

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0807595-6 A2**



\* B R P I 0 8 0 7 5 9 5 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 07/02/2008

**(43) Data da Publicação: 22/07/2014**  
**(RPI 2272)**

**(51) Int.Cl.:**

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

---

**(54) Título:** QUITOSANA, DERIVADO DE QUITOSANA SOLÚVEL EM ÁGUA E/OU SAL FISIOLOGICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO

**(30) Prioridade Unionista:** 14/02/2007 EP 07102335.2

**(73) Titular(es):** Polichem S.A.

**(72) Inventor(es):** Federico Mailland

**(74) Procurador(es):** Momsen, Leonardos & Cia.

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2008051477 de 07/02/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/098869 de 21/08/2008

“QUITOSANA, DERIVADO DE QUITOSANA SOLÚVEL EM ÁGUA  
E/OU SAL FISIOLOGICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

DESCRIÇÃO

A presente invenção diz respeito ao uso de quitosana, um derivado de quitosana e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, para aumentar taxa de crescimento da unha e para o uso deste para o tratamento de perturbações de crescimento das unhas. A invenção diz respeito ainda ao uso de quitosanas para diminuir consideravelmente os tratamentos específicos de doenças da unha, distrofia ungueal ou outras condições da unha.

10 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Unhas são anexos cutâneos feitos por tecido córneo, duro, um material derivado de corneócitos mortos e compostos por queratina, uma proteína rica de aminoácidos sulfatados e ligações S-S. Unhas crescem em uma invaginação tipo bolsa da epiderme, exatamente sob a cutícula na superfície dorsal das extremidades distais de dedos das mãos e dedos dos pés. A formação do material da unha para a lâmina ungueal é realizada principalmente como uma extrusão a partir de uma matriz da unha, um tecido especializado que ocupa a porção inferior da bolsa ungueal a partir de sua extremidade proximal acima da lúnula. O componente mais proximal da matriz fornece os corneócitos da superfície dorsal da unha. Estes usualmente fornecem uma superfície lustrosa. Quando a matriz é alterada por doença ou a superfície da unha está sujeita a trauma, este lustre é perdido. A região da matriz da unha é próxima ao leito ungueal, com o qual a lâmina ungueal adere-se fortemente até o hiponíquio. Este último é a região dorsal da epiderme que encontra-se entre o leito ungueal e almofada do dedo.

A taxa de crescimento da lâmina ungueal, tal como o aumento no comprimento além de sua borda livre, depende da extensão da regeneração de células da unha na matriz da unha. O material celular formado diferencia-se em estruturas córneas semelhantes à lâmina que são passivamente

empurradas na direção distal. A unha cresce continuamente durante a vida inteira do organismo, a taxa de crescimento diminuindo com a velhice, e em certas condições como circulação periférica prejudicada, infecção ungueal, psoríase e outras doenças. Mudanças nas unhas dos dedos das mãos de idosos 5 são principalmente relacionadas ao reparo tecidual diminuído e mudanças inflamatórias ou degenerativas da articulação interfalângica distal. Estas influências estão associadas com a taxa reduzida de crescimento de unha longitudinal, adelgaçamento da lâmina ungueal e acentuação de sulcos longitudinais.

10 Variações na espessura e consistência das unhas dos dedos dos pés ocorrem em idosos e são principalmente atribuíveis a mudanças na circulação periférica.

15 Unhas que parecem saudáveis devem ser lisas, curvas, sem nenhuma marcação, e não devem ter nenhuma depressão ou sulco. Unhas em más condições podem ser muito prejudiciais para a imagem pessoal, se descuidadas podem causar infecções crônicas, associadas a constrangimento duradouro e dor. Digno de nota, elas podem ser consideradas um problema social e/ou uma doença profissional. Visto que unhas dos dedos das mãos especialmente, mas também unhas dos dedos dos pés, estão em constante 20 contato com o ambiente, elas são submetidas a um trauma muito menor e algumas vezes maior.

25 O aumento mensal médio no comprimento das unhas dos dedos das mãos está entre 1 a 3 mm, e, além da idade, circulação e doenças específicas, dieta e estresses fisiológicos pode influenciar este valor. As unhas da mão dominante são relatadas crescerem mais rápido.

Unhas dos dedos dos pés crescem significativamente mais lentamente do que as unhas dos dedos das mãos, assim embora 6 meses sejam necessários por uma unha do polegar para completar o re-crescimento, pelo menos 12 meses são necessários por uma unha do dedão do pé, ou pelo outras

unhas dos dedos dos pés, para seu re-crescimento completo.

O crescimento da unha desempenha um papel preciso no tratamento de onicomicose e de outras doenças da unha, como o re-crescimento completo de uma unha saudável é parte do ponto final primário 5 de cada protocolo terapêutico: assim, fatores que podem aumentar a taxa de crescimento da unha podem ter um papel decisivo em encurtar os tratamentos de doenças da unha.

Derivados de quitosana, tais como hidroxialquil quitosanas e/ou carboxialquil quitosanas, são conhecidos na técnica como agente de 10 formação de película solúvel em água. Seu uso é por exemplo divulgado na EP1303249, que divulga uma composição de esmalte para unhas contendo pelo menos um agente antimicótico, e na WO2004/112814, que divulga uma composição de reestruturação da unha com base em um extrato de ervas do 15 gênero Equisetum em combinação com hidroxipropilquitosana, que é usado como um agente de formação de película. O uso de quitosanas como agente de formação de películas também é divulgado na WO2006111426 e em 20 WO2007042682; o uso de quitosanas também é divulgado em Wenk, Myfungar Nagellak, Haut, Viavital Verlag, Essen, DE, Vol. 15, n. 7, 2004, páginas 307-308; RU2108114; EP10679383; Monti *et al.*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2005, United States, vol. 31, n. 1, 2005, páginas 11-25 17; WO03051376.

Foi verificado que o crescimento das unhas pode ser acelerado pela aplicação de produtos contendo quitosana ou derivados de quitosana, sozinhos ou em combinação com um ou mais princípios ativos, nas lâminas ungueais.

### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

O objetivo da presente invenção é representado pelo uso de quitosana, derivados de quitosana, e/ou de um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, para a aceleração do crescimento da unha.

Os derivados de quitosana preferidos são solúveis em água e são selecionados de amino-polissacarídeos de quitosana tendo um peso molecular mais alto do que 50000 Da, preferivelmente de 100000 a 500000 Da; entre eles hidroxialquil quitosanas, tais como hidroxipropil quitosana, e 5 carboxialquil quitosanas são particularmente preferidas.

Mais particularmente, ele é representado pelo uso de quitosana, um derivado de quitosana ou de um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, para a aceleração do crescimento da unha, durante o tratamento não apenas de doenças da unha, tais como onicomicose, psoriase ungueal, 10 líquen plano, ou dermatite atópica, mas também de distrofia ungueal e perturbações do crescimento da unha de várias origens.

Preparações líquidas ou semi-sólidas de quitosana ou de um derivado de quitosana, na forma de esmalte, creme, unguento, gel, loção, espuma para unhas, com um teor em quitosana de 0,1 a 10 % em peso, mais 15 preferivelmente de 0,2 a 5 % em peso, o mais preferivelmente de 0,3 a 2 %, são adequadas para acelerar o crescimento da unha quando regularmente aplicadas na superfície da unha.

Composições farmacêuticas serão preparadas de acordo com técnicas convencionais, usando excipientes compatíveis e carregadores 20 farmaceuticamente aceitáveis, e podem conter, em combinação, um ou mais princípios ativos com atividade complementar ou, em qualquer caso, útil.

Os agentes ativos que podem ser usados nas composições em combinações com as quitosanas da presente invenção incluem, mas não são limitados a, corticosteróides, agentes antipsoriáticos, agentes 25 imunossupressores, agentes antimicóticos, agentes anti-sépticos, umedecedores, e/ou agentes fortalecedores da unha.

Exemplos de corticosteróides incluem 21- acetoxipregnenolona, alclometasona ou seu sal de dipropionato, algestona, ancinonide, beclometasona ou seu sal de dipropionato, betametasona e sais

deste, incluindo, por exemplo, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato de betametasona sódico, fosfato e acetato de betametasona sódico, e valerato de betametasona; clobetasol ou seu sal de propionato, pivalato de clocortolona, hidrocortisona e sais deste, incluindo, 5 por exemplo, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona sódico, succinato de hidrocortisona sódico, tebutato de hidrocortisona e valerato de hidrocortisona; acetato de cortisona, desonide, desoximetasona, dexametasona 10 e sais deste, por exemplo, acetato e fosfato de sódio; diacetato de diflorasona, acetato de fludrocortisona, flunisolide, fluocinolona acetonide, fluocinonide, fluorometolona, flurandrenolide, halcinonide, medrisona, metilprednisolona e 15 sais deste, por exemplo, acetato, succinato de sódio; furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona e sais deste, por exemplo, acetato, dietilaminoacetato, fosfato de sódio, succinato de sódio, tebutato, trimetilacetato; prednisona, triancinolona e derivados destes, por exemplo, 20 acetonide, benetonide, diacetato, hexacetonide.

Exemplos de agentes antipsoriáticos incluem: derivados de antraceno, tal como ditranol; psoraleenos, como trioxsaleno ou metoxsaleno; 25 análogos de Vitamina D3, como calcitriol, calcipotriol ou tacalcitol; retinóides, como tazaroteno, acitretina ou etretinato; ácido fumárico e ésteres destes, por exemplo, éster monometílico, éster dimetílico.

Exemplos de agentes imunossupressores incluem ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus e sirolimus. Exemplos de agentes antimicóticos incluem: compostos de 1-hidróxi-2-piridona e seus sais, por exemplo, 30 ciclopirox, rilopirox, piroctona, ciclopirox olamina; derivados de imidazol e seus sais, por exemplo, clotrimazol, econazol, isoconazol, cetoconazol, miconazol, tioconazol, bifonazol, fenticonazol e oxiconazol; derivados de polieno e seus sais, por exemplo, nistatina, natamicina e anfotericina; derivados de alilamina e seus sais, por exemplo, naftifina e terbinafina;

derivados de triazol e seus sais, por exemplo, fluconazol, itraconazol, terconazol e voriconazol; derivados de morfolina e seus sais, por exemplo, amorolfina e morfolinas divulgadas na US-A-5.120.530; griseofulvina e compostos relacionados, por exemplo, griseofulvina; ácido undecilênico e

5 seus sais, em particular, os sais de zinco e cálcio de ácido undecilênico; tolnaftato e seus sais; e flucitosina e seus sais.

O agente antimicótico também pode ser selecionado de fontes naturais, em particular extratos vegetais. Exemplos destes extratos incluem óleo de melaleuca (*Melaleuca attemifolia*), óleo de lavanda (*Lavandula officinalis chaix*) e o extrato da folha da árvore neem (*Azadirachta indica*).

10 Exemplos dos agentes anti-sépticos incluem: cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, brometo de cetrímônio, clorexidina, cloreto de desqualínio, triclocarbano, triclosano, ácido salicílico, ácido benzóico e seus sais, ácido p-hidroxibenzóico e seus ésteres. Exemplos das 15 composições preparadas de acordo com a presente invenção incluem: esmalte, creme, unguento, gel, loção, espuma para unhas, para a aplicação à superfície da unha livremente ou sob medicação semi-oclusiva ou oclusiva.

As composições farmacêuticas e os usos da presente invenção agora serão mais completamente descritos pelos seguintes exemplos. 20 Entretanto, deve ser observado que tais exemplos são dados por via de ilustração e não de limitação.

#### EXEMPLO 1

Uma solução tendo o seguinte peso/% em peso da composição é preparada:

25	1. água purificada	21,0 %
	2. etanol	73,0 %
	3. acetato de etila	4,0 %
	4. hidroxipropil quitosana (HPCH)	1,0 %
	5. álcool cetoestearílico	1,0 %

### *Preparação*

A formulação é preparada usando-se um vaso fechado com um agitador. A este vaso são adicionados etanol, água deionizada e acetato de etila para formar uma mistura. Depois disso, álcool cetoestearílico é 5 adicionado. Finalmente, hidroxipropil quitosana é adicionada e a mistura resultante é agitada durante 24 horas ou até a dissolução.

A composição obtida tem uma aparência clara e homogênea mesmo depois do armazenamento prolongado. Além disso, quando aplicado sobre as unhas, o líquido é capaz de formar uma película não pegajosa e 10 elástica que pode fortemente aderir-se à superfície da unha.

### EXEMPLO 2

Um estudo clínico comparativo, aberto foi realizado para avaliar a eficácia de aceleração do crescimento da unha e a segurança da solução de acordo com o Exemplo 1 nas unhas de voluntários saudáveis. A 15 experiência foi conduzida por um único centro, sob controle dermatológico durante 4 semanas de tratamento.

Em particular o produto de estudo foi aplicado, uma vez ao dia, sobre 5 unhas da mão esquerda ou direita de acordo com uma lista em escolha aleatória e seguindo as instruções do Investigador; o aspecto de 20 aplicação do produto de estudo foi designado pelo Investigador em cada paciente incluído durante a inspeção de valor de referência. Unhas da mão oposta foram usadas como área de controle (unhas não tratadas).

Durante a experiência as seguintes inspeções foram realizadas:

- valor de referência - T0a (antes do uso do produto)
- inspeção de extensão de valor de referência - T0b (3 dias 25 depois de T0a)
  - inspeção final - T4a (depois de 25 dias de tratamento)
  - inspeção de extensão final - T4b (no final do tratamento de 4 semanas).

O estudo foi conduzido em 22 voluntários saudáveis (1 homem e 21 mulheres), cujo consentimento informado foi obtido, faixa de idade de 18 a 50 (média = 43). Todos os pacientes terminaram a experiência conforme a direção do protocolo.

5 Nenhum evento importante que pode ter interferido aos resultados de teste ocorreu durante o período de estudo.

O processamento de dados foi realizado por análise descritiva e conclusiva.

10 A atividade do produto foi expressada em valores absolutos e em termos relativos com respeito a uma área de controle não tratada. Em particular a análise estatística de dados experimentais foi realizada como segue:

- Comparação dos resultados de T4 de unhas tratadas e não tratadas *versus* condições básicas (teste t de Student).

15 - Comparação de unhas tratadas *vs* não tratadas de tempo em tempo (Análise de variações).

20 A velocidade do crescimento da unha (mm/dia) foi determinada para cada paciente comparando as imagens digitais da unha do polegar tanto das mãos tratadas quanto não tratadas, tomadas em condições de valor de referência (T0a *vs* T0b) e no final da experiência (T4a *vs* T4b).

Os resultados obtidos mostraram que o produto de estudo determinou um aumento estatisticamente significante (teste t de Student  $p < 0,01$  *vs* T0) de velocidade do crescimento da unha correspondendo a 15 % (de um valor médio basal de 0,071 mm/dia a um valor médio final de 0,082).

25 Nenhuma variação da velocidade do crescimento da unha foi enfatizada para as unhas não tratadas; de fato, o valor médio obtido em T0 e em T4 foi de 0,075 mm/dia.

Além do aumento da velocidade do crescimento da unha, um aumento importante da uniformidade da unha foi medido nas unhas tratadas,

significante vs controle, unhas não tratadas. Além disso, o tratamento foi muito bem tolerado e nenhum efeito colateral foi relatado.

### EXEMPLO 3

Uma solução tendo o seguinte peso/% em peso da composição  
5 é preparada:

1.	água purificada	13,0 %
2.	etanol	73,0 %
3.	ciclopirox	8,0 %
4.	acetato de etila	4,0 %
10	5. hidroxipropil quitosana (HPCH)	1,0 %
	6. álcool cetoestearílico	1,0 %

#### Preparação

A formulação é preparada usando-se um vaso fechado com um agitador. A este vaso são adicionados etanol, água deionizada e acetato de etila para formar uma mistura. Depois disso, álcool cetoestearílico e ciclopirox são adicionados. Finalmente, hidroxipropil quitosana é adicionada e a mistura resultante é agitada durante 24 horas ou até a dissolução.

A composição obtida tem uma aparência clara e homogênea mesmo depois do armazenamento prolongado. Além disso, quando aplicado sobre as unhas, o líquido é capaz de formar uma película não pegajosa e elástica que pode aderir-se fortemente à superfície da unha.

### EXEMPLO 4

A eficácia da aceleração do crescimento da unha das soluções de acordo com o Exemplos 3 (denominadas P-3051) e 1 (usadas como um placebo) foi medida na estrutura de um estudo clínico controlado em 25 pacientes com onicomicose devido a fungos dermatófitos.

O estudo foi multicentro, aleatorizado, de longa duração, estudo duplo cego, em grupos paralelos, de três divisões: a solução de P-3051 como no Exemplo 3, contendo hidroxipropilquitosana como um ingrediente e

ciclopirox como agente antifúngico ativo; a solução de placebo como no Exemplo 1, contendo hidroxipropilquitosana como um ingrediente, mas sem nenhum agente antifúngico ativo, e um esmalte para unhas de referência da marca US (Penlac®), contendo ciclopirox a 8 % como agente antifúngico, e

5 água, isopropanol, resina de monoéster como outros ingredientes. A solução de referência diferiu da solução de P-3051 de teste em que nenhuma quitosana estava contida na referência. Em geral, 467 pacientes foram aleatorizados em uma razão de 2:2:1 entre P-3051, produto de referência e placebo. Eles passaram por uma inserção de 4 a 8 semanas, tratamento de 48 semanas e

10 seguimento de 12 semanas. Entre os pontos finais de eficácia, a conversão para negativo de cultura fúngica, porcentagem de pacientes com 90 % da unha clara, a taxa de crescimento da unha saudável foram medidas durante o tratamento e seguimento. A taxa de crescimento da unha saudável é um parâmetro em que a contribuição tanto do efeito antimicótico quanto do efeito

15 de aceleração do crescimento da unha desempenham um papel específico.

Como esperado, o efeito de P-3051 e tratamentos ativos de referência sobre resultados micológicos foi similar, com cerca de 90 % de conversão para negativo de cultura fúngica no final do tratamento. A taxa de conversão para negativo de cultura micológica foi significativamente mais

20 baixa (70 %) em divisão de placebo, e este resultado também foi esperado.

Os resultados em termos de taxa de crescimento da unha são resumidos na tabela 1.

Tabela 1: Taxa de crescimento da unha saudável durante o tratamento com P-3051, um esmalte para unhas contendo ciclopirox a 8 % e hidroxipropilquitosana a 1 %; placebo, um esmalte para unhas contendo hidroxipropilquitosana a 1 %; Penlac de referência, um esmalte para unhas

5 contendo ciclopirox a 8 %.

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

A referência de mercado, contendo ciclopirox a 8 %, mas não quitosana, teve um aumento contínuo do crescimento da unha saudável, nas semanas 24, 36 e 48 do tratamento.

Placebo, contendo hidroxipropilquitosana, mas não o agente antifúngico ativo, também mostrou um aumento contínuo do crescimento da unha saudável, similar àquele da referência de mercado. Como deverá ser avaliado, P3051, contendo tanto a quitosana quanto ciclopirox a 8 % (o agente antifúngico ativo), foi definitivamente mais ativo do que a referência de mercado Penlac®, na taxa de crescimento da unha saudável.

15 É concluído que a presença de quitosana, tendo um efeito direto sobre a taxa de crescimento da unha, na composição de P-3051, fabricado de acordo com o Exemplo 3, melhorou o efeito do agente antimicótico em termos de crescimento da unha saudável.

### EXEMPLO 5

20 Uma formulação tendo o seguinte peso/% em peso da composição é preparada:

1. água purificada 29,375 %
2. etanol 96° 70,0 %
3. budesonide 0,025 %
4. hidroxipropil quitosana (HPCH) 0,5 %

5. óleo de mamona hidrogenado Peg-40 0,1 %

Preparação

A formulação é preparada conforme os Exemplos 1 e 3, adicionando-se hidroxipropil quitosana como o ingrediente final e agitando-se

5 durante 24 horas ou até a dissolução.

EXEMPLO 6

Uma formulação tendo o seguinte peso/% em peso da composição é preparada:

1.	propileno glicol	13,0 %
10	2. isopropanol	82,497 %
	3. calcitriol	0,003 %
	4. acetato de etila	4,0 %
	5. quitosana	0,5 %

Preparação

15 Quitosana é dissolvida em propileno glicol, depois calcitriol previamente dissolvido em isopropanol é adicionado. Depois acetato de etila é adicionado e a mistura resultante é agitada até a dissolução.

EXEMPLO 7

Um estudo clínico comparativo, aberto foi realizado para 20 avaliar a eficácia de aceleração do crescimento da unha da solução de acordo com o Exemplo 3 sobre as unhas de 24 voluntários homens saudáveis, da idade de 21 a 40 anos (média  $31,8 \pm SD 4,6$  anos) que forneceram seu consentimento informado. Neste experimento, a eficácia de aceleração do crescimento da unha da solução de acordo com o Exemplo 3 foi comparada 25 com aquela de um esmalte para unhas comercial (Loceryl-France) como uma referência, contendo os seguintes ingredientes: HCl de amorolfina a 5,574 %, copolímero de ácido metacrílico, triacetina, acetato de butila, acetato de etila, etanol. Os produtos de teste e de referência foram aleatoriamente auto-aplicados a todas as unhas dos dedos das mãos de cada uma das mãos durante

um período de 28 dias. O produto de teste foi aplicado uma vez ao dia por um pincel; a referência comercial foi aplicada duas vezes por semana conforme a indicação aprovada, usando-se uma espátula. Os produtos tanto de teste quanto de referência foram aplicados à noite. Antes de cada aplicação do teste 5 os pacientes foram instruídos a lavar suas mãos com água e sabão e secar corretamente; antes de cada aplicação de referência os pacientes tiveram que remover a camada de produto prévia com um cotonete com álcool isopropílico.

10 A atividade de aceleração do crescimento da unha foi avaliada no mesmo momento e com o mesmo método conforme o Exemplo 2.

15 Os resultados obtidos mostraram que a solução de teste de acordo com o Exemplo 3 determinou um aumento estatisticamente significante (teste t de Student  $p < 0,01$  vs T0) de velocidade do crescimento da unha correspondendo a 34 % (de um valor médio basal de 0,094 mm/dia a um valor médio final de 0,126).

Ao contrário, o crescimento das unhas aplicadas com o esmalte para unhas de referência não diferiu significativamente do valor de referência (0,104 mm/dia) até o final do experimento (0,117 mm/dia, não significante).

20 EXEMPLO 8

Uma formulação tendo o seguinte peso/% em peso da composição é preparada:

1. propileno glicol	13,0 %
2. isopropanol	82,5 %
3. acetato de etila	4,0 %
4. quitosana	0,5 %

Preparação

Quitosana é dissolvida em propileno glicol, depois isopropanol e acetato de etila são adicionados e a mistura resultante é agitada até a

dissolução.

#### EXEMPLO 9

Um estudo clínico comparativo, aberto foi realizado para avaliar a eficácia de aceleração do crescimento da unha da solução de acordo com o Exemplo 8 sobre as unhas de 6 voluntários homens saudáveis, da idade de 22 a 40 anos (média  $32,2 \pm SD 7,9$  anos) que forneceram seu consentimento informado. Neste experimento, a eficácia de aceleração do crescimento da unha da solução de acordo com o Exemplo 8 foi aleatoriamente auto-aplicada à noite, antes de irem dormir, a todas as unhas dos dedos das mãos de uma mão durante um período de 28 dias. Antes de cada aplicação do teste os pacientes foram instruídos a lavar suas mãos com água e sabão e secar corretamente.

A atividade de aceleração do crescimento da unha foi avaliada no mesmo momento e com o mesmo método conforme o Exemplo 2. As unhas não tratadas dos dedos das mãos serviram como unhas de referência. Os resultados obtidos são resumidos na figura 1. A solução de teste de acordo com o Exemplo 8 determinou um aumento estatisticamente significante (teste t de Student  $p < 0,01$  vs T0) de velocidade do crescimento da unha em cerca de 48 % (de um valor médio basal de 0,083 mm/dia a um valor médio final de 0,123).

Ao contrário o crescimento das unhas não tratadas de referência não diferiu significativamente do valor de referência (0,087 mm/dia) até o final do experimento (0,081 mm/dia).

## REIVINDICAÇÕES

1. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo, caracterizados pelo fato de que são para a aceleração da taxa de crescimento da unha.

5 2. Derivado de quitosana solúvel em água de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é um amino-polissacarídeo de quitosana.

10 3. Amino-polissacarídeo de quitosana de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que tem um peso molecular mais alto do que 50000 Da.

15 4. Amino-polissacarídeo de quitosana de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que tem um peso molecular de 100000 a 500000 Da.

5 5. Amino-polissacarídeo de quitosana de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é uma hidroxialquil quitosana.

6. Hidroxialquil quitosana de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que é hidroxipropil quitosana.

20 7. Amino-polissacarídeo de quitosana de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que é uma carboxialquil quitosana.

8. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizados pelo fato de que são administrados em combinação com um ou mais princípios ativos.

25 9. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizados pelo fato de que o dito princípio ativo é para o tratamento de doença da unha.

10. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 9,

caracterizados pelo fato de que a dita doença da unha é selecionada de infecção ungueal, psoríase ungueal, *lichen planus* da unha, dermatite atópica da unha, distrofia ungueal, avulsão da unha.

11. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 9, caracterizados pelo fato de que o dito princípio ativo é selecionado de corticosteróides, agentes antipsoriáticos, agentes imunossupressores, agentes antimicóticos, agentes anti-sépticos, umedecedores, e/ou agentes fortalecedores da unha.

10 12. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizados pelo fato de que são administrados topicalmente.

15 13. Quitosana, amino-polissacarídeo de quitosana e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 12, caracterizados pelo fato de que são aplicados à superfície da unha livremente ou sob medicação semi-oclusiva ou oclusiva.

20 14. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 12, caracterizados pelo fato de que são administrados por meio de uma formulação tópica.

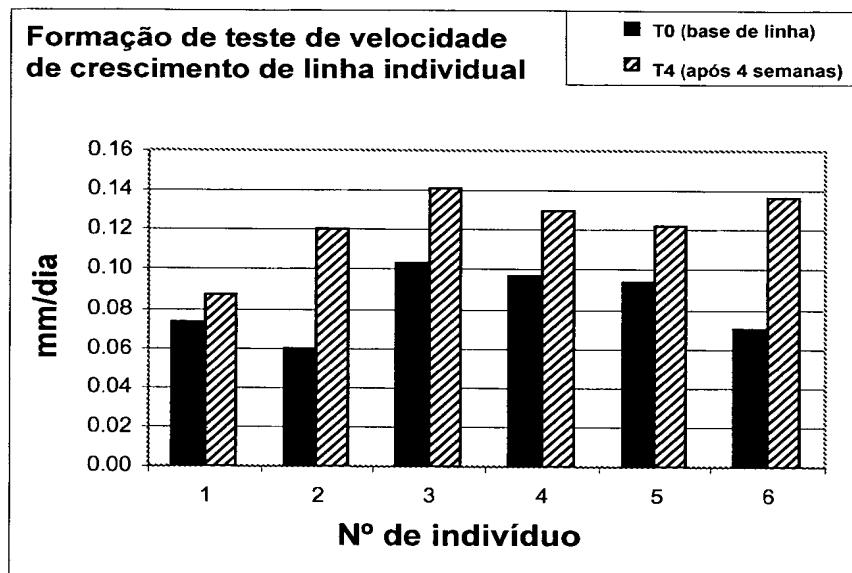
25 15. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 12, caracterizados pelo fato de que a dita formulação é um esmalte, uma pulverização, um creme, um unguento, um gel, uma loção ou uma espuma para unhas.

16. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 12, caracterizados pelo fato de que a dita formulação tem um teor em quitosana,

amino-polissacarídeo de quitosana e/ou um sal deste, de 0,1 a 10 % em peso com respeito ao peso total da formulação.

17. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 12,  
5 caracterizados pelo fato de que a dita formulação tem um teor em quitosana, amino-polissacarídeo de quitosana e/ou um sal deste, de 0,2 a 5 % em peso, com respeito ao peso total da formulação.

18. Quitosana, derivado de quitosana solúvel em água e/ou sal fisiologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 12,  
10 caracterizados pelo fato de que a dita formulação tem um teor em quitosana, amino-polissacarídeo de quitosana e/ou um sal deste, de 0,3 a 2 % em peso, com respeito ao peso total da formulação.

**Figura 1**

RESUMO**“QUITOSANA, DERIVADO DE QUITOSANA SOLÚVEL EM ÁGUA E/OU SAL FISIOLOGICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”**

A presente invenção diz respeito ao uso de quitosana, um derivado de quitosana ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, para aumentar a taxa de crescimento da unha. A invenção diz respeito ainda ao uso de quitosanas para acelerar a taxa de crescimento da unha durante o tratamento de doenças da unha, distrofia ungueal ou outras condições da unha, de modo a diminuir consideravelmente os tratamentos específicos das ditas doenças da unha, distrofia ungueal ou outras condições da unha.