



Organización y Digitalización CSA (11-11-2001) *not* *BCF*

RS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-93298

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

USO DE QUITOSANOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS UNGUELLAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

POLICHEM S.A.

DOMICILIO

LUXEMBURGO, LUXEMBURGO

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-093298- -00000-0000

Fecha: 2009-09-02 16:59:40
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 58

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: POLICHEM S.A.

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Luxemburgo.

Dirección: 50 Val Fleuri,
L-1526 Luxemburgo,
Luxemburgo

Domicilio: Luxemburgo,
Luxemburgo

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Federico MAILLAND

Via San Marco 24,
I-20121 Milan,
Italia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/051479

Fecha: 07 de febrero de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/098871 A2

Fecha: 21 de agosto de 2008

6

Título (54)

USO DE QUITOSANOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS UNGUELAS (folio 61)

7

Clasificación Internacional (51)

61K 031/722

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

14 de febrero de 2007

07102338.6

9

Comprobante de pago No.: 09-61-515

Comprobante de pago No.: 09-62,613

Fecha: 19 de agosto de 2009

Fecha: 24 de agosto de 2009

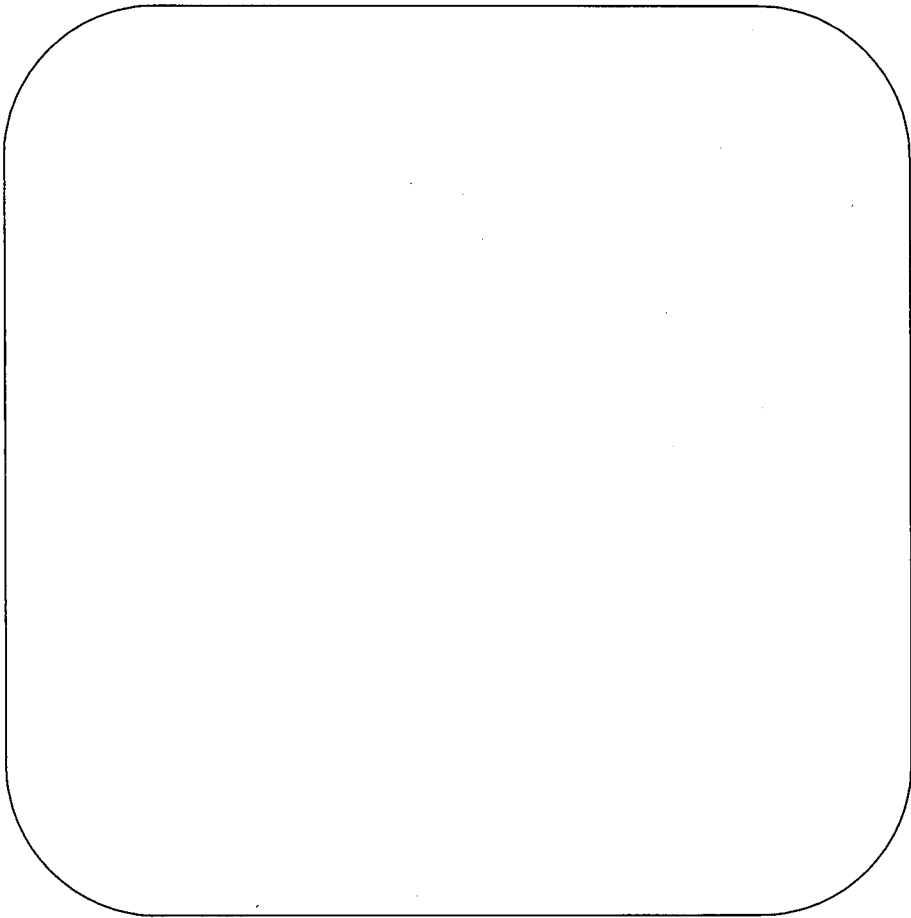
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por una (1) reivindicación adicional después de la decimoquinta reivindicación por \$25.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/098871 A2

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

Páginas 14 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

POLICHEM S.A.

domiciliado (s) en/of

50 Val Fleuri

1526 Luxembourg

Luxembourg

76622
6614

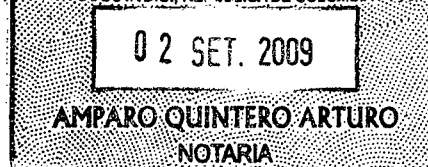
herely ratify the patent application No. 08077415 filed by Emilio Ferrero on July 25, 2008

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, consumer, oppositions or observations, administrative, administrative contentious and judicial, infringement, granting



nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 28th July 2008

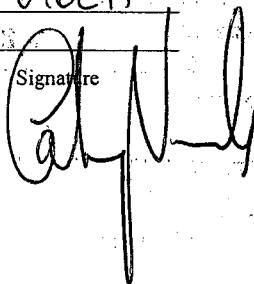
en/in

por/by DOTT. CALOGERO VIOLA

Attorney

Firma

Signature



No. 4501 (four thousand five hundred and one) -----

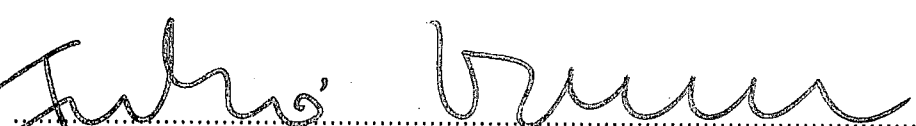
Chiasso, Republic and State of Ticino, Switzerland, 4th (four) August 2008 (two thousand and eight) -----

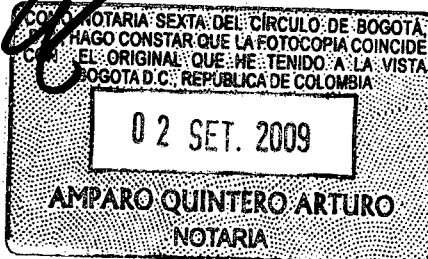
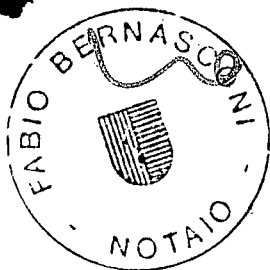
I, the undersigned Fabio Bernasconi, Notary Public in Chiasso, do hereby certify the authenticity of the signature of -----

CALOGERO VIOLA, Italian citizen, born in Milano (Italy) on the 14th (fourteen) April 1950 (one thousand nine hundred and fifty), resident in Como (Italy) -----

personally known to me. -----

In witness whereof I have hereunto set my hand and official seal. -----


Fabio Bernasconi, Notary Public in Chiasso, Republic and State of Ticino, Switzerland



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Stato: Repubblica e Cantone Ticino (Svizzera)
il presente atto pubblico

2. è stato firmato da Fabio Bernasconi

3. operante in qualità di notaio

4. è munito del sigillo/bollo di notaio

Attestato - 5 AGO. 2008

5. in Bellinzona

6. il

7. da Cancelleria dello Stato

8. col numero 19394

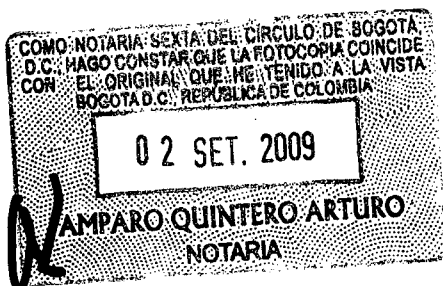
9. Sigillo/bollo

10. firma:



REZZONICO MICHELA
Segretaria

Tassa Fr. 30.-



TRADUCCION OFICIAL NO. 1021/2008-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACION Y PODER OTORGADO POR **POLICHEM S.A.** SOCIEDAD DOMICILIADA EN 50 VAL FLEURI, 1526 LUXEMBURGO, LUXEMBURGO, POR EL CUAL SE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NO. 08077415 RADICADA POR EMILIO FERRERO EL 25 DE JULIO DE 2008, Y POR EL PRESENTE NOMBRA A LOS DOCTORES **EMILIO FERRERO, GONZALO PEDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y DANIEL PEÑA**, COMO APODERADOS DE LA SOCIEDAD.

DADO Y FIRMADO EL 28 DE JULIO DE 2008

FIRMADO: DOCTOR CALOGERO VIOLA, ABOGADO

NO. 4501

CHIASO, REPUBLICA Y ESTADO DE TICINO, SUIZA, 4 DE AGOSTO DE 2008
EL SUSCRITO **FABIO BERNASCONI**, NOTARIO PUBLICO EN CHIASO, POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO LA AUTENTICIDAD DE LA FIRMA DE **CALOGERO VIOLA**, CIUDADANO ITALIANO, NACIDO EN MILANO, ITALIA, EL 14 DE ABRIL DE 1950, RESIDENTE EN COMO, ITALIA. A QUIEN CONOZCO PERSONALMENTE.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR PONGO MI FIRMA Y EL SELLO OFICIAL.

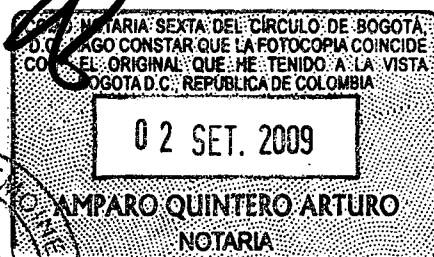
FIRMADO: **FABIO BERNASCONI**, NOTARIO PUBLICO DE CHIASO, REPUBLICA Y ESTADO DE TICINO, SUIZA.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE LA APOSTILLA DONDE LEGALIZAN LA FIRMA DEL NOTARIO FABIO BERNASCONI, BAJO EL NO. 19394 DEL 5 DE AGOSTO DE 2008.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2474-04 de la apostilla que aparece en el documento de representación y poder otorgado por POLICHEM S.A., domiciliado en 50 Val Fleuri, 1526 Luxemburgo, a Emilio Ferrero, Gonzalo Perdomo, Luz Clemencia de Páez y Daniel Peña, domiciliados en la Cra 4 No. 72-36, Bogotá, Colombia; realizada por SANDRA MÓNICA BARRIGA BALMA, Abogada y Traductora Oficial de Confianza de las Embajadas de Italia y Suiza en Colombia, nombrada para el cargo mediante Resolución Min-Justicia N° 735 del 20 de Septiembre de 2001.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05 DE OCTUBRE DE 1961)

1. ESTADO: REPÚBLICA Y CANTÓN DE TICINO (SUIZA)

EL PRESENTE ACTO PÚBLICO,

2. FUE SUSCRITO POR FABIO BERNASCONI

3. ACTUANDO EN CALIDAD DE NOTARIO

4. ESTÁ MARCADO CON LA ESTAMPILLA/SELLO DE NOTARIO

CERTIFICADO

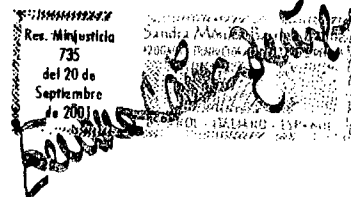
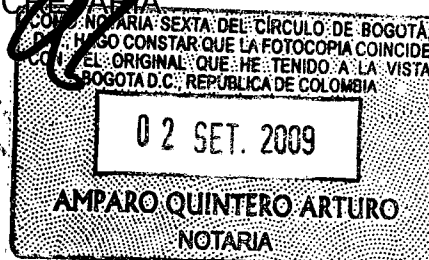
5. EN BELLINZONA, 6. EL 5 DE AGOSTO DE 2008

7. POR LA CHANCILLERÍA DEL ESTADO

8. BAJO EL NÚMERO 19394

9. ESTAMPILLA/SELLO DE LA CHANCILLERÍA DEL ESTADO – CANTON DE TICINO

10. FIRMADO POR REZZONICO MICHELA – SECRETARIA



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2008 NOV 24 A 11:25

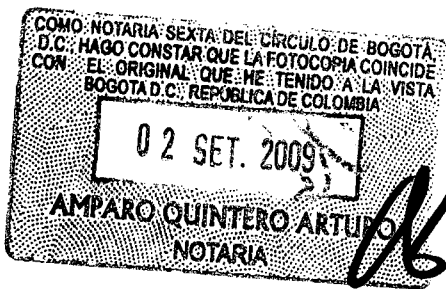
128851

mg
JEFE DE LEGALIZACIONES
, BOGOTÁ D.C.

Sandra Benavides
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

314

leído 11/9/2524



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 August 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/098871 A2

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/051479

(22) International Filing Date: 7 February 2008 (07.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07102338.6 14 February 2007 (14.02.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
POLICHEM S.A. [LU/LU]; 50 Val Fleuri, L-1526
Luxembourg (LU).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MAILLAND, Federico [IT/IT]; Via San Marco 24, I-20121 Milan (IT).

(74) Agents: PISTOLESI, Roberto et al.; Dragotti & Associati SRL, Via Turati 32, I-20121 Milano (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: USE OF CHITOSANS FOR THE TREATMENT OF NAIL INFLAMMATORY DISEASES

(57) Abstract: Chitosan-based nail formulations are useful to treat nail inflammatory diseases like psoriasis, atopic dermatitis and lichen planus. The chitosan is normally in the form of an amino-polysaccharide derivative, preferably water soluble, such as hydroxypropyl chitosan. The formulation may be a nail lacquer, a spray, a cream, an ointment, a gel, a lotion or a foam and may have a content in chitosan, chitosan derivative or a salt thereof from 0.1 to 25 wt.% with respect to the total weight of the formulation.



WO 2008/098871 A2

TITLE

USE OF CHITOSANS FOR THE TREATMENT OF NAIL INFLAMMATORY DISEASES

DESCRIPTION

The present invention relates to use of chitosan, a chitosan derivative or a physiologically acceptable salt thereof, for the preparation of a medicament, or a medical device, or a sanitary product, or a cosmetic, in form of a nail lacquer, useful for the topical treatment of inflammatory diseases of the nails, such as psoriasis, lichen planus and atopic dermatitis.

Psoriasis is a genetically predetermined hyperproliferative skin disease, characterized by increased cell proliferation, glycogen accumulation and incomplete differentiation in the cells of the epidermis. Nail involvement in psoriasis is common and has been reported in between 50% and 56% of cases. It is estimated that over a lifetime between 80% and 90% of psoriatic patients will suffer nail localization of psoriasis (de Berker, Baran & Dawber: *the nail in dermatological disease. In: Baran & Dawber's: Diseases of the nails and their management. Baran et al Eds, 3rd ed. Blackwell Science, 2001*). Overall, 58% of patients with nail psoriasis consider that this condition interferes with their job and 52% describe pain as a symptom. Nail psoriasis is affecting adults and children. In children, nail involvement has been found to range between 7% and 39% according to the different

authors. In children with juvenile psoriatic arthritis, 80% of children developed pitting, a nail manifestation of psoriasis.

Severe nail involvement may not imply severe psoriasis of the skin and the type of the nail change is not associated with any particular distribution of the skin lesions. The clinical signs of psoriasis can be correlated with the site of involvement of the epidermal structures of the nail. The main psoriatic features in the nails are, in order of frequency:

- 1) pitting: pits are punctate depressions, usually small and shallow, that can vary in size, depth and shape. They originate from focal psoriasis of the proximal matrix (the region where the nail is formed). Most pits are superficial, and when extensive they can produce gross abnormalities in colour and texture, and can render the nail fragile. Histologically, pits represent a defect in superficial layers of the nail plate and when the psoriasis becomes more marked, a pit may enlarge and produce a hole in the nail plate.
- 2) discoloration of the nail: typical pictures are leuconychia (white nail appearance), when the nail matrix is involved, or salmon colour when the nail bed is involved. Psoriasis in the nail bed produces oval, salmon coloured, oily spots of various size.
- 3) onycholysis: this is a detachment of the nail plate from the nail bed. This occurs mainly when oily spots affect the hyponychium (the part under the nail plate) medially or laterally. Onycholytic nail has a yellowish colour, due to a combination of air

and the accumulation of squames under the nail interface.

- 4) subungual hyperkeratosis: this is a thickening of the tissues under the nail plate. It is manifested as accumulated squames, and is an expression of the alteration of the keratin composition in nail bed psoriasis.
- 5) nail plate abnormalities: they include serial transverse depression, especially on the thumbs where they mimic washboard nails. Other common abnormalities are longitudinal ridges of the nail with bumps that resemble drops of melted wax.
- 6) splinter haemorrhages: they occur in fingernails of 42% of psoriatic patients with nail disease and in 6% of their toenails. The sign reflects the orientation of the capillary vessels in the nail bed and the proliferation and fragility of these capillaries in active psoriasis.

There may be psoriatic scaling of the proximal nail fold with soft tissue swelling or chronic paronychia. The changes observed in the nail plate depend on the location and duration of the disease process. The lesions may reflect transient matrix dysfunction and be limited in extent, such as pits and transverse furrows. Alternatively, they may represent persistent disease and result in sustained nail abnormalities, such as loss or thickening of the nail plate. Besides the aesthetic appearance, the psoriatic nails are fragile and painful, and patients are prevented from their daily life activities.

13

The treatment of the nail psoriasis includes systemic and/or topical therapies. Systemic therapies include potent corticosteroids, Vitamin D analogues, retinoids or immunosuppressive agents, and are generally avoided due to their potential toxicity, unless the patient presents a very severe, generalized psoriasis.

Topical therapies are mainly for application to the base of the nail. At this site, they may treat psoriasis of the nail fold and penetrate through the underlying matrix to a limited extent. Some of the transverse ridging in the psoriatic nails is associated with inflammation of the proximal nail fold. If this is reduced, the matrix function returns towards normal and nail ridging diminishes. If onycholysis is present, the nail plate must be trimmed back to the point of separation.

Topical products used in psoriasis are the following:

1. corticosteroids: fluocinolone acetonide, triamcinolone acetonide, bethametasone salts, clobetasol propionate, are known in the art. All of them are applied under occlusive medication, and side effects such as distal phalangeal dystrophy have been reported (*Deffer & Goette Archives of dermatology, 1987, 123:571-572. Requena et al. Archives of dermatology, 1990, 126:1013-1014*).
2. calcipotriol: according to some literature reports (*Kokely et al., 1994, J. Dermatol. Treatment, 5:149-150*) topical calcipotriol may be useful as treatment of nail psoriasis. The limit of this therapy is represented by need of occlusive medication, which is bothersome for the patients, and risk of severe

14

systemic side effects, due to the impairment of renal function and calcium metabolism, thus this drug is not recommended e.g. in children.

3. cyclosporin: topical cyclosporin was used in a single subject, applying a 10% oily preparation under occlusive medication for several months, with clinical benefit (*Tosti A., Dermatologica, 1990, 180:110*).

4. retinoids: topical use under occlusive medication of a tazarotene cream gave clinical benefit (*Bianchi et al. Br J Dermatol. 2003, 149:207-9*).

All topical treatments of nail psoriasis in the art are characterized by the need of occlusive medication, which is bothersome for the patient, impairs their quality of life and may be applied in practice only in the night hours. Thus, there is a strong unsatisfied need for new effective therapeutic agents, simple to use and safe enough to allow chronic use by patients.

Lichen planus is also an inflammatory disease of the skin, with evidence of a genetic susceptibility, probably due to an immune imbalance, often associated with systemic involvement (*de Berker, Baran & Dawber: the nail in dermatological disease. In: Baran & Dawber's: Diseases of the nails and their management. Baran et al Eds, 3rd ed. Blackwell Science, 2001*).

Lichen planus may involve the nail plate by appearing in the following clinical subtypes:

- 1) typical lichen planus
- 2) twenty nail dystrophy
- 3) idiopathic atrophy of the nails

15

When a nail fold disease is present, this indicates that the proximal nail matrix is involved and nail plate changes are likely to occur soon afterwards. The nail gradually reflects the disease process with a longitudinal red line indicating a thinning nail plate, evolving to distal splitting, where it is most fragile. The next stage is complete split. Ulceration, hemorrhagic erosions and scarring may appear. Pitting is also a manifestation of *lichen planus* of the proximal nail matrix. Lichen planus seldom involves exclusively the nail bed and features of nail bed disease include hyperkeratosis and onycholysis.

The prognosis depends on the degree of matrix involvement and scarring. Complete involvement of nail matrix and nail bed will produce a total loss of the nail plate and permanent atrophy with scarring. Treatment is symptomatic, including oral corticosteroids, retinoids and azathioprine. Severe non-scarring types may be helped by topical treatment with potent corticosteroids.

Of course, nail inflammatory diseases are chronic conditions, that do not respond definitely to a therapeutic treatment. Thus, as for skin, the ideal treatment is lifelong and is put in practice as two or more therapeutic cycles per year for the patient's life.

Chitosan derivatives are amino-polysaccharides, derived from the chitin extracted from the exoskeleton of the crustaceans, known in the art for their use in different preparations for skin. KR20020084672 discloses chitosan as an ingredient of microspheres,

16

useful as a carrier for separation of proteins or peptides; KR20020048534 reports chitosan as an ingredient of a pack composition for skin massage, including paraffin wax as an effective component; JP2005306746 is teaching the use of chitosan to obtain a wrinkle therapeutic agent as an ingredient of gel-like or spongy preparations of botulinus toxin. WO2005055924 reports chitosan derivatives as ingredients of hydrogels useful for cavity-filling wound dressings. JP2004231604 teaches compositions of chitosans having a high deacetylation degree, as an ingredient of a carrier sheet with a porous spongy texture. WO03042251 discloses compositions comprising chitosan in the form of a network of nano-sized fibres. WO02057983 discloses a multi-layered, air gap sheet of chitosan with a regular lamellar structure which retains drugs for a prolonged period of time; JP11060605 teaches an amphiphilic chitosan derivative which can be used as dispersion stabilizer or emulsifier in a drug for application to skin. US2004043963 discloses chitosan conjugated linoleic acid and a chitosan conjugated Vitamin A for the preparation of compositions for treatment of inflammatory skin diseases, including atopic dermatitis, eczema and psoriasis. Moreover, EP1303249 reports the use of water soluble chitosan derivatives as film forming ingredients of nail lacquers, including antimycotic agents for the treatment of nail fungal infections, whereas WO2004/112814 discloses a nail restructuring composition based on one herb extract from the genus Equisetum in combination with

hydroxypropylchitosan, which is used as a film forming agent. The use of chitosans as film forming agents is also disclosed in WO2006111426 and in WO2007042682.

WO03051376 discloses the use of chitosan oligomers having a molecular weight of less than 10000 Da for preventing or reducing inflammation or hypersensitivity.

None of the references known in the art reports any activity of chitosans or chitosan amino-polysaccharides in nail inflammatory diseases, chitosans having being used until now as carriers of actives in various diseases or as a film forming agent in mycotic infections.

It has now surprisingly been found that chitosans, chitosan amino-polysaccharides and/or physiologically acceptable salts thereof, are useful for the topical treatment of inflammatory diseases of the nails, such as psoriasis, lichen planus, alopecia areata and atopic dermatitis. Chitosans and chitosan amino-polysaccharides permeate the keratin structures and reach the nail matrix, where the defect of keratinisation occurs during inflammatory diseases, by decreasing inflammation at that level, thus by allowing the growth of a healthy, smooth nail. When chronically applied onto the nail surface, nail lacquers containing chitosan or its derivatives result in a decrease or disappearance of pitting and of desquamation, thus rendering the nail less fragile and reducing pain.

Nail lacquers based on chitosan and/or chitosan derivatives, such as chitosan amino-polysaccharides, are simple to use and safe enough to allow chronic

18

application by patients. Moreover, the nail lacquers may contain other agents active on nail inflammation, thus strengthening their activity and allowing a long lasting adherence to the nail surface, suitable for long lasting release to the nail, avoiding occlusive medications.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The object of the present invention is the use of chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof, for the topical treatment of inflammatory diseases of the nails, such as psoriasis, *lichen planus* and atopic dermatitis.

The preferred chitosan amino-polysaccharides are water soluble and have a molecular weight higher than 50000 Da, preferably of from 100000 to 500000 Da; among them hydroxyalkyl chitosans, such as hydroxypropyl chitosan, and carboxyalkyl chitosans are particularly preferred.

Nail lacquers based on chitosan or chitosan amino-polysaccharides, in the form of solutions, emulsions, colloids, or suspensions, with a content in chitosan or chitosan amino-polysaccharide from 0.1 to 10 wt.%, more preferably from 0.2 to 5 wt.%, most preferably from 0.3 to 2.0%, are suitable to significantly improve the nail dystrophy in patients with inflammatory diseases of the nails, such as nail localization of psoriasis, by decreasing fragility, pain and pitting, and improving the cosmetic appearance of the nails.

Pharmaceutical compositions will be prepared according to conventional techniques, using compatible excipients

19

and pharmaceutically acceptable carriers, and may contain, in combination, other active principles with complementary or, in any case, useful activity. Examples of these compositions prepared according to the present invention include: solutions, emulsions, suspensions, colloids, for application to nails.

The compositions according to the present invention may contain one or more active agents from corticosteroids, immununo-suppressants, antipsoriatic agents, keratolytics, retinoids, plant extracts, and are suitable to treat nail inflammatory diseases, such as psoriasis, atopic dermatitis, and *lichen planus*.

Examples of corticosteroids which may be included in the composition in accordance with the present invention include 21-acetoxypregnenolone, alclometasone or its dipropionate salt, algestone, amcinonide, beclomethasone or its dipropionate salt, betamethasone and salts thereof, including, for example, betamethasone benzoate, betamethasone dipropionate, betamethasone sodium phosphate, betamethasone sodium phosphate and acetate, and betamethasone valerate; clobetasol or its propionate salt, clocortolone pivalate, hydrocortisone and salts thereof, including, for example, hydrocortisone acetate, hydrocortisone butyrate, hydrocortisone cypionate, hydrocortisone phosphate, hydrocortisone sodium phosphate, hydrocortisone sodium succinate, hydrocortisone tebutate and hydrocortisone valerate; cortisone acetate, desonide, desoximetasone, dexamethasone and salts thereof, for example, acetate and sodium phosphate; diflorasone diacetate, fludrocortisone

acetate, flunisolide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, fluorometholone, flurandrenolide, halcinonide, medrysone, methylprednisolone and salts thereof, e.g. acetate, sodium succinate; mometasone furoate, paramethasone acetate, prednisolone and salts thereof, e.g., acetate, diethylaminoacetate, sodium phosphate, sodium succinate, tebutate, trimethylacetate; prednisone, triamcinolone and derivatives thereof, e.g. acetonide, benetonide, diacetate, hexacetonide.

Examples of immunosuppressant agents which may be included in the composition in accordance with the present invention include: cyclosporin, tacrolimus, pimecrolimus and sirolimus.

Examples of antipsoriatic agents which may be included in the composition in accordance with the present invention include: anthracene derivatives, such as dithranol; psoralens, like trioxsalen or methoxsalen; Vitamin D3 analogues, like calcitriol, calcipotriol or tacalcitol; retinoids, like retinoic acid, tretinoin, isotretinoin, etretinate and acitretin, tazarotene; fumaric acid and esters thereof, e.g. monomethyl ester, dimethyl ester.

Keratolytics are peeling agents, useful to remove the horny outer layer of the skin, i.e. to promote the removal of dead skin cells from the *stratum corneum*. Examples of keratolytics which may be included in the composition in accordance with the present invention include: salicylic acid; benzoyl peroxide.

The compositions according to the present invention are applied onto the nail surface by brush, or by a plate applicator, or by spray.

The pharmaceutical compositions and the uses of the present invention will now be more fully described by the following examples. It should, however, be noted that such examples are given by way of illustration and not of limitation.

EXAMPLE 1

A nail lacquer having the following composition wt./wt.% is prepared:

1. purified water	21.0%
2. ethanol	73.0%
3. ethyl acetate	4.0%
4. hydroxypropyl chitosan (HPCH)	1.0%
5. cetostearyl alcohol	1.0%

Preparation

The formulation is prepared by using a closed vessel with a stirrer. To this vessel are added ethanol, deionized water and ethyl acetate to form a mixture. Thereafter, cetostearyl alcohol is added. Finally, hydroxypropyl chitosan is added and the resulting mixture is stirred for 24 hours or until dissolution. The obtained composition has a clear and homogenous appearance even after prolonged storage. Moreover, when applied on the nails, the liquid is able to form a matte, non-sticky and elastic film which could strongly adhere to the nail surface.

22

EXAMPLE 2

A nail lacquer having the following composition wt./wt.% is prepared:

- | | |
|-----------------------------------|---------|
| 1. purified water | 29.375% |
| 2. ethanol 96° | 70.0% |
| 3. budesonide | 0.025% |
| 4. hydroxypropyl chitosan (HPCH) | 0.5% |
| 5. Peg-40 Hydrogenated castor oil | 0.1% |

Preparation

The formulation is prepared as per the Examples 1 and 3, by adding hydroxypropyl chitosan as the final ingredient and stirring for 24 hours or until dissolution.

EXAMPLE 3

A nail lacquer having the following composition wt./wt.% is prepared:

- | | |
|---------------------|---------|
| 1. propylene glycol | 13.0% |
| 2. isopropanol | 82.497% |
| 3. calcitriol | 0.003% |
| 4. ethyl acetate | 4.0% |
| 5. chitosan | 0.5% |

Preparation

Chitosan is dissolved in propylene glycol, then calcitriol previously dissolved in isopropanol is added. Then ethyl acetate is added and the resulting mixture is stirred until dissolution.

EXAMPLE 4

23

A nail lacquer having the following composition wt./wt.% was prepared:

1. purified water	29.35%
2. ethanol 96°	70.00%
3. hydroxypropyl chitosan (HPCH)	0.50%
4. betamethasone -17-valerate	0.05%
4. PEG-40 hydrogenated castor oil	1.00%

Preparation

The formulation was prepared by using a suitable closed vessel provided with a stirrer. To this vessel were added ethanol, betamethasone -17-valerate and PEG-40 hydrogenated castor oil. The mixture was stirred and then water was added. After short stirring hydroxypropyl chitosan was added. The mixture was stirred for 24 hours until complete dispersion of hydroxypropyl chitosan. The resulting composition is limpid, colourless liquid, with typical alcoholic odour.

EXAMPLE 5

A nail lacquer having the following composition wt./wt.% was prepared:

1. purified water	29.0%
2. ethanol 96	60.0%
3. hydroxypropyl chitosan (HPCH)	0.5%
4. cyclosporine	5.0%
5. urea	5.0%
6. Polyethylenlycol 400	0.5%

Preparation

The formulation was prepared by using a suitable closed vessel provided with a stirrer. To this vessel were added water, ethanol, and after short stirring cyclosporine. The complete dissolution was immediate. Then urea was added, and, after dissolution, Polyethylenglycol 400 was added. After 10 min stirring hydroxypropyl chitosan was added. The mixture was stirred for 8 hours until complete dissolution of hydroxypropyl chitosan. The resulting composition was a limpid, colourless liquid, even after prolonged storage.

Moreover, the liquid was able to form a matte, non-sticky and elastic film which could strongly adhere to the nail surface.

EXAMPLE 6

A nail lacquer having the following composition wt./wt.% was prepared:

1. purified water	19.45%
2. propylene glycol	10.00%
2. isopropanol	70.00%
3. chitosan	0.50%
4. beclometasone dipropionate	0.05%

Preparation

The formulation was prepared by dissolving chitosan and beclometasone dipropionate in propylene glycol, then adding the other ingredients, and stirring the mixture until dissolution. The resulting liquid was able to form an elastic film which could strongly adhere to the skin surface.

EXAMPLE 7

A nail lacquer having the following composition wt./wt.% was prepared:

1. purified water	52.0%
2. ethanol	36.5%
3. diethyleneglycole monomethyleter	0.5%
4. methylsulphonylmethane (DMSO ₂)	5.0%
5. hydroxypropyl chitosan (HPCH)	1.0%
6. <i>Equisetum arvense</i> glycolic extract	5.0%

Preparation

The formulation was prepared by using a suitable closed vessel provided with a stirrer. To this vessel were added ethanol, deionized water and diethyleneglycol-monomethylether to form a mixture. Thereafter, after dissolution thereof, *Equisetum arvense* glycolic extract and methylsulphonyl methane were added. Finally, hydroxypropyl chitosan was added and the resulting mixture was stirred for 24 hours or until dissolution. The obtained nail lacquer composition had a clear and homogeneous appearance and a yellowish color even after prolonged storage. Moreover, the lacquer was able to form a matte, non-sticky and plastic film which could strongly adhere to the nails. When applied, the moisture and air permeable lacquer did not burn or cause irritation on the adjacent skin or the periungual bed.

EXAMPLE 8

28

An open, controlled clinical study was performed to assess the efficacy and the safety profile of the nail lacquer according to the Example 7 on patients with nail psoriasis. The involved patients were 20 women and 10 men, aged between 18 and 75 years (mean 46.5 yrs) affected by nail psoriasis, with symmetric lesions of both sides. The nail alterations were manifest from 6 months - 2 years prior to the inclusion into the study, with the following clinical characteristics: presence of pitting=15%; presence of onycholysis=9%; presence of leuchonychia=6%. The severity of the nail psoriasis, measured by the NAPSI score (Nail psoriasis severity index, according to Baran R., *Br J Dermatol*, 2004, 150:568-569; Parrish et al., *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53:745-476), was between 2 and 5. The nail lacquer according to the Example 7 was applied once daily by the patients on the fingernails of the left hand for 24 consecutive weeks. No other systemic or topical antipsoriatic treatment was taken by the patients during the whole treatment period. At the end, the therapeutic efficacy was judged by the investigator by a clinical examination at cold light, and compared to the fingernails of the right hand. At the end of 24 treatment week, the result of the treated fingernails was judged as "excellent" in 18 cases, "good" in 5 cases and "none" in 5 cases, while the untreated hands were unmodified compared to baseline. The remaining 2 cases were lost to follow up. The quality of life of patients, measured by Dermatology Life Quality Index (DLQI) is a simple 10-question validated Quality of Life questionnaire (Finlay & Khan: Clinical and

27

Experimental Dermatology, 1994, 19:210-216 related to the treated hand, also resulted as much improved at the end of treatment compared to baseline (figure 1). During the study, no adverse events occurred, and tolerability of the product according to the Example 7 was judged as optimal by 100% of patients. The judgement of the patients was always very satisfactory both for the treatment easiness and for the organoleptic characteristics of the product.

CLAIMS

1. Chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof for the treatment of nail inflammatory diseases.
2. A chitosan amino-polysaccharide according to claim 1, which is water soluble.
3. A chitosan amino-polysaccharide according to claim 2, characterized by having a molecular weight higher than 50000 Da.
4. A chitosan amino-polysaccharide according to claim 2, characterized by having a molecular weight from 100000 to 500000 Da.
5. A chitosan amino-polysaccharide according to claim 2, which is an hydroxyalkyl chitosan.
6. An hydroxyalkyl chitosan according to claim 5, which is hydroxypropyl chitosan.
7. A chitosan amino-polysaccharide according to claim 2, which is carboxyalkyl chitosan.
8. Chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof according to any of the preceding claims, wherein said nail inflammatory disease is selected from nail psoriasis, lichen planus, atopic dermatitis, alopecia areata.
9. Chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof according to any of the preceding claims, which is administered in combination with one or more active principles.
10. Chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof according

to claim 9, wherein said active principle is selected from corticosteroids, keratolytic agents, non-steroidal anti-inflammatory agents, anti-psoriatic agents, immunosuppressive agents, antiseptic agents, moisturizers, and/or nail strengthening agents.

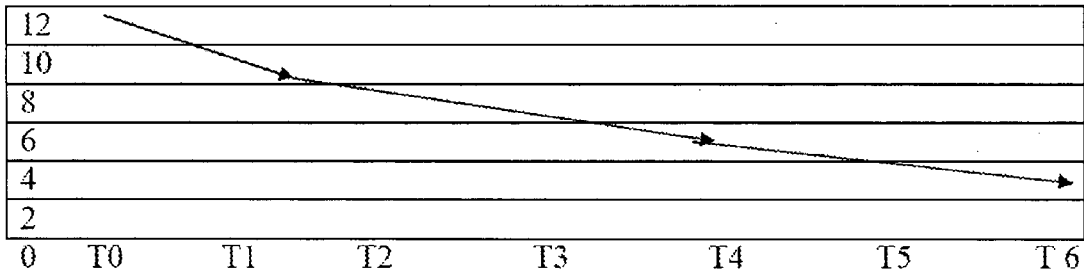
11. Chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof according to claim 9, wherein said active principle is selected from bethametasone, budesonide, clobetasol and salts thereof; salicylic acid, benzoic acid and salts thereof; plant extract from *Equisetum arvense* or *Harpagophyton procumbens*; diclofenac, aspirin, ketoprofen; calcipotriol, calcitriol; tretinoin, acitretin, tazarotene; cyclosporine.
12. Chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof according to any of the preceding claims, which is administered topically.
13. Chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof according to claim 12, which is applied to the nail surface freely or under semi-occlusive or occlusive medication.
14. Chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof according to claim 12, which is administered by means of a topical formulation.
15. Chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof according to claim 14, wherein said formulation is a nail

lacquer, a spray, a cream, an ointment, a gel, a lotion or a foam.

16. Chitosan, a chitosan amino-polysaccharide and/or a physiologically acceptable salt thereof according to claim 14, wherein said formulation has a content in chitosan, chitosan amino-polysaccharide and/or a salt thereof, from 0.1 to 25 wt.%, preferably from 0.3 to 10 wt.%, more preferably from 0.5 to 5 wt.%, with respect to the total weight of the formulation.

31

Figure 1



Time course of the quality of life (DLQI score) in 28 patient with nail psoriasis, during treatment with composition as per the Example 7.

TÍTULO

USO DE QUITOSANOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS UNGUEALES

DESCRIPCIÓN

La presente invención se relaciona con el uso de quitosanos, de un derivado de quitosanos o de una de sus sales, fisiológicamente aceptable, para la preparación de un medicamento o de un dispositivo médico o de un producto sanitario o de un cosmético, en forma de laca para uñas, que sea útil para el tratamiento tópico de las enfermedades inflamatorias ungueales o de las uñas, como la psoriasis, el liquen plano "lichen planus" y la dermatitis atópica.

La psoriasis es una enfermedad hiper-prolífera de la piel, predeterminada de forma genética, caracterizada por el incremento en la proliferación de las células, la acumulación de glucógenos y una diferenciación incompleta en las células de la epidermis. Es común que la psoriasis se extienda hasta las uñas y esto se ha reportado entre el 50 y el 56% de los casos. Se estima que a lo largo de su vida, entre el 80 y el 90% de los pacientes con psoriasis manifestarán esta enfermedad en las uñas. *(de Berker, Baran & Dawber: the nail in dermatological disease. In: Baran & Dawber's: Diseases of the nails and their management. Baran et al Eds, 3rd ed. Blackwell Science, 2001).*

En total, el 58% de los pacientes con psoriasis en las uñas considera que dicha afección interfiere con su trabajo y el 52% describe al dolor como uno de los síntomas. La psoriasis de las uñas afecta tanto a adultos como a niños. En los niños, la afección de las uñas se encuentra en un rango de entre el 7 y el 39%, según diferentes autores. En los niños con artritis psoriásica juvenil, el 80% de ellos desarrolló hoyos o depresiones, una manifestación de la psoriasis en las uñas.

Una afección severa en las uñas no implica una psoriasis severa de la piel y el tipo de cambio de la uña no está asociado con ninguna distribución particular de las lesiones de la piel. Los signos clínicos de la psoriasis se pueden correlacionar con el sitio afectado de las estructuras epidérmicas de

la uña. Las principales características psoriáticas en las uñas son, en orden de frecuencia:

1. Depresiones: Estos se refieren a hoyos puntiformes, por lo general pequeños y poco profundos y pueden variar en tamaño profundidad y forma. Se originan a partir de la psoriasis focal en la matriz proximal, (la región donde se forma la uña). La mayoría de estas depresiones son superficiales pero cuando son extensas pueden producir graves anomalías en el color y la textura y también pueden hacer que la uña se torne frágil. Histológicamente, las depresiones representan un defecto en las capas superficiales de la placa de la uña, y cuando la psoriasis se hace más pronunciada, las depresiones pueden agrandarse y producir agujeros en la placa de la uña.
2. Decoloración de las uñas: los cuadros típicos son la leuconiquia (con apariencia blanquecina de las uñas), cuando se compromete la matriz de la uña, o de color salmón cuando se compromete el lecho de la uña. La psoriasis en el lecho de la uña produce manchas aceitosas ovales, de color salmón y diferentes tamaños.
3. Onicólisis: es el desprendimiento de la placa de la uña de su lecho. Esto se da principalmente cuando las manchas aceitosas afectan el hiponiquio (la parte situada debajo de la placa de la uña), de forma medial o lateral. La uña onicolítica tiene un color amarillento, debido a la combinación de aire y a la acumulación de escamas debajo de la interfase de la uña.
4. Hiperqueratosis subungueal: Es la callosidad de los tejidos situados debajo de la placa de la uña. Se manifiesta con la acumulación de escamas y es una manifestación de la alteración de la composición de queratina en la psoriasis del lecho de la uña.
5. Anormalidades de la placa de la uña: Incluyen depresiones transversales en serie, especialmente en los pulgares, donde semejan uñas agrietadas. Otras anomalías comunes son las protuberancias que tienen la apariencia de gotas de cera derretida.
6. Hemorragias de astillas: se producen en las uñas de los dedos de las manos del 42% de los pacientes con psoriasis con la enfermedad en las uñas y en el 6% de las uñas de sus pies. El signo refleja la

orientación de los vasos capilares en el lecho de la uña y la proliferación y fragilidad de dichos capilares en la psoriasis activa.

Puede haber descamación por psoriasis del pliegue proximal de la uña con inflamación del tejido blando o paroniquia crónica. Los cambios que se observan en la placa de la uña dependen de la localización y la duración del proceso de la enfermedad. Las lesiones pueden reflejar una disfunción transitoria de la matriz y pueden estar limitadas en su extensión, como perforaciones y surcos transversales. De forma alternativa, pueden representar una enfermedad recurrente y pueden dar como resultado anomalías continuas de la uña, como pérdida de espesor de la placa de la uña. Aparte de la apariencia estética, las uñas con psoriasis son frágiles y causan dolor y los pacientes no pueden realizar sus actividades cotidianas.

El tratamiento de la psoriasis en las uñas incluye terapias tópicas y/o sistémicas. Las terapias sistémicas incluyen potentes corticosteroides, análogos de la vitamina D, retinoides o agentes inmunosupresores, los cuales por lo general se evitan debido a su potencial toxicidad, a menos que el paciente presente una psoriasis generalizada y muy severa.

Las terapias tópicas se aplican principalmente en la base de la uña. Es este lugar, se puede tratar la psoriasis del pliegue de la parte ungueal de la uña y penetrar a través de la matriz subyacente hasta una extensión limitada. Algunos de los surcos de las uñas con psoriasis están asociados con la inflamación de la parte ungueal proximal. Si se reduce, la función de la matriz regresa a la normalidad y los surcos o acanalamientos en la uña disminuyen. Si hay onicólisis, la placa de la uña deberá recortarse hasta el punto de separación. Los productos tópicos que se usan en la psoriasis son los siguientes:

- 1- Corticosteroides: acetónido de fluocinolona, acetónido de triamcinolona, sales de betametasona y el propionato de clobetasol se conocen en la técnica. Todos ellos se aplican bajo medicación oclusiva y se han reportado algunos efectos colaterales, como distrofia de las falanges distales (*Deffer & Goette Archives of dermatology (Archivos de dermatología), 1987, 123:571-572. Requena et al. Archives of dermatology, 1990, 126:1013-1014*).

35

- 2- Calcipotriol: Según algunos informes médicos (*Kokely et al., 1994, J. Dermatol. Treatment, 5:149-150*) el calcipotriol tópico puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis de las uñas. El límite de esta terapia se representa por la necesidad de una medicación oclusiva, la cual resulta incómodo para los pacientes y acarrea el riesgo de severos efectos sistémicos colaterales, debido a la afectación de la función renal y al metabolismo del calcio, por lo tanto la administración de esta droga no se recomienda en los niños, por ejemplo.
- 3- Ciclosporin: el ciclosporin tópico se usó en un solo sujeto, aplicando una preparación aceitosa al 10% bajo medicación oclusiva durante varios meses, con beneficios clínicos (*Tosti A., Dermatologica, 1990, 180:110*).
- 4- Retinoides: el uso tópico bajo medicación oclusiva de una crema de tazaroteno proporcionó beneficios clínicos (*Bianchi et al. Br J Dermatol. 2003, 149:207-9*).

Todos los tratamientos tópicos de la psoriasis en las uñas en la técnica se caracterizan por la necesidad de medicación oclusiva, la cual es incómoda para el paciente, afecta su calidad de vida y en la práctica sólo se puede aplicar en horas de la noche. Por consiguiente, existe una gran necesidad aún no satisfecha de encontrar nuevos agentes terapéuticos efectivos, que sean sencillos de usar y lo suficientemente seguros para permitir su uso crónico en los pacientes. El liquen plano también es una enfermedad inflamatoria de la piel, con evidencias de susceptibilidad genética, debida probablemente a un desequilibrio inmune, a menudo asociada con participación sistémica (*de Berker, Baran & Dawber: the nail in dermatological disease (Las uñas en las enfermedades dermatológicas). In: Baran & Dawber's: Diseases of the nails and their management (Enfermedades de las uñas y su manejo). Baran et al Eds, 3rd ed. Blackwell Science, 2001*).

El liquen plano puede afectar la placa de la uña cuando aparece en los siguientes subtipos clínicos:

- 1- Liquen plano típico
- 2- Distrofia de las 20 uñas
- 3- Atrofia idiopática de las uñas

Cuando hay una enfermedad en la parte ungueal de la uña, esto indica que la matriz proximal de la uña está afectada y que algunos cambios en la placa de la uña son susceptibles de ocurrir poco después. La uña refleja de forma gradual el proceso de la enfermedad con una línea roja longitudinal que indica la disminución de la placa de la uña y evoluciona hacia la división distal, donde es más frágil. La siguiente etapa es la separación completa. Pueden aparecer ulceraciones, erosiones hemorrágicas y cicatrices. La aparición de depresiones también es una manifestación de liquen plano en la matriz proximal de la uña. El liquen plano rara vez afecta de forma exclusiva el lecho de la uña y las características de la enfermedad del lecho de la uña incluyen hiperqueratosis y onicólisis.

El pronóstico depende del grado de afección de la matriz y de las cicatrices. La afección total de la matriz de la uña y del lecho de la uña producirá la pérdida total de la placa de la uña y una atrofia permanente con cicatrices. El tratamiento es sintomático, e incluye corticosteroides orales, retinoides y azatioprina. Los tipos severos que no dejan cicatrices pueden ser tratados por medio de tratamientos tópicos con potentes corticosteroides.

Naturalmente, las enfermedades inflamatorias ungueales son afecciones crónicas que no responden de forma definitiva a un tratamiento terapéutico. Por esa razón, al igual que con la piel, el tratamiento ideal es de por vida y se realiza en dos o más ciclos terapéuticos por año durante la vida del paciente.

Los derivados de quitosanos son los aminopolisacáridos, procedentes de la quitina extraída del exoesqueleto de los crustáceos, conocida en el medio por su uso en diferentes preparaciones para la piel. La patente KR20020084672 divulga el quitosano como un ingrediente de microesferas, útil como portador para la separación de proteínas o péptidos. La patente KR20020048534 se refiere al quitosano como ingrediente de una composición empaquetada para masajes en la piel, que incluye cera de parafina como componente efectivo. La patente JP2005306746 enseña el uso del quitosano para obtener un agente terapéutico contra las arrugas, como un ingrediente para preparaciones esponjosas o de tipo gelatinoso de la toxina "botulinus". La patente WO2005055924 se refiere a los derivados del quitosano como ingredientes de hidrogeles, útiles para rellenar cavidades en los apósitos para heridas. La patente JP2004231604 enseña composiciones de

quitosanos que tienen un alto grado de desacetilación, como ingrediente de una hoja portadora con una textura porosa esponjosa. La patente WO03042251 revela composiciones que comprenden quitosanos en forma de red de fibras de tamaño nanométrico. La patente WO02057983 divulga una hoja de múltiples capas de quitosano con intersticios de aire y con una estructura laminar regular que retiene medicamentos por tiempo prolongado. La patente JP11060605 enseña un derivado anfifílico del quitosano que puede usarse como estabilizador de dispersión o emulsionante en una droga de aplicación cutánea. La patente US2004043963 menciona un ácido linoléico conjugado con quitosano y una vitamina A conjugada con quitosano, para la preparación de compuestos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo dermatitis atópica, eczema y psoriasis. Asimismo la patente EP1303249 reporta el uso de derivados de quitosano solubles en agua como ingredientes que forman películas en las lacas para uñas, incluyendo agentes antimicóticos para el tratamiento de infecciones fúngicas de las uñas, mientras que la patente WO2004/112814 divulga un compuesto de reestructuración de la uña basado en un extracto de hierbas del género "equisetum", en combinación con el hidroxipropilquitosan, que se emplea como agente de formación de películas. El uso de quitosanos como agentes formadores de películas también se divulga en las patentes WO2006111426 y WO2007042682. La patente WO03051376 revela el uso de oligómeros de quitosanos que tienen un peso molecular inferior a 10.000Da para prevenir o reducir la inflamación o la hipersensibilidad.

Ninguna de las referencias conocidas en la técnica informa sobre actividad alguna de los quitosanos o de los aminopolisacáridos del quitosano en las enfermedades inflamatorias ungueales, los quitosanos han sido usados hasta la fecha como portadores de principios activos para varias enfermedades o como agentes formadores de películas en infecciones micóticas.

De forma sorprendente se ha encontrado que los quitosanos, los aminopolisacáridos del quitosano y/o sus sales fisiológicamente aceptables, son útiles para el tratamiento tópico de las enfermedades inflamatorias ungueales, como la psoriasis, liquen plano, alopecia areata y dermatitis

tópica. Los quitosanos y los aminopolisacáridos del quitosano permean las estructuras de queratina y alcanzan la matriz de la uña, donde se produce el defecto de la queratinización durante las enfermedades inflamatorias, y disminuyen la inflamación en ese nivel, lo que permite el crecimiento de una uña lisa y saludable. La aplicación de forma crónica sobre la superficie de la uña de las lacas que contienen quitosanos o sus derivados, tiene como resultado la disminución o la desaparición de las depresiones puntiformes y la descamación, lo que hace que la uña sea menos frágil y se reduzca el dolor. Las lacas de uñas basadas en quitosanos y/o derivados de quitosanos, como los aminopolisacáridos del quitosano, son sencillas de usar y son lo suficientemente seguras para permitir su aplicación crónica en los pacientes. Además, las lacas para uñas pueden contener otros agentes activos para la inflamación de las uñas, reforzando así su acción y permitiendo una adherencia duradera a la superficie de la uña, lo cual es adecuado para obtener una liberación de largo plazo sobre la uña y evitar el uso de medicaciones oclusivas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION.

El objeto de la presente invención es el uso de los quitosanos, de un aminopolisacárido del quitosano y/o de sus sales fisiológicamente aceptables, para el tratamiento tópico de las enfermedades inflamatorias ungueales, como la psoriasis, el liquen plano (*lichen planus*) y la dermatitis atópica.

Los aminopolisacáridos del quitosano preferidos son aquellos solubles en agua y que tienen un peso molecular superior a 50.000Da, preferiblemente entre 100.000Da y 500.000Da. Entre ellas tienen preferencia los hidroxialquil quitosanos, como el hidroxipropil quitosano y carboxialquil quitosanos. Las lacas para uñas basadas en quitosanos o aminopolisacáridos del quitosano, en forma de soluciones, emulsiones, coloides o suspensiones, que tienen un contenido de quitosanos o aminopolisacárido del quitosano de entre 0,1 a 10% en peso, más preferible entre 0,2 a 5% en peso y aún más preferible entre 0,3 a 2.0% en peso, son apropiadas para mejorar de forma significativa la distrofia de la uña en pacientes con enfermedades inflamatorias de las mismas, como la psoriasis localizada en las uñas, por medio de la

disminución de la fragilidad, el dolor, la formación de hoyos o depresiones y el mejoramiento de la apariencia cosmética de las uñas.

Las composiciones farmacéuticas se prepararán según las técnicas convencionales, usando excipientes compatibles y portadores farmacéuticamente aceptables y pueden contener, en combinación, otros principios activos con actividad complementaria o, en cualquier caso, útil. Los ejemplos de estos compuestos, preparados de acuerdo con la presente invención, incluyen: soluciones, emulsiones, suspensiones y coloides para aplicación en las uñas.

Los compuestos, de acuerdo con la presente invención, pueden contener uno o más agentes activos, desde corticosteroides, inmunosupresores, agentes anti-psoriasis, queratolíticos, retinoides y extractos de plantas, y son adecuados para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias ungueales, como la psoriasis, la dermatitis atópica y el liquen plano.

Los ejemplos de los corticosteroides que se pueden incluir en la composición, de acuerdo con la presente invención incluyen: 21-acetoxipregnenolona, alclometasona o su sal dipropionato, algestona, amcinonida, beclometasona o su sal dipropionato, betametasona y sus sales, que incluyen, por ejemplo, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, acetato y fosfato de sodio de betametasona y valerato de betametasona; clobetasol o su sal propionato, pivalato de clocortolona, hidrocortisona y sus sales, incluyendo, por ejemplo, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, tebutato de hidrocortisona y valerato de hidrocortisona; acetato de cortisona, desonida, desoximetasona, dexametasona y sus sales, por ejemplo, acetato y fosfato de sodio; diacetato de diflorasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluorometolona, flurandrenolida, halcinonida, medrisona, metilprednisolona y sus sales, por ejemplo, acetato, succinato sódico; furoato de mometazona, acetato de parametasona, prednisolona y sus sales, por ejemplo, acetato, dietilaminoacetato, fosfato sódico, succinato de sodio, tebutato, trimetilacetato; prednisona, triamcinolona y sus derivados, por ejemplo, acetónido, benetonido, diacetato, hexacetonido.

Los ejemplos de agentes inmunosupresores que se pueden incluir en la composición, de acuerdo con la presente invención incluyen: ciclosporín, tacrolimús pimecrolimús y sirolimús.

Los ejemplos de agentes antipsoriáticos que se pueden incluir en la composición de acuerdo con la presente invención incluyen: derivados de antracenos, como el ditranol; los psoralenos, como el trioxsaleno o el metoxsaleno; análogos de la vitamina D3, como el calcitriol, el calcipotriol o el tacalcitol; retinoides, como el ácido retinóico, el tretinoína, isotretinoína, el etretinato y el acitretina, el tazaroteno; el ácido fumárico y sus esteres, como el monometil éster y el dimetil éster.

Los queratolíticos son agentes exfoliantes, útiles para remover la capa córnea de la epidermis, esto es, para facilitar la remoción de las células muertas de la piel de la capa córnea de la epidermis. Los ejemplos de queratolíticos que se pueden incluir en la composición, de acuerdo con la presente invención, incluyen: ácido salicílico y peróxido de benzoílo.

Las composiciones según la presente invención se aplican sobre la superficie de la uña con pincel, con un aplicador de placa o con un atomizador.

Las composiciones farmacéuticas y los usos de la presente invención ahora serán descritos de forma más completa por los siguientes ejemplos. Sin embargo debe anotarse que tales ejemplos son dados a manera de ilustración y no de limitación.

EJEMPLO 1.

Una laca de uñas con la siguiente composición en % p/p se prepara así:

1. Agua purificada	21.0%
2. Etanol	73.0%
3. Acetato de etilo	4.0%
4. Hidroxipropil quitosano (HPCH)	1.0%
5. Alcohol de cetostearilo	1.0%

Preparación.

La formulación se prepara usando un recipiente cerrado con un agitador. A este envase se le añade etanol, agua desionizada y acetato de etilo para formar una mezcla. Posteriormente, se adiciona alcohol de cetostearilo. Finalmente, se agrega hidroxipropil quitosano y la mezcla resultante se agita durante 24 horas o hasta que se disuelva. La composición que se obtiene tiene una apariencia clara y homogénea, incluso después de un almacenamiento prolongado. Además, cuando se aplica sobre las uñas, el líquido es capaz de formar una película mate, no pegajosa y elástica que puede adherirse con firmeza a la superficie de la uña.

EJEMPLO 2.

Una laca para uñas con la siguiente composición: % p/p se prepara así:

- | | |
|--|---------|
| 1. Agua purificada | 29.375% |
| 2. Etanol 96° | 70.0% |
| 3. Budesonida | 0.025% |
| 4. Hidroxipropil quitosano (HPCH) | 0.5% |
| 5. Aceite de castor hidrogenado Peg-40 | 0.1% |

Preparación.

La formulación se prepara como en los ejemplos 1 y 3, añadiendo hidroxipropil quitosano como el ingrediente final y agitando durante 24 horas o hasta que se disuelva.

EJEMPLO 3.

Una laca de uñas con la siguiente composición: % p/p se prepara así:

- | | |
|---------------------|---------|
| 1. Propilenglicol | 13.0% |
| 2. Isopropanol | 82.497% |
| 3. Calcitriol | 0.0003% |
| 4. Acetato de etilo | 4.0% |
| 5. Quitosano | 0.5% |

Preparación.

El quitosano se disuelve en propilenglicol y después se añade el calcitriol, previamente disuelto en isopropanol. Luego se agrega el acetato de etilo y se agita la mezcla hasta que se disuelva.

EJEMPLO 4.

Una laca de uñas con la siguiente composición % p/p se preparó así:

1. Agua purificada	29.35%
2. Etanol 96°	70.00%
3. Hidroxipropil quitosano (HPCH)	0.50%
4. Betametasona-17-valerato	0.05%
5. Aceite de castor hidrogenado Peg-40	1.0%

Preparación.

La formulación se preparó usando un recipiente cerrado apropiado, provisto con un agitador. A este recipiente se le añadió etanol, betametasona-17-valerato y aceite de castor hidrogenado Peg-40. La mezcla se agitó y después se le agregó agua. Luego de una corta agitación, se le agregó hidroxipropil quitosano. La mezcla se agitó durante 24 horas, hasta que se produjo la dispersión completa del hidroxipropil quitosano. La composición resultante es un líquido incoloro, límpido y con el típico olor a alcohol.

EJEMPLO 5.

Una laca de uñas con la siguiente composición % p/p se preparó así:

1. Agua purificada	29.0%
2. Etanol 96°	60.00%
3. Hidroxipropil quitosano (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 apropiado, provisto con un agitador. A este recipiente se le añadió agua, etanol y, después de

una corta agitación, ciclosporina. La disolución completa fue inmediata. Luego se le añadió urea y, después de su disolución, se agregó polietilenglicol 400. Después de 10 minutos de agitación se agregó hidroxipropil quitosano. La mezcla se agitó durante 8 horas hasta la completa disolución del hidroxipropil quitosano. La composición resultante fue un líquido incoloro y límpido, incluso después de un prolongado almacenamiento.

Además, el líquido podía formar una película mate no pegajosa y elástica que podía adherirse con firmeza a la superficie de la uña.

EJEMPLO 6.

Una laca de uñas con la siguiente composición % p/p se preparó así:

1. Agua purificada	19.45%
2. Propilenglicol	10.00%
3. Isopropanol	70.00%
4. Quitosano	0.50%
5. Dipropionato de beclometasona	0.05%

Preparación

La formulación se preparó disolviendo quitosano y el dipropionato de beclometasona, después se añadieron los demás ingredientes y se agitó la mezcla hasta su disolución.

El líquido resultante podía formar una película elástica que podía adherirse con firmeza a la superficie de la piel.

EJEMPLO 7

Una laca de uñas con la siguiente composición % p/p se preparó así:

1. Agua purificada	52.0%
2. Etanol	36.5%
3. Dietilenglicol monometileter	0.5%
4. Metilsulfonilmetano (DMSO2)	5.0%

- 44
- | | |
|---|------|
| 5. Hidroxipropil quitosano (HPCH) | 1.0% |
| 6. Extracto glicólico de <i>Equisetum Arvense</i> | 5-0% |

Preparación.

La formulación se preparó usando un recipiente cerrado apropiado, provisto con un agitador. A este recipiente se le añadió etanol, agua desionizada y dietilenglicol monometiléter para formar una mezcla. Posteriormente, después de la disolución, se añadieron el extracto glicólico de *Equisetum arvense* y el metilsulfonilmetano. Finalmente se añadió hidroxipropil quitosano y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas o hasta su disolución. La composición de laca para uñas obtenida tenía una apariencia clara y homogénea y un color amarillento, incluso después de un prolongado almacenamiento. Además, la laca podía formar una película mate plástica no pegajosa que podía adherirse con firmeza a las uñas. Al aplicarla, la laca permeable al aire y la humedad no produjo quemaduras ni irritaciones en la piel adyacente o al lecho periungueal.

EJEMPLO 8.

Se realizó un estudio clínico abierto y controlado para estimar la eficacia y el perfil de seguridad de la laca para uñas, de acuerdo con el Ejemplo 7, en pacientes con psoriasis en las uñas. Los pacientes participantes eran 20 mujeres y 10 hombres, con edades entre los 18 y los 75 años (una media de 46,5 años), afectados por psoriasis en las uñas y con lesiones simétricas en ambos lados. Las alteraciones en las uñas se manifestaron entre 6 meses y dos años antes de la inclusión en el estudio, con las siguientes características clínicas: presencia de hoyos o depresiones = 15%; presencia de onicólisis = 9%; presencia de leuconiquia = 6%. La severidad de la psoriasis en las uñas, medida con la escala NAPSI (Índice de Severidad de la Psoriasis en las uñas), de acuerdo con *Baran R., Br J Dermatol, 2004, 150:568-569; Parrish et al., J Am Acad Dermatol, 2005, 53:745-476*), estuvo entre 2 y 5. La laca de uñas del ejemplo 7 se aplicó una vez al día por los pacientes sobre las uñas de los dedos de la mano izquierda durante 24 semanas consecutivas. Ningún otro tratamiento sistémico o tópico anti-psoriasis se aplicó a los pacientes durante todo el periodo del tratamiento. Al final, la eficacia terapéutica fue juzgada por el investigador mediante un

45

examen clínico con luz fría y mediante la comparación con las uñas de la mano derecha. Al finalizar la semana 24 del tratamiento, el resultado de las uñas tratadas se juzgó como “excelente” en 18 casos, “bueno” en 5 casos y “ninguno” en 5 casos, mientras que las manos no tratadas permanecieron sin modificación, comparadas con la línea de base. Los casos restantes perdieron el seguimiento. La calidad de vida de los pacientes, medida por el Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) - un sencillo cuestionario validado de 10 preguntas sobre la calidad de vida, (Finlay & Khan: Clinical and Experimental Dermatology, (Dermatología Clínica y Experimental), 1994, 19:210-216) – en relación con la mano tratada, también dio como resultado una gran mejoría al final del tratamiento, en comparación con la línea de base, (figura 1).

Durante el estudio, no surgieron sucesos adversos y la tolerancia al producto, de acuerdo con el ejemplo 7, se juzgó como óptima por el 100% de los pacientes. El concepto de los pacientes siempre fue muy satisfactorio, tanto por la facilidad del tratamiento como por las características organolépticas del producto.

96

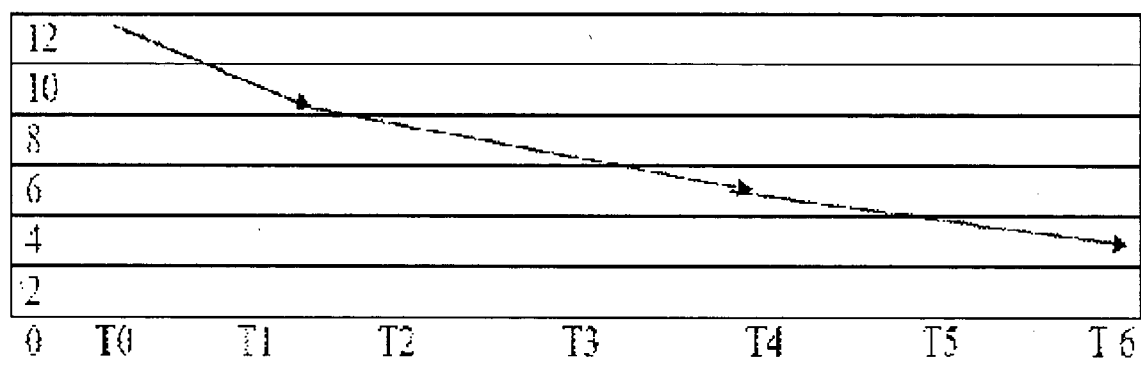
REIVINDICACIONES

1. Quitosano, un aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable para el tratamiento de enfermedades inflamatorias ungueales.
2. Un aminopolisacárido del quitosano, de acuerdo con la reivindicación 1, que es soluble en el agua.
3. Un aminopolisacárido del quitosano, de acuerdo con la reivindicación 2, que se caracteriza por tener un peso molecular superior a 500.000Da.
4. Un aminopolisacárido del quitosano, de acuerdo con la reivindicación 2, que se caracteriza por tener un peso molecular desde 100.000 hasta 500.000Da.
5. Un aminopolisacárido del quitosano, de acuerdo con la reivindicación 2, que es un hidroxialquil quitosano.
6. Un hidroxialquil quitosano, de acuerdo con la reivindicación 5, que es un hidroxipropil quitosano.
7. Un aminopolisacárido del quitosano, de acuerdo con la reivindicación 2, que es un carboxialquil quitosano.

8. Quitosano, un aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en donde dicha enfermedad inflamatoria de la uña se selecciona entre psoriasis en las uñas, liquen plano, dermatitis atópica y alopecia areata.
9. Quitosano, aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, que se administra en combinación con uno o más principios activos.
10. Quitosano, un aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 9, donde se dice que el principio activo se selecciona entre corticosteroides, agentes queratolíticos, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes anti-psoriáticos, agentes inmunosupresores, agentes antisépticos, hidratantes y/o agentes fortificadores de las uñas.
11. Quitosano, un aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 9, donde se dijo que el principio activo se selecciona entre betametasona, budesonide, clobetasol y sus sales; ácido salicílico, ácido benzóico y sus sales; extractos de plantas de *Equisetum Arvense* o *Harpagophyton procumbens*; diclofenaco, aspirina, ketoprofeno; calcipotriol, calcitriol; tretinoína, acitretina, tarazoteno; ciclosporina.
12. Quitosano, un aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, que se administra de forma tópica.

13. Quitosano, un aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 12, que se aplica a la superficie de la uña de forma libre o bajo medicación oclusiva o semi-oclusiva.
14. Quitosano, un aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 12, que se administra por medio de una formulación tópica.
15. Quitosano, un aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 14, donde la formulación es una laca para uñas, una aspersion en aerosol, una crema, un ungüento, un gel, una loción o una espuma.
16. Quitosano, un aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 14, donde se dijo que la formulación tiene un contenido de quitosano, aminopolisacárido del quitosano y/o una de sus sales, de 0,1 al 25% en peso, preferiblemente del 0.3 al 10% en peso y aún más preferible del 0,5 al 5% en peso con respecto al peso total de la formulación.

FIGURA 1.



Curso temporal de la calidad de vida (Puntaje DLQI), en 28 pacientes con psoriasis en las uñas, durante el tratamiento con la composición descrita en el ejemplo 7.

RESUMEN

Las formulaciones para las uñas basadas en quitosanos son útiles para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias ungueales, como la psoriasis, la dermatitis atópica y el liquen plano. Normalmente los quitosanos están en forma de un derivado aminopolisacárido, preferiblemente soluble en agua, como el quitosano hidroxipropil. La formulación puede ser una laca para uñas, una aspersion en aerosol, una crema, un ungüento, un gel, una loción o una espuma, y puede tener un contenido de quitosano, de un derivado de quitosano o una de sus sales, de entre 0.1 y 25% en peso, con respecto al peso total de la formulación.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 08 GN 54 E	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2008/051479	International filing date (day/month/year) 07/02/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/02/2007
Applicant POLICHEM S.A.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This International search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/051479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/722 A61K45/06 A61P17/00 A61P17/06 A61P17/12 A61P17/14 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/051376 A (ISM BIOPOLYMER INC [CA]; BOUCHER ISABELLE [CA]; BRUNET SERGE [CA]) 26 June 2003 (2003-06-26) cited in the application	1,2,9, 12-15
Y	page 5, lines 10-12 page 6, lines 1-12. page 7, line 26 - page 8, line 3 page 8, lines 16-22 claims 1,3,4,6,10-12 ----- -/-	9-11
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 August 2008		Date of mailing of the international search report 21/08/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cielen, Elsie

53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/051479

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 491 202 A (POLICHEM SA [LU]) 29 December 2004 (2004-12-29) page 2, paragraphs 1,15 page 3, paragraphs 16,17,19-21,24-27 page 4, paragraph 33 page 4, paragraph 41 - page 5, paragraph 45 page 5, paragraphs 51,54-56 examples 1-4,6-10 claims 1,2,4,6-9,15,16,18,23	1-16
X	WO 2006/111426 A (GALDERMA SA [CH]; MALLARD CLAIRE [FR]; FREDON LAURENT [FR]) 26 October 2006 (2006-10-26) cited in the application	1,8-16
Y	page 1, lines 5-14 page 2, lines 1-38 page 3, line 35 - page 4, line 6 page 4, lines 34,35 page 7, lines 11-26 page 10, line 31 - page 11, line 29 page 11, line 37 - page 12, line 8 claims 1,2,5-7,20	9-11
A	US 2001/001788 A1 (SATO TOSHIO [JP] ET AL) 24 May 2001 (2001-05-24) page 1, paragraph 14-19 page 1, paragraph 22 - page 2, paragraph 26 claims 1,2,8,9	1,2,8, 12-15
A	DATABASE WPI 24 September 1996 (1996-09-24), Thomson Scientific, London, GB; Class 964, page 8, AN 1996-482117 XP002441653 HATANAKA OSAMU: "Skin protecting agent" & JP 08 245401 A (HATANAKA OSAMU) 24 September 1996 (1996-09-24) abstract	1,2,8,9, 12-14,16
A	WO 98/26788 A (NOVISCENS AB [SE]; JOHANSSON BENNY [SE]; NIKLASSON BO [SE]) 25 June 1998 (1998-06-25) page 11, lines 25-31 page 11, line 36 - page 12, line 9 page 13, line 30 - page 14, line 9 page 16, lines 16-37 page 20, lines 12-20 page 32, lines 6-24 page 34, lines 21-23,31-34 page 35, lines 3-8 example 6 claims 1,2,13-17,21,24,27-30	1-4, 8-10, 12-16
	-/--	

54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/051479

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI 20 August 2005 (2005-08-20), Thomson Scientific, London, GB; Class 056, page 4, AN 2005-627655 XP002441654 BOLSHAKOV I.N. ET AL.: "Method for treating lichen ruber planus" & RU 2 258 516 C (BOLSHAKOV I. N. ET AL.) 20 August 2005 (2005-08-20) abstract	1,8,9, 12-16
A	DATABASE WPI 15 May 2001 (2001-05-15), Thomson Scientific, London, GB; Class 034, page 0, AN 2003-423833 XP002441655 MURA HIROMITSU ET AL.: "Trichogenous agent" & JP 2001 131030 A (KUREHA CHEMICAL IND CO LTD) 15 May 2001 (2001-05-15) abstract -& JP 2001 131030 A (KUREHA CHEMICAL IND CO LTD) 15 May 2001 (2001-05-15) paragraphs [0016] - [0018] paragraph [0026] examples 1-15 paragraphs [0047], [0057] claims 1,3,5	1,2,8,9, 12-16
P,X	WO 2007/042682 A (GALDERMA SA [CH]; MALLARD CLAIRE [FR]) 19 April 2007 (2007-04-19) cited in the application page 1, lines 3-5 page 3, lines 1-22 page 4, line 25 - page 5, line 9 page 5, lines 31,32 page 10, lines 31,32 page 11, line 11 - page 12, line 10 claims 1,11,22,28,29 ----- -/--	1,2, 8-10, 12-16

- Reivindicación(es):**

57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 61,515.
FECHA : AGOSTO 19 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-093298- -00000-0000

Fecha: 2009-09-02 16:59:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

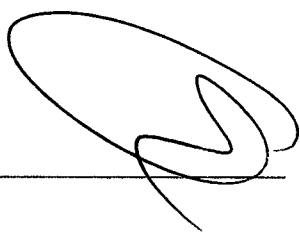
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854620	19/08/2009	70,663,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 16622-841-004-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 62,613
FECHA : AGOSTO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-093298-00000-0000

Fecha: 2009-09-02 16:59:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854631	24/08/2009	34,584,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0010: 16622-841-004-8



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

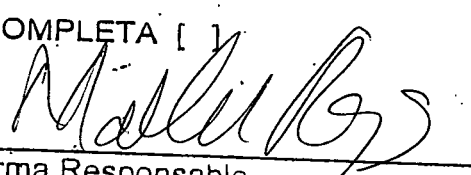
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-093298- -00000-0000

Fecha: 2009-09-02 16:59:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

Carretera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
POLICHEM S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	9 93298
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/051479
	Fecha inicio fase nacional	14/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1053*

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

17 SET. 2009