo ungueal se realiza principalmente como una extrusión a partir de la matriz ungueal, un tejido especializado que ocupa la parte inferior de la bolsa de la uña desde su extremo proximal hasta la lúnula. El componente más proximal de la matriz proporciona los queratocitos de la superficie dorsal de la uña. Normalmente, éstos proporcionan una superficie brillante. Cuando la matriz se ve alterada por una enfermedad o la superficie de la uña se ve sometida a un traumatismo, este brillo se pierde. La matriz de la región ungueal está cerca del lecho ungueal, con el que el cuerpo ungueal se adhiere fuertemente al hiponiquio. Este último es la región dorsal de la epidermis que se encuentra entre el lecho ungueal y la yema del dedo.

15 La velocidad de crecimiento del cuerpo ungueal, tal como el aumento en longitud más allá de su borde libre, depende del grado de regeneración de las células ungueales en la matriz ungueal. El material de célula que se forma allí se diferencia en unas estructuras córneas de tipo cuerpo que se presionan de forma pasiva en la dirección distal. La uña crece de forma continua durante la totalidad de la vida del organismo, disminuyendo la velocidad de crecimiento con la vejez, y en determinadas condiciones como una circulación periférica dañada, una infección de la uña, psoriasis y otras enfermedades. Los cambios en las uñas de los dedos de la mano de los ancianos se relacionan en su mayor parte con una menor capacidad de reparación de tejido y con cambios inflamatorios o degenerativos de la articulación interfalángica distal. Estas influencias se asocian con la velocidad reducida de crecimiento longitudinal de las uñas, el adelgazamiento del cuerpo ungueal y la acentuación de los surcos longitudinales.

20 Las variaciones en el espesor y en la consistencia de las uñas de los dedos del pie se producen en la vejez y son en su mayoría atribuibles a cambios en la circulación periférica.

25 Unas uñas de aspecto sano han de ser lisas, curvadas, han de estar libres de cualquier mancha, y no han de tener ninguna depresión ni surcos. Unas uñas en malas condiciones pueden ser muy perjudiciales para la imagen personal, si ésta se descuidara puede dar lugar a infecciones crónicas, que se asocian a molestias y a dolor de larga duración. Merece la pena mencionar que pueden considerarse un problema social y/o una afección profesional. Debido a que las uñas de los dedos de la mano en especial, pero también las uñas de los dedos del pie, están en un contacto constante con el entorno, están sometidos a una gran cantidad de traumatismos de menor y a veces de mayor grado.

30 El crecimiento promedio mensual en la longitud de las uñas de los dedos de la mano es de entre 1 y 3 mm, y, además de la edad, la circulación y de afecciones específicas, la dieta y el estrés fisiológico pueden tener influencia sobre este valor. Se informa de que las uñas de la mano dominante crecen más rápido. Las uñas de los dedos del pie crecen de una forma significativamente más lenta que las uñas de los dedos de la mano, por lo tanto mientras que se necesitan 6 meses para regeneración completa de la uña del pulgar, al menos se necesitan 12 meses para la regeneración completa de la uña del dedo gordo del pie, o de las otras uñas de los dedos del pie.

35 El crecimiento de las uñas juega un papel preciso en el tratamiento de la onicomycosis y de otras afecciones de la uña, debido a que la regeneración completa de una uña sana es parte del criterio principal de valoración de cada protocolo terapéutico: por lo tanto, aquellos factores que pueden aumentar la velocidad de crecimiento de las uñas pueden tener un papel decisivo en el acortamiento de los tratamientos de las afecciones de las uñas.

40 Los derivados de quitosano, tal como los hidroxialquil-quitosanos y/o carboxialquil-quitosanos, se conocen en la técnica como agentes de formación de película soluble en agua. Su uso se da a conocer por ejemplo en el documento EP1303249, que da a conocer una composición de esmalte de uñas que contiene al menos un agente antimicótico, y en el documento WO2004/112814, que da a conocer una composición de reestructuración de uña que se basa en un extracto de hierba del género Equisetum en combinación con hidroxipropil-quitosano, que se usa

como un agente de formación de película. El uso de quitosanos como agentes de formación de película se da a conocer también en el documento WO2006111426 y en el documento WO2007042682; el uso de quitosanos se da a conocer también en Wenk, Myfungar Nagellak, Haut, Viavital Verlag, Essen, Alemania, Vol. 15, n. 7, 2004, páginas 307 a 308; en el documento RU2108114; en el documento EP10679383; en Monti y col., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2005, Estados Unidos, vol. 31, n. 1, 2005, páginas 11 a 17; y en el documento WO03051376.

Se ha encontrado ahora que el crecimiento de las uñas puede acelerarse mediante la aplicación de productos que contienen quitosano o derivados de quitosano, o bien solos o bien en combinación con uno o más principios activos, sobre los cuerpos ungueales.

Descripción de la invención

10 El objeto de la presente invención se representa por el uso de quitosano, derivados de quitosano y/o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para la aceleración del crecimiento de las uñas, tal como se define en las reivindicaciones.

15 Los derivados de quitosano de acuerdo con la invención son solubles en agua y se seleccionan de hidroxialquil–quitosanos y carboxi–alquil–quitosano, tienen preferiblemente un peso molecular más alto que 50.000 Da, preferiblemente desde 100.000 hasta 500.000 Da. Entre estos, se prefieren particularmente los hidroxialquil–quitosanos, tales como hidroxipropil–quitosano y carboxialquil–quitosano. Más particularmente, se representa por el uso de quitosano, un derivado de quitosano o de una sal fisiológicamente aceptable tal como se define en las reivindicaciones, para la aceleración de el crecimiento de la uña, durante el tratamiento no solo de enfermedades de la uña, tales como onicomiosis, psoriasis ungueal, liquen plano o dermatitis atópica, pero también de distrofia ungueal y de alteraciones del crecimiento de la uña de origen diverso.

20 Las preparaciones líquidas o semisólidas de quitosano o de un derivado de quitosano, en la forma de una laca de uñas, una crema, una pomada, un gel, una loción o una espuma, con un contenido en quitosano desde un 0,1 hasta un 10 % en peso, más preferiblemente desde un 0,2 hasta un 5 % en peso, lo más preferiblemente desde un 0,3 hasta un 2 %, son adecuadas para acelerar el crecimiento de las uñas cuando se aplican con regularidad sobre la superficie de la uña.

25 Se preparan composiciones farmacéuticas de acuerdo con técnicas convencionales, usando excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables compatibles, y pueden contener, en combinación, uno o más principios activos con una actividad complementaria o, en todo caso, útil. Los agentes activos que se usan en las composiciones en combinaciones con los quitosanos de la presente invención se seleccionan de agentes antipsoriásicos, agentes inmunosupresores, agentes antimicóticos y/o agentes fortalecedores de uñas.

30 Los ejemplos de agentes antipsoriásicos incluyen: derivados de antraceno, tales como ditranol; psoralenos, como trioxsaleno o metoxsaleno; análogos de la Vitamina D3, como calcitriol, calcipotriol o tacalcitol; retinoides, como tazaroteno, acitretina o etretinato; ácido fumárico y ésteres del mismo, por ejemplo, monoéster metílico, diéster metílico. Los ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus y sirolimus. Los ejemplos de agentes antimicóticos incluyen: compuestos de 1–hidroxi–2–piridona y sus sales, por ejemplo ciclopirox, rilopirox, piroctona, ciclopirox olamina; derivados de imidazol y sus sales, por ejemplo clotrimazol, econazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, tioconazol, bifonazol, fenticonazol y oxiconazol; derivados de polieno y sus sales, por ejemplo, nistatina, natamicina y anfotericina; derivados de alilamina y sus sales, por ejemplo, naftifina y terbinafina; derivados de triazol y sus sales, por ejemplo, fluconazol, itraconazol, terconazol y voriconazol; derivados de morfolina y sus sales, por ejemplo, amorolfina y morfolinas divulgadas en el documento US–A–5.120.530; griseofulvina y compuestos relacionados, por ejemplo griseofulvina; ácido undecilénico y sus sales, en particular, las sales de cinc y de calcio del ácido undecilénico; tolnaftato y sus sales; y flucitosina y sus sales.

35 El agente antimicótico se puede seleccionar también de fuentes naturales, en particular extractos de plantas. Los ejemplos de estos extractos incluyen aceite de árbol de té (*Metaleuca altermifolia*), aceite de lavanda (*Lavandula officinalis chaix*) y extracto de hoja del árbol de neem (*Azadirachta indica*).

40 Los ejemplos de las composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención incluyen: laca de uñas, crema, pomada, gel, loción, espuma, para su aplicación a la superficie de la uña libremente o bajo medicación semi–oclusiva u oclusiva.

45 Las composiciones farmacéuticas y los usos de la presente invención se describirán a continuación más completamente mediante los siguientes ejemplos. Ha de observarse, no obstante, que tales ejemplos se proporcionan a modo de ilustración.

Ejemplo 1 (referencia)

Se prepara una disolución que tiene la siguiente composición en % p/p:

1. agua purificada 21,0 %
2. etanol 73,0 %
3. acetato de etilo 4,0 %
- 5 4. hidroxipropil–quitosano (HPCH) 1,0 %
5. alcohol cetosteárico 1,0 %

Preparación

10 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 de eso, se añade alcohol cetosteárico. Por último, se añade hidroxipropil–quitosano y la mezcla resultante se agita durante 24 horas o hasta su disolución. La composición obtenida tiene un aspecto transparente y homogéneo incluso después de un almacenamiento prolongado. Además, cuando se aplica sobre las uñas, el líquido es capaz de formar una película no pegajosa y elástica que puede adherirse fuertemente a la superficie de la uña.

Ejemplo 2 (referencia)

15 Se realizó un estudio clínico abierto y comparativo para evaluar la eficacia de la aceleración del crecimiento de las uñas y la seguridad de la disolución de acuerdo con el ejemplo 1 sobre las uñas de voluntarios sanos. El ensayo se llevó a cabo por un único centro, sometido a control dermatológico durante 4 semanas de tratamiento.

20 En particular, se aplicó el producto de estudio, una vez al día, sobre 5 uñas de la mano izquierda o derecha de acuerdo con una lista de aleatorización y siguiendo las instrucciones del investigador; el lado de aplicación del producto de estudio se asignó por el investigador a cada sujeto incluido durante la visita inicial. Las uñas de la mano opuesta se usaron como zona de control (uñas sin tratar).

Durante el ensayo se realizaron las siguientes visitas:

- inicial – T0a (antes del uso del producto)
- visita de extensión inicial – T0b (3 días después de T0a)
- 25 • visita final – T4a (después de 25 días de tratamiento)
- visita de extensión final – T4b (al final de un tratamiento de 4 semanas).

El estudio se llevó a cabo sobre 22 voluntarios sanos (1 varón y 21 hembras), cuyo consentimiento informado se había obtenido, intervalo de edad 18 a 50 (media = 43). La totalidad de los sujetos terminó el ensayo de acuerdo con las directrices del protocolo.

30 Ningún acontecimiento importante que pudiera haber interferido con los resultados de la prueba tuvo lugar durante el periodo de estudio.

El procesamiento de los datos se realizó mediante un análisis descriptivo y deductivo.

La actividad del producto se expresó en valores absolutos y en términos relativos con respecto a una zona de control sin tratar. En particular, se realizó un análisis estadístico de los datos experimentales tal como sigue:

- 35 • Comparación de los resultados de T4 de uñas tratadas y sin tratar frente a condiciones basales (prueba t de Student).
- Comparación de uñas tratadas frente a uñas sin tratar instante a instante (análisis de varianza).

40 La velocidad de crecimiento de las uñas (mm/día) se determinó para cada sujeto comparando las imágenes digitales de la uña del pulgar tanto de las manos tratadas como sin tratar, tomadas en condiciones iniciales (T0a frente a T0b) y al final del ensayo (T4a frente a T4b).

Los resultados obtenidos mostraron que el producto de estudio determinó un aumento estadísticamente significativo (prueba t de Student $p < 0,01$ frente a T0) de la velocidad de crecimiento de las uñas correspondiente a un 15 % (desde un valor medio basal de 0,071 mm/día hasta un valor medio final de 0,082).

5 No se destacó ninguna variación de la velocidad de crecimiento de las uñas para las uñas sin tratar; de hecho el valor medio obtenido en T0 y en T4 fue de 0,075 mm/día.

Además del aumento de la velocidad de crecimiento de las uñas, se midió un aumento importante de la suavidad de la uña en las uñas tratadas, significativo frente a las uñas sin tratar de control. Además, el tratamiento se toleró muy bien y no se informó de ningún efecto secundario.

Ejemplo 3

10 Se prepara una disolución que tiene la siguiente composición en % p/p:

1. agua purificada 13,0 %

2. etanol 73,0 %

3. ciclopirox 8,0 %

4. acetato de etilo 4,0 %

15 5. hidroxipropil–quitosano (HPCH) 1,0 %

6. alcohol cetosteárico 1,0 %

Preparación

20 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 de eso, se añaden alcohol cetosteárico y ciclopirox. Por último, se añade hidroxipropil–quitosano y la mezcla resultante se agita durante 24 horas o hasta su disolución.

La composición obtenida tiene un aspecto transparente y homogéneo incluso después de un almacenamiento prolongado. Además, cuando se aplica sobre las uñas, el líquido es capaz de formar una película no pegajosa y elástica que puede adherirse fuertemente a la superficie de la uña.

25 Ejemplo 4

La eficacia de la aceleración del crecimiento de las uñas de las disoluciones de acuerdo con los ejemplos 3 (denominado P–3051) y 1 (que se usó como placebo) se midió en el marco de un estudio clínico controlado en pacientes con onicomiosis debida a hongos dermatofitos.

30 El estudio fue una evaluación de ciego/doble ciego a largo plazo aleatorizada y en múltiples centros, con grupos paralelos y de tres ramas: la disolución P–3051 como en el ejemplo 3, que contiene hidroxipropil–quitosano como ingrediente y ciclopirox como agente antifúngico activo; la disolución placebo como en el ejemplo 1, que contiene hidroxipropil–quitosano como ingrediente, pero sin incluir ningún agente antifúngico activo, y una laca de uñas de referencia procedente del mercado de los Estados Unidos (Penlac®), que contiene ciclopirox al 8 % como agente antifúngico, y agua, isopropanol y resina de monoéster como otros ingredientes. La disolución de referencia se diferenció de la disolución de prueba P–3051 en no que se contenía nada de quitosano en la disolución de referencia. En conjunto, se aleatorizaron 467 pacientes en una proporción de 2:2:1 entre P–3051, el producto de referencia y el placebo. Los mismos se sometieron a un período de preparación al ensayo de 4 a 8 semanas, un tratamiento de 48 semanas y un seguimiento de 12 semanas. Entre los criterios de valoración de eficacia, se midieron la conversión en negativo del cultivo fúngico, el porcentaje de pacientes con ≥ 90 % de uña transparente, la velocidad de crecimiento de uñas sanas durante el tratamiento y el seguimiento. La velocidad de crecimiento de uñas sanas es un parámetro en el que la contribución tanto del efecto antimicótico como del efecto de aceleración del crecimiento de las uñas juega un papel específico.

45 Tal como era de esperar, el efecto de P–3051 y de los tratamientos activos de referencia sobre los hallazgos micológicos fue similar, con alrededor de un 90 % de conversión en negativo del cultivo fúngico al final del tratamiento. La velocidad de conversión en negativo del cultivo micológico fue significativamente más baja (70 %) en la rama de placebo, y este resultado fue también el esperado.

Los resultados en términos de la velocidad de crecimiento de las uñas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Velocidad de crecimiento de uñas sanas durante el tratamiento con P-3051, una laca de uñas que contiene un 8 % de ciclopirox y un 1 % de hidroxipropil–quitosano; placebo, una laca de uñas que contiene un 1 % de hidroxipropil–quitosano; referencia Penlac, una laca de uñas que contiene un 8 % de ciclopirox.

Crecimiento de uñas sanas	Placebo (n=94)	P-3051 (n=175)	Penlac (n=185)
Semana 24			
Media ± DE (N)	4,89 ± 16,21 (88)	6,29 ± 17,19 (167)	4,73 ± 16,91 (177)
Semana 36			
Media ± DE (N)	6,56 ± 18,25 (77)	9,17 ± 18,01 (162)	5,93 ± 19,51 (170)
Semana 48			
Media ± DE (N)	7,3 ± 20,83 (74)	11,6 ± 21,84 (157)	8,28 ± 19,4 (156)

5

La referencia comercial, que contiene un 8 % de ciclopirox, pero no quitosano, presentó un aumento continuo de crecimiento de uñas sanas, en las semanas 24, 36 y 48 de tratamiento. El placebo, que contiene hidroxipropil–quitosano, pero no el agente antifúngico activo, mostró también un aumento continuo de crecimiento de uñas sanas, similar al de la referencia comercial. Tal como puede apreciarse, P-3051, que contiene tanto quitosano como un 8 % de ciclopirox (el agente antifúngico activo), fue definitivamente más activo que la referencia comercial Penlac®, en la velocidad de crecimiento de las uñas sanas.

10

Se concluye que la presencia de quitosano, que tiene un efecto directo sobre la velocidad de crecimiento de las uñas, en la composición de P-3051, hecha de acuerdo con el ejemplo 3, mejoró el efecto del agente antimicótico en términos de crecimiento de uñas sanas.

15 **Ejemplo 5** (referencia)

Se prepara una formulación que tiene la siguiente composición en % p/p:

1. agua purificada 29,375 %
2. etanol 96° 70,0 %
3. budesonida 0,025 %
4. hidroxipropil–quitosano (HPCH) 0,5 %
5. Peg-40 aceite de ricino hidrogenado 0,1 %

20

Preparación

La formulación se prepara de acuerdo con los ejemplos 1 y 3, añadiendo hidroxipropil–quitosano como el ingrediente final y agitando durante 24 horas o hasta su disolución.

25 **Ejemplo 6**

Se prepara una formulación que tiene la siguiente composición en % p/p:

1. propilen–glicol 13,0 %
2. isopropanol 82,497 %
3. calcitriol 0,003 %

4. acetato de etilo 4,0 %

5. quitosano 0,5 %

Preparación

5 El quitosano se disuelve en propilen-glicol, se añade a continuación calcitriol previamente disuelto en isopropanol. A continuación se añade acetato de etilo y la mezcla resultante se agita hasta su disolución.

Ejemplo 7 (referencia)

10 Se realizó un estudio clínico abierto y comparativo para evaluar la eficacia de la aceleración del crecimiento de las uñas de la disolución de acuerdo con el ejemplo 3 sobre las uñas de 24 voluntarios varones sanos, con edades comprendidas entre los 21 y los 40 años (media 31,8 ± DE 4,6 años) que dieron su consentimiento informado. En este experimento, la eficacia de la aceleración del crecimiento de las uñas de la disolución de acuerdo con el ejemplo 3 se comparó con la de una laca de uñas comercial (Loceril-Francia) como referencia, que contiene los siguientes ingredientes: un 5,574 % de amorolfina HCl, copolímero de ácido metacrílico, triacetina, acetato de butilo, acetato de etilo, etanol. La prueba y los productos de referencia se autoaplicaron de forma aleatoria a la totalidad de las uñas de los dedos de la mano de una de las manos durante un periodo de 28 días. El producto de prueba se aplicó una vez al día con un pincel; la referencia comercial se aplicó dos veces a la semana de acuerdo con el etiquetado autorizado, usando una espátula. Ambos productos de prueba y de referencia se aplicaron en la tarde-noche. Antes de cada aplicación de prueba se indicó a los sujetos que se lavaran las manos con agua y jabón y que se secaran con precisión; antes de cada aplicación de referencia los sujetos tuvieron que retirar la capa anterior de producto con un hisopo de alcohol isopropílico.

20 La actividad acelerada del crecimiento de las uñas se evaluó con el mismo sincronismo y con el mismo procedimiento de acuerdo con el ejemplo 2.

Los resultados obtenidos mostraron que la disolución de prueba de acuerdo con el ejemplo 3 determinó un aumento estadísticamente significativo (prueba t de Student $p < 0,01$ frente a T0) de la velocidad de crecimiento de las uñas correspondiente a un 34 % (desde un valor medio basal de 0,094 mm/día hasta un valor medio final de 0,126).

25 Por el contrario, el crecimiento de las uñas a las que se aplicó la laca de uñas de referencia no mostró diferencias significativas entre la parte inicial (0,104 mm/día) y la parte final del experimento (0,117 mm/día, no significativo).

Ejemplo 8 (referencia)

Se prepara una formulación que tiene la siguiente composición en % p/p:

- 30
1. propilen-glicol 13,0 %
 2. isopropanol 82,5 %
 3. acetato de etilo 4,0 %
 4. quitosano 0,5 %

Preparación

35 El quitosano se disuelve en propilen-glicol, a continuación se añaden isopropanol y acetato de etilo y la mezcla resultante se agita hasta su disolución.

Ejemplo 9 (referencia)

40 Se realizó un estudio clínico abierto y comparativo para evaluar la eficacia de la aceleración del crecimiento de las uñas de la disolución de acuerdo con el ejemplo 8 sobre las uñas de 6 voluntarios varones sanos, con edades comprendidas entre los 22 y los 40 años (media 32,2 ± DE 7,9 años) que dieron su consentimiento informado. En este experimento, la eficacia de la aceleración del crecimiento de las uñas de la disolución de acuerdo con el ejemplo 8 se autoaplicó de forma aleatoria en la tarde-noche, antes de ir a la cama, a la totalidad de las uñas de los dedos de una mano durante un periodo de 28 días. Antes de cada aplicación de prueba, se indicó a los sujetos que se lavaran las manos con agua y jabón y que se secaran con precisión.

La actividad acelerada del crecimiento de las uñas se evaluó con el mismo sincronismo y con el mismo

procedimiento de acuerdo con el ejemplo 2. Las uñas sin tratar de los dedos de la mano sirvieron como uñas de referencia.

5 Los resultados obtenidos se resumen en la figura 1. La disolución de prueba de acuerdo con el ejemplo 8 determinó un aumento estadísticamente significativo (prueba t de Student $p < 0,01$ frente a T0) de la velocidad de crecimiento de las uñas en alrededor de un 48 % (desde un valor medio basal de 0,083 mm/día hasta un valor medio final de 0,123).

Por el contrario, el crecimiento de la uñas de referencia sin tratar no mostró diferencias significativas entre la parte inicial (0,087 mm/día) y la parte final del experimento (0,081 mm/día).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación tópica que comprende quitosano, un derivado de amino-polisacárido de quitosano soluble en agua que se selecciona de hidroxialquil-quitosano y carboxialquil-quitosano, y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más principios activos seleccionados de agentes antipsoriásicos, agentes inmunosupresores, agentes antimicóticos y/o agentes fortalecedores de uñas, para su uso en la aceleración de la velocidad de crecimiento de uñas sanas durante el tratamiento de una enfermedad de la uña.
2. Una formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicho derivado de amino-polisacárido de quitosano soluble en agua tiene un peso molecular más alto que 50.000 Da.
- 10 3. Una formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada por que** dicho derivado de amino-polisacárido de quitosano soluble en agua tiene un peso molecular desde 100.000 hasta 500.000 Da.
4. Una formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicho hidroxialquil-quitosano es hidroxipropil-quitosano.
- 15 5. Una formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicha enfermedad de la uña se selecciona de infección de la uña, psoriasis ungueal, liquen plano de la uña, dermatitis atópica de la uña, distrofia ungueal, avulsión de la uña.
6. Una formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicha formulación es una laca de uñas, un pulverizador, una crema, una pomada, un gel, una loción o una espuma.
- 20 7. Una formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicha formulación tiene un contenido en quitosano, amino-polisacárido de quitosano y/o una sal del mismo, desde un 0,1 hasta un 10 % en peso con respecto al peso total de la formulación.
8. Una formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada por que** dicha formulación tiene un contenido en quitosano, amino-polisacárido de quitosano y/o una sal del mismo, desde un 0,2 hasta un 5 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.
- 25 9. Una formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada por que** dicha formulación tiene un contenido en quitosano, amino-polisacárido de quitosano y/o una sal del mismo, desde un 0,3 hasta un 2 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

Figura 1

