



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31237 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/722; A61K 45/06; A61P 17/00; A61P 17/06; A61P 17/12; A61P 17/14; A61P 29/00**
- (43) Date de publication : **01.03.2010**

-
- (21) N° Dépôt : **32201**
- (22) Date de Dépôt : **04.09.2009**
- (30) Données de Priorité : **14.02.2007 EP 07102338.6**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/051479 07.02.2008**
- (71) Demandeur(s) : **POLICHEM S.A., 50 VAL FLEURI L-1526 Luxembourg (LU)**
- (72) Inventeur(s) : **MAILLAND, Federico**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **UTILISATION DE CHITOSANS POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES INFLAMMATOIRES DES ONGLES**
- (57) Abrégé : **DES FORMULATIONS POUR ONGLES À BASE DE CHITOSAN SONT UTILES POUR TRAITER DES MALADIES INFLAMMATOIRES DES ONGLES COMME LE PSORIASIS, LA DERMATITE ATOPIQUE ET LE LICHEN PLAN. LE CHITOSAN EST NORMALEMENT SOUS LA FORME D'UN DÉRIVÉ D'AMINO POLYSACCHARIDE, DE PRÉFÉRENCE HYDROSOLUBLE, TEL QUE L'HYDROXYPROPYL CHITOSAN. LA FORMULATION PEUT ÊTRE PRÉSENTÉE SOUS LA FORME D'UN VERNIS À ONGLES, D'UNE PULVÉRISATION, D'UNE CRÈME, D'UNE POMMADE, UN GEL, D'UNE LOTION OU D'UNE MOUSSE; SA TENEUR EN CHITOSAN, EN DÉRIVÉ DE CHITOSAN OU EN UN SEL DE CEUX-CI PEUT ÊTRE DE 0,1 À 25 % EN POIDS PAR RAPPORT AU POIDS TOTAL DE LA FORMULATION.**

ABSTRAIT

Les formulations d'ongle à base de chitosane sont utiles pour traiter les maladies inflammatoires des ongles telles que le psoriasis, la dermatite atopique et le lichen plan. La chitosane est normalement sous la forme d'un dérivé de polysaccharide aminé, préférablement hydrosoluble, tel que la chitosane hydroxypropylique. La formulation peut être une laque d'ongle, un pulvérisateur, une crème, un onguent, un gel, une lotion ou une mousse et peut avoir un contenu dans la chitosane, le dérivé de chitosane ou leur sel de 0.1 à 25 poids % par rapport à tout le poids total de la formulation.

UTILISATION DE CHITOSANES POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES INFLAMMATOIRES DES ONGLES

DESCRIPTION

La présente invention concerne l'utilisation de chitosane, un dérivé de chitosane ou leur sel acceptable physiologiquement, pour la préparation d'un médicament, ou d'un dispositif médical, ou d'un produit sanitaire, ou d'un produit cosmétique, sous la forme d'une laque d'ongle, utile pour le traitement topique des maladies inflammatoires des ongles, telles que le psoriasis, le lichen plan et la dermatite atopique.

Le psoriasis est une maladie de la peau hyper proliférative prédéterminée génétiquement, caractérisée par la prolifération accrue des cellules, l'accumulation de glycogène et la différenciation inachevée dans les cellules de l'épiderme. L'implication de l'ongle dans le psoriasis est commune et a été rapportée dans entre 50% et 56% des cas. Il est estimé que pendant une durée de vie entre 80% et 90% des patients psoriatiques, ces patients souffriront de la localisation d'ongle du psoriasis (*Berker, Baran et Dawber : l'ongle dans la maladie dermatologique. Dans : Baran et Dawber : Les maladies des ongles et leur gestion. Baran et autres, Eds, 3^{ème} E-D. Blackwell Science, 2001*). Généralement, 58% des patients avec le psoriasis des ongles considèrent que cette condition interfère avec leur travail et 52% décrivent la douleur comme un symptôme. Le psoriasis des ongles affecte les adultes et les enfants. Chez les enfants, l'implication d'ongles s'est avérée être entre 7% et 39% selon les différents auteurs. Chez les enfants avec l'arthrite psoriatique juvénile, 80% de ces enfants ont développé des piqûres, une manifestation d'ongles du psoriasis.

L'implication grave des ongles peut ne pas impliquer le psoriasis grave de la peau et le type de changement d'ongle n'est pas associé à aucune distribution particulière des lésions de la peau. Les signes cliniques du psoriasis peuvent être corrélés avec le site d'implication des structures épidermiques de l'ongle. Les dispositifs psoriatiques principaux dans les ongles sont, en séquence de fréquence :

- 1) Piqûre de corrosion : les trous sont des dépressions ponctuées, habituellement petites et profondes, qui peuvent changer de taille, de profondeur et de forme. Elles proviennent du psoriasis focal de la matrice proximale (la région où l'ongle est formé). La majorité des trous sont superficiels, et quand ils sont étendus ils peuvent produire des anomalies répugnantes en couleurs et en texture, et peuvent rendre l'ongle fragile. Histologiquement, les trous représentent un défaut dans les couches superficielles du plat de l'ongle et quand

le psoriasis devient plus marqué, un trou peut agrandir et produire un trou dans le plat de l'ongle.

- 2) Décoloration de l'ongle : les images typiques sont la leuconychie (aspect blanc de l'ongle), quand la matrice de l'ongle est impliquée, ou couleur saumonée quand le lit de l'ongle est impliqué. Le psoriasis dans le lit de l'ongle produit des taches ovales, de couleur saumonée, huileuses de tailles différentes.
- 3) Onycholyse : c'est un détachement du plat de l'ongle à partir du lit de l'ongle. Ceci se produit principalement quand les taches huileuses affectent l'hyponychium (la partie sous le plat de l'ongle) médialement ou latéralement. L'ongle onycholytique possède une couleur jaunâtre, due à une combinaison d'air et à l'accumulation des squames sous l'interface de l'ongle.
- 4) Hyperkératose sub-unguéale : c'est un épaissement des tissus sous le plat de l'ongle. Il est manifesté en tant que squames accumulées, et représente une expression du changement de la composition de kératine dans le psoriasis du lit de l'ongle.
- 5) Anomalies du plat de l'ongle : elles incluent la dépression transversale périodique, particulièrement sur les pouces où elles imitent les ongles de planche à laver. D'autres anomalies communes sont les arêtes longitudinales de l'ongle avec les bosses qui ressemblent à des goûtes de cire fondue.
- 6) Hémorragies linéaire sous l'ongle: elles se produisent dans des ongles de 42% des patients psoriatiques présentant la maladie de l'ongle et dans 6% de leurs ongles d'orteils. Le signe reflète l'orientation des vaisseaux capillaires dans le lit de l'ongle et la prolifération et la fragilité de ces capillaires dans le psoriasis actif.

Il peut y avoir une graduation psoriatique du pli de l'ongle proximal avec un gonflement doux du tissu ou une paronychia chronique. Les changements observés du plat de l'ongle dépendent de l'endroit et de la durée du processus de la maladie. Les lésions peuvent refléter le disfonctionnement de matrice transitoire et peuvent être limitées en ampleur, telle que les trous et les sillons transversaux. Alternativement, ils peuvent représenter la maladie et le résultat persistant dans des anomalies d'ongle soutenues, telles que la perte ou l'épaississement du plat de l'ongle. En plus de l'aspect esthétique, les ongles psoriatique sont fragiles et douloureux, et les patients sont empêchés de leurs activités de vie quotidienne.

Le traitement du psoriasis des ongles inclut des thérapies systémiques et/ou topiques. Les thérapies systémiques incluent les corticostéroïdes efficaces, les analogues de la vitamine

D, les rétinoïdes ou les agents immunosuppresseurs, et sont généralement évitées dues à leur toxicité potentielle, à moins que le patient présente une psoriasis généralisée très sévère.

Les thérapies topiques sont principalement pour l'application à la base de l'ongle. À cet emplacement, ils peuvent traiter le psoriasis du pli de l'ongle et peuvent pénétrer par la matrice fondamentale jusqu'à un degré limité. Une partie de l'arête transversale dans les ongles psoriatiques est associée à l'inflammation du pli d'ongle proximal. Si cet ongle est réduit, la fonction de la matrice retourne vers la normale et l'arête de l'ongle diminue. Si l'onycholyse est présente, le plat de l'ongle doit être équilibré de nouveau au point de séparation.

Les produits topiques utilisés dans le psoriasis sont les suivants :

1. Corticostéroïdes : l'acétonide de fluocinolone, l'acétonide de triamcinolone, les sels de bethametasone, le propionate de clobétasole, sont connus dans le domaine. Tous sont appliqués sous le médicament occlusif, et les effets secondaires tels que la dystrophie de phalange distale ont été rapportés (*Deffer et Goette Archives de la dermatologie, 1987, 123:571 - 572. Requena et autres. Archives de la dermatologie, 1990, 126:1013 - 1014*).
2. Le Calcipotriol : selon des rapports de la littérature (*Kokely et autres., 1994, J. Dermatol. Treatment, 5:149 - 150*) le calcipotriol topique peut être utile comme un traitement du psoriasis de l'ongle. La limite de cette thérapie est représentée par le besoin du médicament occlusif, qui est gênant pour les patients, et le risque d'effets secondaires systémiques sévères, dû à l'affaiblissement de la fonction rénale et du métabolisme de calcium, ainsi ce médicament n'est pas recommandé, par exemple, pour les enfants.
3. La cyclosporine : la cyclosporine topique a été utilisée dans un seul sujet, appliquant 10% d'une préparation huileuse sous le médicament occlusif pendant plusieurs mois, avec un avantage clinique (*Tosti A., Dermatologica, 1990, 180:110*).
4. La rétinoïde : l'utilisation topique sous le médicament occlusif d'une crème de tazarotène a donné un avantage clinique (*Bianchi et autres. Br J Dermatol. 2003, 149:207 - 9*).

Tous les traitements topiques du psoriasis de l'ongle dans le domaine sont caractérisés par le besoin du médicament occlusif, qui est gênant pour le patient, altèrent leur qualité de vie et peuvent être appliqués dans la pratique seulement pendant la nuit. Ainsi, il y a un besoin insatisfaisant fort pour de nouveaux agents thérapeutiques efficaces, simples dans leurs utilisations et suffisamment sans danger pour permettre l'utilisation chronique par des patients.

Le lichen plan est également une maladie inflammatoire de la peau, avec l'évidence d'une susceptibilité génétique, probablement due à un déséquilibre immunitaire, souvent associé à l'implication systémique (*de Berker, Baran et Dawber : l'ongle dans la maladie dermatologique. Dans : Baran et Dawber : Les maladies des ongles et leur gestion. Baran et autres Eds, 3^{ème} E-D. Blackwell Science, 2001*).

Le lichen plan peut impliquer le plat de l'ongle par l'apparition dans les sous-types cliniques suivants :

- 1) Lichen plan typique
- 2) Dystrophie des vingt ongles
- 3) Atrophie idiopathique des ongles

Quand une maladie du pli d'ongle est présente, ceci indique que la matrice d'ongle proximale est impliquée et les changements du plat de l'ongle sont susceptibles de se produire bientôt ultérieurement. L'ongle reflète graduellement le processus de la maladie avec une ligne rouge longitudinale indiquant un plat amincissant de l'ongle, évoluant vers une division distale, où il est plus fragile. La prochaine étape est une division complète. L'ulcération, les érosions hémorragiques et la cicatrisation peuvent apparaître. La piqûre de corrosion est également une manifestation du lichen plan de la matrice d'ongle proximale. Le lichen plan implique rarement exclusivement le lit de l'ongle et les dispositifs de la maladie du lit de l'ongle incluent l'hyperkératose et l'onycholyse.

Le pronostic dépend du degré de l'implication et de la cicatrisation de la matrice. L'implication complète de la matrice de l'ongle et le lit de l'ongle produira une perte totale du plat de l'ongle et de l'atrophie permanente avec la cicatrisation. Le traitement est symptomatique, y compris les corticostéroïdes oraux, les rétinoïdes et l'azathioprine. Des types non cicatrisants sévères peuvent être assistés par le traitement topique avec les corticostéroïdes efficaces.

Naturellement, les maladies inflammatoires des ongles sont des conditions chroniques, qui ne répondent pas certainement à un traitement thérapeutique. Ainsi, quant à la peau, le traitement idéal est perpétuel et il est pratiqué en deux cycles thérapeutiques ou plus par an pendant la vie du patient.

Les dérivés de chitosane sont des polysaccharides aminés, dérivés de la chitine extraite à partir de l'exosquelette des crustacés, connu dans le domaine pour leur utilisation dans différentes préparations de la peau. Le KR20020084672 montre la chitosane en tant qu'ingrédient de microsphères, utile comme porteur pour la séparation des protéines ou des

peptides; le KR20020048534 rapporte la chitosane comme ingrédient de composition emballée pour le massage de la peau, y compris la cire de paraffine comme composant efficace ; le JP2005306746 montre l'utilisation de chitosane pour obtenir un agent thérapeutique de ride comme ingrédient des préparations colloïdales ou spongieuses de la toxine botulinique. Le WO2005055924 se rapporte sur les dérivés de chitosane comme ingrédients des hydrogels utiles pour les pansements de remplissage de cavité. Le JP2004231604 montre des compositions de chitosanes ayant un degré élevé de déacétylation, comme ingrédient d'une feuille porteuse avec une texture spongieuse poreuse. Le WO03042251 montre des compositions comportant la chitosane sous la forme d'un entrelacement de fibres nano formées. Le WO02057983 montre une multicouche, une feuille d'espace d'air de chitosane avec une structure lamellaire régulière qui retient des médicaments pendant une période prolongée; le JP11060605 montre un dérivé amphiphile de chitosane qui peut être utilisé comme stabilisateur ou émulsifiant de dispersion dans un médicament pour l'application à la peau. Le US2004043963 montre l'acide linoléique conjugué de chitosane et une Vitamine conjuguée A de chitosane pour la préparation de compositions pour le traitement des maladies inflammatoires de la peau, y compris la dermatite atopique, l'eczéma et le psoriasis. D'ailleurs, l'EP1303249 montre l'utilisation des dérivés de chitosane hydrosolubles en tant qu'ingrédients filmogènes des laques d'ongles, y compris les agents antimycosiques pour le traitement des infections d'ongles fongiques, tandis que le WO2004/112814 montre une composition de restructuration d'ongles basée sur un extrait d'herbe du genre Equisetum en combinaison avec l'hydroxypropylchitosane, qui est utilisé comme agent de formation de film. L'utilisation des chitosanes en tant qu'agents filmogènes est également montrée dans le WO2006111426 et dans le WO2007042682.

Le WO03051376 montre l'utilisation des oligomères de chitosane ayant un poids moléculaire de moins de 10000 Da pour empêcher ou pour réduire l'inflammation ou l'hypersensibilité.

Aucune des références connues dans le domaine ne se rapporte sur n'importe quelle activité de chitosanes ou de polysaccharides aminés de chitosane dans les maladies inflammatoires d'ongles, les chitosanes ayant été utilisées jusqu'ici comme porteuses des actifs dans diverses maladies ou comme agent filmogène dans des infections mycotiques.

Actuellement, il est étonnamment constaté que les chitosanes, les polysaccharides aminés de chitosane et/ou leurs sels physiologiquement acceptables, sont utile pour le traitement topique des maladies inflammatoires des ongles, tels que le psoriasis, le lichen plan, l'alopecie areata et la dermatite atopique. Les chitosanes et les polysaccharides aminés

de chitosane imprègnent les structures de kératine et atteignent la matrice de l'ongle, où le défaut de la kératinisation se produit pendant les maladies inflammatoires, par la diminution de l'inflammation à ce niveau, ainsi en permettant la croissance d'un ongle sain et lisse. Une fois appliquées chroniquement sur la surface de l'ongle, les laques d'ongle contenant la chitosane ou ses dérivés ont comme conséquence une diminution ou une disparition de la piquûre de corrosion et de la desquamation, rendant ainsi l'ongle moins fragile et réduisant la douleur.

Les laques basées des ongles sur la chitosane et/ou sur les dérivés de chitosane, comme polysaccharides aminés de chitosane, sont simples à être utilisées et tellement sans danger pour permettre l'application chronique par les patients. D'ailleurs, les laques d'ongles peuvent contenir d'autres agents actifs sur l'inflammation d'ongle, renforçant ainsi leur activité et permettant une adhérence durable sur la surface d'ongles, appropriée au dégagement durable à l'ongle, évitant les médicaments occlusifs.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

L'objet de la présente invention est l'utilisation de la chitosane, un polysaccharide aminé de chitosane et/ou leur sel physiologiquement acceptable, pour le traitement topique des maladies inflammatoires des ongles, tels que le psoriasis, le lichen plan et dermatite atopique.

Les polysaccharides aminés de chitosane préférés sont hydrosolubles et possèdent un poids moléculaire supérieur que 50000 Da, préférablement de 100000 à 500000 Da; parmi eux les chitosanes hydroxyalkyliques, tels que les chitosanes hydroxypropyliques, et les chitosanes de carboxyalkyl sont particulièrement préférables.

Les laques basées d'ongles sur la chitosane ou sur les polysaccharides aminés de chitosane, sous forme de solutions, émulsions, colloïdes, ou suspensions, avec un contenu en chitosane ou en polysaccharide aminé de chitosane de 0.1 à 10 poids %, plus préférablement de 0.2 à 5 poids %, encore plus préférablement de 0.3 à 2.0%, conviennent pour améliorer de manière significative la dystrophie d'ongles dans les patients présentant des maladies inflammatoires des ongles, tels que la localisation d'ongle du psoriasis, en diminuant la fragilité, la douleur et la piquûre de corrosion, et en améliorant l'aspect cosmétique des ongles.

Des compositions pharmaceutiques seront préparées selon des techniques conventionnelles, à l'aide des excipients compatibles et des porteurs pharmaceutiquement acceptables, et peuvent contenir, en association, d'autres principes actifs avec une activité

complémentaire ou, dans n'importe quel cas, utile. Les exemples de ces compositions préparés selon la présente invention incluent: les solutions, les émulsions, les suspensions, les colloïdes, pour l'application aux ongles.

Les compositions selon la présente invention peuvent contenir un ou plusieurs agents actifs à partir des corticostéroïdes, des immunosuppresseurs, des agents antipsoriatiques, des kératolytiques, des rétinoïdes, des extraits de plante, et sont convenables pour traiter les maladies inflammatoires des ongles, telles que le psoriasis, la dermatite atopique, et le lichen plan.

Les exemples des corticostéroïdes qui peuvent être inclus dans la composition selon la présente invention incluent l'acétylprégnénolone 21, l'alclométasone de dipropionate ou son sel, l'algéstone, l'amcinonide, le bethametasone de dipropionate ou son sel, le bethametasone et son sels, y compris, par exemple, le benzoate de bethametasone, le dipropionate de béchlométasone, le phosphate de sodium de bethametasone, le phosphate et l'acétate de sodium de bethametasone, et le valérate de bethametasone; le clobétasol de propionate ou son sel, le pivalate de clocortolone, l'hydrocortisone et leurs sels, y compris, par exemple, l'acétate d'hydrocortisone, butyrate d'hydrocortisone, le cypionate d'hydrocortisone, le phosphate d'hydrocortisone, le phosphate de sodium d'hydrocortisone, le succinate de sodium d'hydrocortisone, le tébutate d'hydrocortisone et le valérate d'hydrocortisone; l'acétate de cortisone, le désonide, le désoximétasone, le dexaméthasone et leurs sels, par exemple, le phosphate d'acétate et de sodium; diacétate de diflorasone, acétate de fludrocortisone, le flunisolide, l'acétonide de fluocinolone, le fluocinonide, le fluorométholone, le flurandrénolide, l'halcinonide, le médrysone, le méthylprednisolone et leurs sels, par exemple, l'acétate, le succinate de sodium ; le furoate de mométasone, l'acétate de paraméthasone, prédnisolone et leurs sels, par exemple, l'acétate, le diéthylaminoacétate, le phosphate de sodium, le succinate de sodium, le tébutate, triméthylacétate; le prédnisone, le triamcinolone et leurs dérivés, par exemple, l'acétonide, le bénétonide, le diacétate, l'héxacétonide.

Les exemples des agents immunosuppresseurs qui peuvent être inclus dans la composition selon la présente invention incluent : le cyclosporin, le tacrolimus, le pimecrolimus et le sirolimus.

Les exemples des agents antipsoriatiques qui peuvent être inclus dans la composition selon la présente invention incluent : les dérivés d'anthracène, tels que le dithranol ; les psoralènes, comme le trioxsalène ou le méthoxsalène; les analogues de la vitamine D3, comme le calcitriol, le calcipotriol ou le tacalcitol; les rétinoïdes, comme l'acide de rétinoïde,

le trétinoïne, l'isotrétinoïne, l'étrétinate et l'acitrétine, le tazarotène ; l'acide fumarique et leurs esters, par exemple, l'ester monométhyle, l'ester diméthyle.

Les kératolytiques sont des agents d'épluchement, utiles pour enlever la couche externe cornée de la peau, c'est-à-dire, pour favoriser le déplacement des cellules mortes de la peau à partir du *stratum corneum*. Les exemples de kératolytiques qui peuvent être inclus dans la composition selon la présente invention incluent: l'acide salicylique ; le peroxyde de benzoyle.

Les compositions selon la présente invention sont appliquées sur la surface des ongles par une brosse, ou par un applicateur de plat, ou par un pulvérisateur.

Les compositions pharmaceutiques et les utilisations de la présente invention seront maintenant plus entièrement décrites par les exemples suivants. Cependant, on devrait noter que de tels exemples sont donnés à titre d'illustration et non pas de limitation.

EXEMPLE 1

Une laque d'ongle ayant la composition suivante poids /poids % est préparée :

1. eau épurée	21.0%
2. éthanol	73.0%
3. acétate éthylique	4.0%
4. chitosane hydroxypropylique (HPCH)	1.0%
5. alcool de cétostéaryl	1.0%

Préparation

La formulation est préparée en utilisant un vaisseau fermé avec un agitateur. À ce vaisseau sont ajoutés l'éthanol, l'eau déionisée et l'acétate éthylique pour former un mélange. Ensuite, l'alcool de cétostéaryl est ajouté. En conclusion, la chitosane hydroxypropylique est ajoutée et le mélange résultant est remué pendant 24 heures ou jusqu'à la dissolution.

La composition obtenue possède un aspect clair et homogène même après un stockage prolongé. D'ailleurs, une fois appliqué sur les ongles, le liquide peut former un film de matte, non collant et élastique qui pourrait fortement adhérer à la surface de l'ongle.

EXEMPLE 2

Une laque d'ongle ayant la composition suivante poids /poids % est préparée :

1. eau épurée	29.375%
2. éthanol 96°	70.0%

3. budésonide	0.025%
4. chitosane hydroxypropylique (HPCH)	0.5%
5. Huile de ricin hydrogénée Peg-40	0.1%

Préparation

La formulation est préparée selon les exemples 1 et 3, en ajoutant la chitosane hydroxypropylique comme ingrédient final et en agitant pendant 24 heures ou jusqu' à la dissolution.

EXEMPLE 3

Une laque d'ongle ayant la composition suivante poids /poids % est préparée:

1. glycol de propylène	13.0%
2. isopropanol	82.497%
3. calcitriol	0.003%
4. acétate éthylique	4.0%
5. chitosane	0.5%

Préparation

La Chitosane est dissoute dans le glycol de propylène, puis le calcitriol précédemment dissous dans l'isopropanol est ajouté. Alors l'acétate éthylique est ajouté et le mélange résultant est remué jusqu'à la dissolution.

EXEMPLE 4

Une laque d'ongle ayant la composition suivante poids /poids % est préparée:

1. eau épurée	29.35%
2. éthanol 96°	70.00%
3. chitosane hydroxypropylique (HPCH)	0.50%
4. bethametasone -17-valerate	0.05%
4. Huile de ricin hydrogénée PEG-40	1.00%

Préparation

La formulation a été préparée en utilisant un vaisseau fermé approprié équipé d'un agitateur. À ce vaisseau sont ajoutés l'éthanol, le bethametasone -17-valerate et l'Huile de ricin hydrogénée PEG-40. Le mélange a été remué et par la suite l'eau a été ajoutée. Après

une agitation courte la chitosane hydroxypropylique a été ajoutée. Le mélange a été remué pendant 24 heures jusqu'à la dispersion complète de la chitosane hydroxypropylique. La composition résultante est un liquide limpide et sans couleur, avec une odeur alcoolique typique.

EXEMPLE 5

Une laque d'ongle ayant la composition suivante poids /poids % est préparée:

1. eau épurée	29.0%
2. éthanol 96	60.0%
3. chitosane hydroxypropylique (HPCH)	0.5%
4. cyclosporine	5.0%
5. urée	5.0%
6. Polyéthylénlycol 400	0.5%

Préparation

La formulation a été préparée en utilisant un vaisseau fermé approprié équipé d'un agitateur. À ce vaisseau sont ajoutés l'eau et l'éthanol, et après une agitation courte la cyclosporine est ajoutée. La dissolution complète était immédiate. Par la suite, l'urée a été ajoutée, et, après la dissolution, le Polyéthylenglycol 400 a été ajouté. Après 10 minutes d'agitation la chitosane hydroxypropylique a été ajoutée. Le mélange a été remué pendant 8 heures jusqu'à la dissolution complète de la chitosane hydroxypropylique. La composition résultante était un liquide limpide et sans couleur, même après un stockage prolongé.

D'ailleurs, le liquide pouvait former un film de matte, non collant et élastique qui pourrait fortement adhérer à la surface de l'ongle.

EXEMPLE 6

Une laque d'ongle ayant la composition suivante poids /poids % est préparée:

1. eau épurée	19.45%
2. glycol de propylène	10.00%
2. isopropanol	70.00%
3. chitosane	0.50%
4. dipropionate de béchlométasone	0.05%

Préparation

La formulation a été préparée par la dissolution de la chitosane et le dipropionate de béchlométasone dans le glycol de propylène, ajoutant par la suite les autres ingrédients, et remuant le mélange jusqu'à la dissolution. Le liquide résultant pouvait former un film élastique qui pourrait fortement adhérer à la surface de la peau.

EXEMPLE 7

Une laque d'ongle ayant la composition suivante poids /poids % est préparée:

1. eau épurée	52.0%
2. éthanol	36.5%
3. monométhyletère de diéthylenglycole	0.5%
4. méthylsulphonylméthane (DMSO ₂)	5.0%
5. chitosane hydroxypropylique (HPCH)	1.0%
6. extrait glycolique d' <i>Arvense d'Equisetum</i>	5.0%

Préparation

La formulation a été préparée en utilisant un vaisseau fermé approprié équipé d'un agitateur. À ce vaisseau étaient ajoutés l'éthanol, l'eau déionisée et le monométhyletère de diéthylène glycole pour former un mélange. Ensuite, après la dissolution, l'extrait glycolique d'*Arvense d'Equisetum* et le méthane de méthylsulphonyl ont été ajoutés. En conclusion, la chitosane hydroxypropylique a été ajoutée et le mélange résultant a été remué pendant 24 heures ou jusqu'à la dissolution.

La composition en laque d'ongle obtenue a eu un aspect clair et homogène et une couleur jaunâtre même après un stockage prolongé. D'ailleurs, la laque pouvait former une feuille de matte, non collante et plastique qui pourrait fortement adhérer aux ongles. Une fois appliquée, l'humidité et la laque perméable à l'air n'ont pas brûlé ou n'ont pas causé d'irritation sur la peau adjacente ou sur le lit péri unguéal.

EXEMPLE 8

Une étude clinique ouverte et contrôlée a été réalisée pour évaluer l'efficacité et le profil de sûreté de la laque d'ongle selon l'exemple 7 sur des patients avec le psoriasis des ongles. Les patients impliqués étaient 20 femmes et 10 hommes, âgés entre 18 et 75 ans (moyen 46.5 ans) affectés par le psoriasis des ongles, avec des lésions symétriques des deux côtés. Les changements d'ongles étaient manifestes de 6 mois - 2 ans antérieurement à

l'inclusion dans l'étude, avec les caractéristiques cliniques suivantes: présence de piquêre=15%; présence d'onycholyse=9%; présence de leuchonychia=6%. La sévérité du psoriasis des ongles, mesurée par le score de NAPSI (index de sévérité de psoriasis d'ongles, selon *Baran R., Br J Dermatol, 2004, 150:568 - 569 ; Parrish et autres., J AM Acad Dermatol, 2005, 53:745 - 476*), était entre 2 et 5. La laque d'ongles selon l'exemple 7 a été appliquée une fois quotidiennement par les patients sur les ongles de la main gauche pendant 24 semaines consécutives. Aucun autre traitement antipsoriatique systémique ou topique n'a été pris par les patients pendant toute la période du traitement. À la fin, l'efficacité thérapeutique a été jugée par l'investigateur par un examen clinique à une lumière froide, et comparée aux ongles de la main droite. À la fin du traitement de 24 semaines, le résultat des ongles traités a été jugé comme « excellent » dans 18 cas, « bon » dans 5 cas et « nul » dans 5 cas, alors que les mains non traitées étaient non modifiées comparées à la ligne de base. Les 2 cas restants ont été disparus au suivi. La qualité de la vie des patients, mesurée par l'index de qualité de Vie Dermatologique (DLQI) est un questionnaire de vie de qualité validée de 10-questions simples (Finlay et Khan : *Dermatologie clinique et expérimentale, 1994, 19:210 - 216* liée à la main traitée, également résultée comme tellement améliorée à la fin du traitement comparée à la ligne de base (schéma 1).

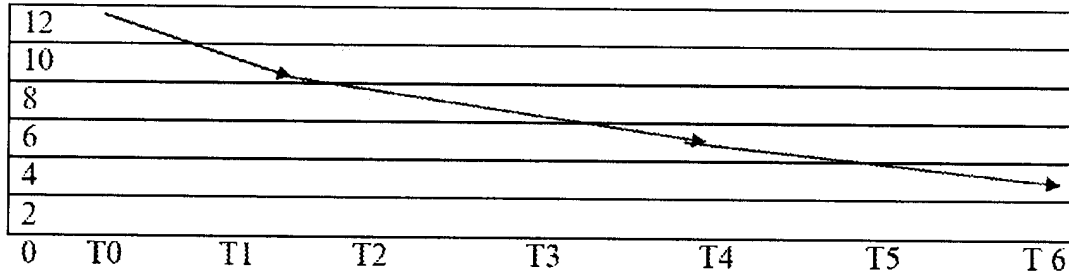
Durant l'étude, aucun événement défavorable ne s'est produit, et la tolérabilité du produit selon l'exemple 7 a été jugée comme optimale par 100% des patients. Le jugement des patients était toujours très satisfaisant concernant la facilité du traitement et les caractéristiques organoleptiques du produit.

REVENDEICATIONS

1. Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel physiologiquement acceptable pour le traitement des maladies inflammatoires des ongles.
2. Un polysaccharide aminé de chitosane selon la revendication 1, qui est hydrosoluble.
3. Un polysaccharide aminé de chitosane selon la revendication 2, caractérisé par un poids moléculaire plus supérieur que 50000 Da.
4. Un polysaccharide aminé de chitosane selon la revendication 2, caractérisé par un poids moléculaire de 100000 à 500000 Da.
5. Un polysaccharide aminé de chitosane selon la revendication 2, qui est une chitosane hydroxyalkylique.
6. Un chitosane hydroxyalkylique selon la revendication 5, qui est une chitosane hydroxypropylique.
7. Un polysaccharide aminé de chitosane selon la revendication 2, qui est une chitosane carboxyalkylique.
8. Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel physiologiquement acceptable selon n'importe laquelle des revendications précédentes, où ladite maladie inflammatoire des ongles est choisie parmi le psoriasis d'ongles, le lichen plan, la dermatite atopique, l'alopecie areata.
9. Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel physiologiquement acceptable selon n'importe laquelle des revendications précédentes, qui est administré en combinaison avec un ou plusieurs principes actifs.
10. Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel physiologiquement acceptable selon la revendication 9, où ledit principe actif est choisi parmi les corticostéroïdes, les agents kératolytiques, les agents anti-inflammatoires non stéroïdes, les agents anti-psoriatiques, les agents immunosuppresseurs, les agents antiseptiques, les crèmes hydratantes, et/ou les agents de renforcement des ongles.
11. Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel physiologiquement acceptable selon la revendication 9, où ledit principe actif est choisi parmi le bethametasone, le budésonide, le clobétasol et leurs sels ; l'acide salicylique, l'acide benzoïque et leurs sels ; l'extrait de plante d'*Arvense Equisetum* ou l'*Harpagophyton Procumbens* ; le diclofénac, l'aspirine, le kétoprofène ; le calcipotriol, le calcitriol ; le tretinoïn, l'acitretin, le tazarotène ; le cyclosporine.

12. Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel physiologiquement acceptable selon n'importe laquelle des revendications précédentes, qui est administré de manière topique.
13. Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel physiologiquement acceptable selon la revendication 12, qui est appliquée librement à la surface de l'ongle ou sous le médicament semi occlusif ou occlusif.
14. Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel physiologiquement acceptable selon la revendication 12, qui est administrée par le moyen d'une formulation topique.
15. Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel physiologiquement acceptable selon la revendication 14, où ladite formulation est une laque d'ongle, un pulvérisateur, une crème, un onguent, un gel, une lotion ou une mousse.
16. Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel physiologiquement acceptable selon la revendication 14, où ladite formulation possède un contenu dans la chitosane, Un polysaccharide aminé de chitosane et/ou son sel, de 0.1 à 25 poids %, préférablement de 0.3 à 10 poids %, plus préférablement de 0.5 à 5 poids %, par rapport à tout le poids total de la formulation.

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.