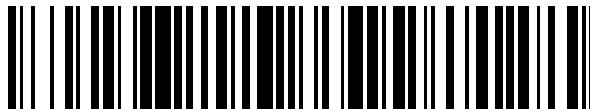


19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 491 340**

21 Número de solicitud: 201300228

51 Int. Cl.:

C08B 37/08 (2006.01)**A61K 31/722** (2006.01)**A61K 8/73** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

05.03.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

05.09.2014

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (100.0%)
OTRI - Pabellón de Brasil, Paseo de las Delicias
s/n
41012 Sevilla ES

72 Inventor/es:

DE PAZ BÁÑEZ, María Violante;
JIMÉNEZ-CASTELLANOS BALLESTEROS, María
Rosa;
LUCERO MUÑOZ, María Jesús;
CASAS DELGADO, Marta y
FERRIS VILLANUEVA, Cristina

54 Título: **Nueva composición de conjugados de quitosan o derivados con tiolactonas**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a conjugados del quitosan (o sus derivados) con tiolactonas (síntesis y estructuras químicas), en las composiciones cosméticas, biomédicas-farmacéuticas que contienen dichos conjugados, y a sus aplicaciones, que presentan las siguientes propiedades: no tóxicos, biodegradables, con excelentes propiedades de mucoadhesión, cohesión e inhibición enzimática, con propiedades mejoradas de permeabilidad, captación celular y gran estabilidad como agentes de recubrimiento de cánulas y otros dispositivos médicos y como sistemas transportadores de fármacos, esto es, con largos tiempos de permanencia de los principios activos englobados, lo que garantiza un excelente control en la liberación de los fármacos incluidos en la formulación y además, capaces de gelificar en presencia de oxígeno.

ES 2 491 340 A1

DESCRIPCIÓN

NUEVA COMPOSICIÓN DE CONJUGADOS DE CHITOSAN O DERIVADOS CON TIOLACTONAS.

OBJETO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a la obtención de conjugados del chitosan (o sus derivados) con tiolactonas (síntesis y estructuras químicas), y sus composiciones cosméticas, biomédicas-farmacéuticas que contienen dichos conjugados, y a sus aplicaciones, que presentan las siguientes propiedades: no tóxicos, biodegradables, con excelentes propiedades de mucoadhesión, cohesión e inhibición enzimática, con propiedades
10 mejoradas de permeabilidad, captación celular y gran estabilidad como agentes de recubrimiento de cánulas y otros dispositivos médicos y como sistemas transportadores de fármacos, esto es, con largos tiempos de permanencia de los principios activos englobados, lo que garantiza un excelente control en la liberación de los fármacos incluidos en la formulación y además, capaces de gelificar en presencia de oxígeno. Los conjugados
15 mencionados y sus composiciones cosméticas o biomédico-farmacéuticas son de utilidad, por ejemplo y sin sentido limitativo, en el tratamiento o cuidado de la piel, mucosas y cuero cabelludo, tratamiento, prevención o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes o patologías sistémicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 El uso de compuestos poliméricos en formulaciones cosméticas y farmacéuticas tiene una larga tradición. Al principio, solamente se utilizaban polímeros de origen natural, tales como la celulosa, almidón y gelatina, si bien el desarrollo de la química orgánica condujo a la generación de una gran variedad de polímeros sintéticos, tales como por ejemplo los poliacrilatos. Pero la química orgánica, además, permitió efectuar modificaciones químicas
25 en los polímeros naturales, con el fin de mejorar sus características de forma significativa. Así, la generación de éteres de celulosa, por ejemplo, dio lugar a polímeros que se usan actualmente en la industria cosmética y farmacéutica mostrando importantes propiedades de gelificación en medio acuoso.

El chitosan es un copolímero compuesto por unidades repetitivas de *N*-acetil-D-glucosamina
30 y D-glucosamina; está disponible comercialmente con diferentes proporciones de ambas unidades dependiendo del porcentaje de desacetilación llevado a cabo en el polímero

matriz, la quitina. Es un polímero policatiónico que tiene, en la unidad D-glucosamina, un grupo amino y dos grupos hidroxilo, estando el grupo amino acetilado en la unidad de *N*-acetil-D-glucosamina. La cadena polisacáridica es muy similar a la de la celulosa, en las que la posición C2 ha sido sustituida por un grupo amino (en el caso de la unidad repetitiva de D-glucosamina) o un grupo acetamido (en la unidad repetitiva de *N*-acetil-D-glucosamina). Las uniones entre las unidades repetitivas se produce por enlaces β -1,4-O-glucosídico; los pesos moleculares oscilan entre los 10 kDa y los 1000 kDa y se presentan con un grado de *N*-acetilación variable. Después de su procesado, el chitosan presenta una estructura cristalina rígida fijada por puentes de hidrógeno inter e intramoleculares.

10 La fuente del chitosan es un polímero natural, la quitina, que es el segundo polisacárido más abundante en la naturaleza después de la celulosa. La quitina se encuentra en el exoesqueleto (caparazón) de los crustáceos (por ejemplo, gambas, langostas, cangrejos), insectos y algunos hongos. En el mundo se obtienen anualmente varios millones de toneladas de quitina, por lo que este biopolímero representa una fuente disponible real y
15 además barata⁽¹⁻³⁾.

El chitosan se obtiene por desacetilación termoquímica de la quitina en presencia de álcalis. Las condiciones que se usen para la desacetilación determinan el peso molecular del polímero y su grado de desacetilación (DD)⁽⁴⁾.

El chitosan se considera un polímero no tóxico y biológicamente compatible⁽⁵⁾. Se utiliza en aplicaciones dietéticas en Japón, Italia y Finlandia, y ha sido aprobado por la FDA para uso en vendajes para heridas⁽⁶⁻⁷⁾.

Desde un punto de vista químico, sus grupos amino primarios activos en la molécula pueden ser derivatizados mediante condiciones suaves de reacción incorporando así otros grupos funcionales. La fácil derivatización hace, pues, del chitosan un candidato ideal para la biofabricación. Así, modificaciones químicas del chitosan han dado como resultado el chitosan trimetilado, el mono-*N*-carboximetilchitosan, así como conjugados chitosan-EDTA
25 (8-10).

Pero es que además, los rasgos característicos del chitosan tales como su carácter catiónico, hemostático e insoluble a altos pH, pueden ser revertidos sulfatando la amina, la cual hace a la molécula aniónica y soluble en agua a pH altos, con propiedades anticoagulantes⁽¹¹⁾. La incorporación de nuevos grupos o fragmentos químicos al chitosan
30

proporciona materiales versátiles con funcionalidad específica, propiedades biológicas y físicas modificadas.

Aunque el chitosan muestra una estructura base común, cada muestra presenta diferencias debidas a las proporciones relativas de los residuos *N*-acetil-D-glucosamina y D-glucosamina y a sus pesos moleculares. Ambos parámetros imparten cambios estructurales específicos en las cadenas poliméricas que afectan directamente a las propiedades químicas y biológicas del polímero. El chitosan que distribuye la casa comercial Sigma-Aldrich está disponible en tres grados de peso molecular: alto medio y bajo. El chitosan de bajo peso molecular está comprendido entre 50 y 190 kDa con DD≈75-85%; el de peso molecular medio está comprendido entre 190 y 310 kDa y DD similar al anterior; y por último el chitosan de elevado peso molecular (peso molecular de hasta 375 kDa según datos de viscosidad) con un DD ≥ 75%.

Mientras la quitina es insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos y en agua, el chitosan es soluble en soluciones acuosas ácidas a pH ≤ 6.0 debido a la protonación de los grupos amino (pKa ≈ 6,3) haciendo al chitosan un polielectrolito catiónico soluble en agua⁽¹²⁾. A valores de pH > pKa, los grupos amino están esencialmente desprotonados tornando al material insoluble en disoluciones acuosas. La transición soluble-insoluble ocurre a pH próximos a su pKa (6-6,5). Como el valor de pKa es altamente dependiente del grado de *N*-desacetilación, también lo es su solubilidad⁽¹³⁾. Además del DD, el peso molecular es también un importante parámetro que afecta significativamente a su solubilidad y a otras propiedades⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

La elección de la quitina y el proceso de aislamiento son además factores que afectan en cierta medida a la calidad del chitosan⁽¹⁹⁾. Existen tres formas de quitina conocidas como: α, β y γ. Dependiendo del origen del polímero y su tratamiento durante el proceso de extracción, el chitosan muestra cristalinidad y polimorfismo. La cristalinidad es máxima para la quitina (0% de desacetilación) y para el chitosan completamente desacetilado (es decir 100% desacetilación)⁽²⁰⁾. El chitosan de alto peso molecular es un excelente agente modificador de la viscosidad en medio ácido y se comporta como un material pseudoplástico, mostrando una disminución de la viscosidad aparente cuando aumenta la velocidad de cizalla. La viscosidad de la solución acuosa de chitosan se incrementa con un aumento en la concentración de chitosan, disminuye con la temperatura y con el incremento de DD. La viscosidad también influye en las propiedades biológicas tales como de

cicatrización de heridas y aumento de la osteogénesis, así como en la biodegradación por la lisozima⁽²¹⁾.

Por otro lado, el conocimiento y control de la velocidad de degradación de los dispositivos de quitina y quitosán es de gran interés ya que la degradación es esencial en la liberación de muchas moléculas grandes y pequeñas, y en sus aplicaciones para regeneración tisular⁽²²⁻²⁹⁾.

Aparentemente las condiciones de desacetilación pueden influir en la viscosidad de la solución acuosa del quitosán por cambios en las fuerzas de repulsión inter e intramoleculares⁽³⁰⁾. Altos DD producen mínimas respuestas inflamatorias debido a su baja velocidad de degradación. Cuando el grado de desacetilación del polímero se incrementa, las interacciones entre el quitosán y las células aumentan debido a la presencia de grupos amino libres; consecuentemente, tanto la proliferación celular como la adhesión a distintos tipos de células dependen del DD. Otras propiedades biológicas tales como analgésica, antitumoral, hemostática, hipocolesterolémica, antimicrobiana y antioxidante se ven también afectadas por las propiedades físicas del quitosán⁽³¹⁻³³⁾.

Se ha demostrado que el quitosán es un excipiente seguro en la formulación de fármacos⁽³⁴⁾. Además, son muy atractivas sus buenas propiedades mucoadhesivas, considerándose un polímero bioadhesivo "natural" que puede adherirse a tejidos duros y blandos. Es por ello que se ha utilizado en sistemas de liberación de fármacos, péptidos, proteínas, vacunas y DNA a nivel de las mucosas. Ensayos clínicos usando biomateriales basados en quitosán no muestran reacciones inflamatorias o alérgicas tras la implantación, inyección, aplicación tópica o ingestión en el cuerpo humano⁽³⁵⁾.

También se ha realizado una exhaustiva revisión de patentes del quitosán, si bien ninguna de ellas aborda los contenidos de la presente patente, ni en cuanto a la síntesis ni a los compuestos obtenidos, base fundamental para obtener, además, las composiciones y aplicaciones que se solicitan en esta patente. Así, reivindican: la reacción del quitosán con iminotiolactonas tales como 2-iminotiolano y la aplicación de estos nuevos derivados del quitosán en el campo farmacéutico y cosmético (Patente US 7.053.068 B2 Título "Chitosan-Thio-Amidine conjugates and their cosmetic as well as pharmaceutique use"); un método de preparación del quitosán que comprende varias etapas de tratamiento con calor de un hongo en una solución acuosa alcalina concentrada y posterior separación sólido-líquido (Patente US 7.195.675 B2 Título " Chitosan-containing polysaccharide, method for preparing the same and use thereof"); una emulsión que contiene un polímero mucoadhesivo, entre otros,

el chitosan (Patente US 5.993.846 Título "Bioadhesive emulsion preparations for enhanced drug delivery"); una estructura polimérica constituida por un polióxido de alquilo multifuncional, tal como el polietilenglicol, covalentemente entrecruzado con un polímero seleccionado del grupo del chitosan y conjugados, y un polióxido de alquilo monofuncional tal como metoxipolietilenglicol (Patente WO 200100246 Título "Shearwater polymers Inc"); y numerosas patentes donde reivindican composiciones/formulaciones para aplicaciones médicas o farmacéuticas (Patente Wo 2009/132226 A1 Titulo "Thiolated chitosan gel"; Patente WO 2009/132224 A2 Título "Rehydratable thiolated polysaccharyde particles and sponge"; Patente US 6.123.965 Título "Methods and compositions for enhancing the bioadhesive properties of polymers"; Patente US 6.342.251 B1 Título "Compositions for nasal administration"; Patente US 6.514.522 B2 Título "Polymer constructs" (usan el conjugado chitosan-arabinogalactano); Patente US 6.642.363 B1 Título " Polymers containing polysaccharides such as alginates or modified alginates"; Patente US 6.706.690 B2 Título: " Hemoactive compositions and methods for their manufacture and use"; Patente US 6.835.389 B1 Título " Powder composition for nasal administration"; Patente US 2005/0176620 A1 Título "Crosslinked compounds and methods of making and using thereof"; Patente US 2005/0238702 A1 Título "Medical composition containing photocrosslinkable chitosan derivative"; Patente US 5.820.608 Título "Method for in vivo chemically triggered disintegration of medical device"; Patente US 2005/0208122 Título "Biodegradable Biocompatible impant and method of manufacturing same"; Patente WO 2003020771 Título "Mucobiomer Biotechnologische Forschungsund entwicklungs gesmbh"

Algunas patentes encontradas relacionadas con la invención son:

Patente WO 2009/132226 A1, US 2009269417, Titulo "Thiolated chitosan gel"

Patente WO 03037935 A1 Titulo "The acetylation method of chitosan": En esta patente se detallan métodos de modificación química del chitosan, en concreto la acetilación del mismo. Las modificaciones posibles en materiales poliméricos son muy numerosas, sobre todo en polímeros altamente funcionalizados como el chitosan. En nuestro caso, no se ha procedido a la acetilación del material sino a otra reacción química, distinta, que implica la formación de una amida con grupos tioles incorporados en la cadena hidrocarbonada. Por ello, nuestra invención es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del chitosan.

Patente WO 2007086923 A2, Titulo "Controlled and sustained gene transfer mediated by thiol-modified polymers": Es bien conocido que los derivados tiolados del chitosan son

polímeros que presentan unas características interesantes desde el punto de vista biomédico-farmacéutico. Por ello, existe una investigación importante para obtener este tipo de materiales por distintos métodos. En esta patente se utiliza como material derivado del chitosan con grupos tioles el obtenido por reacción de condensación del ácido tioglicólico con el chitosan. En nuestro caso, se obtienen derivados del chitosan tiolados químicamente distintos a los anteriores sintetizados mediante la reacción de distintas tiolactonas (químicamente distintas al ácido tioglicólico) con los grupos amino del chitosan. Por ello, nuestra invención es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del chitosan.

10 Patente WO 9620730 A1, Titulo "A chitosan polymer having a specific degree of acetylation": El término chitosan engloba una amplia familia de polímeros con unidades de N-acetilglucosamina y Glucosamina en distintas proporciones como unidades repetitivas en el mismo. El porcentaje de N-acetilglucosamina determina el grado de acetilación del chitosan utilizado. En este caso, este monómero consituye entre el 20 y el 45% del material
15 polimérico. Sin embargo, este chitosan no ha sido químicamente modificado como en nuestra invención. Por lo tanto, nuestra invención es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del chitosan.

Patente WO 2009095816 A1, Titulo "Acetylation of chitosan": El término chitosan engloba una amplia familia de polímeros con unidades de N-acetilglucosamina y Glucosamina en
20 distintas proporciones como unidades repetitivas en el mismo. El porcentaje de N-acetilglucosamina se varía en esta invención mediante una reacción de acetilación. Cambia, por tanto, sólo el porcentaje de uno de los monómeros que constituye en chitosan: la N-acetil glucosamina. Las modificaciones posibles en materiales poliméricos son muy numerosas, sobre todo en polímeros altamente funcionalizados como el chitosan. En
25 nuestro caso, no se ha procedido a la acetilación del material sino a otra reacción química, distinta, que implica la formación de una amida con grupos tioles incorporados en la cadena hidrocarbonada. . Por ello, la invención que se presenta es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del chitosan.

Patente WO 2008008857 A2, Titulo "Thiolated macromolecules and methods of making and using thereof": En esta patente se utiliza como polímero base el ácido hialurónico y no el
30 chitosan, como es el caso de la presente invención. Ciertamente se llevan a cabo modificaciones del mismo para la introducción de grupos tioles mediante el uso de una metodología y reactivos totalmente diferente a la descrita por nosotros. Así, ellos utilizan la

reacción de los grupos carboxílicos del material con sulfuro de etileno y ditiotreitól mientras que en nuestro caso la reacción tiene lugar por los grupos amino del quitosán con tiolactonas a pH ácidos y no a pH básicos como en la invención que se comenta. Por ello, la invención es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del
5 quitosán.

Patente CN 102241837 A, Título "Thiolated-chitosan-based temperature-sensitive in-situ hidrogel as well as preparation method and uses thereof": Es bien conocido que los derivados tiolados del quitosán son polímeros que presentan unas características interesantes desde el punto de vista biomédico-farmacéutico. Por ello, existe una
10 investigación importante en la obtención de este tipo de materiales por distintos métodos. En esta patente no se obtienen los derivados del quitosán utilizados mediante reacción con tiolactonas, como en nuestra invención. Además, en la patente referida, la formación de hidrogeles se da en sistemas complejos en los que, además del quitosán tiolado, se utiliza glicero fosfato sódico y otros materiales poliméricos como el poliacrilato de metilo. En
15 nuestro caso, la gelificación ocurre en sistemas de un único componente, a diferencia del anterior, siendo éste un derivado del quitosán químicamente distinto al utilizado en la mencionada patente, en medio acuoso. Por ello, la invención es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del quitosán.

Patente CN 102210733 A, Título "Method for preparing thiolated chitosan coated ginseng
20 nano particles". Es bien conocido que los derivados tiolados del quitosán son polímeros que presentan unas características interesantes desde el punto de vista biomédico-farmacéutico. Por ello, existe una investigación importante para obtener este tipo de materiales por distintos métodos. En esta patente se utiliza una metodología y reactivos totalmente diferentes a la descrita por nosotros. Así, por ejemplo, utilizan el ácido mercaptoacético
25 como reactivo portador de grupos tioles a diferencia de las tiolactonas utilizadas por nosotros. Además, los procesos de síntesis se llevan a cabo en medios orgánicos (mezclas de etanol y ácido acético) mientras que nuestras reacciones ocurren en medio acuoso. Por ello, nuestra invención es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del quitosán.

Patente KR 20110088702 A, Título "Thiol-Chitosan coated EPA liposome and method for preparing the same". Es bien conocido que los derivados tiolados del quitosán son polímeros que presentan unas características interesantes desde el punto de vista biomédico-farmacéutico. Por ello, existe una investigación importante en la obtención de este tipo de

materiales por distintos métodos. La patente no incluye la síntesis de los derivados tiolados del chitosan, y además, estos derivados no se sintetizan por reacción con tiolactonas, como en nuestra invención. Por otro lado, en la patente referida, se describe la preparación de liposomas con el ácido eicosapentanoico y recubrimiento por el derivado del chitosan. En
5 nuestra invención nos centramos en la síntesis de nuevos derivados tiolados y en la obtención de hidrogeles, siendo éste un derivado del chitosan químicamente distinto al utilizado en la mencionada patente. Por ello, la presente invención es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del chitosan.

Patente KR 20090039513 A, Título "Chitosan microspheres for oral protein drug delivery
10 coated by pH-sensitive and mucoadhesive thiolated eudragit and a preparation method thereof". En esta patente se utiliza como polímero base el chitosan sin modificación química ninguna y utilizan un polímero tiolado en la formulación, derivado del Eudragit y no un derivado tiolado del chitosan, como en nuestra invención. Por ello, la invención es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del chitosan.

15 Patente TW I231816 B, Título "Method for producing chitosan with high degree of deacetylation and derivatives thereof". El término chitosan engloba una amplia familia de polímeros con unidades de N-acetilglucosamina y Glucosamina en distintas proporciones como unidades repetitivas en el mismo. El porcentaje de N-acetilglucosamina se varía en esta invención mediante una reacción de desacetilación. Cambia, por tanto, sólo el
20 porcentaje de uno de los monómeros que constituye en chitosan: la N-acetil glucosamina y, por ende, chitosanes con distinto grado de cristalinidad. Las modificaciones posibles en materiales poliméricos son muy numerosas, sobre todo en polímeros altamente funcionalizados como el chitosan. En nuestro caso, no se ha procedido a la desacetilación del material sino a otra reacción química, distinta, que implica la formación de una amida
25 con grupos tioles incorporados en la cadena hidrocarbonada. Por ello, la presente invención es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del chitosan.

Patente CN 101200504 A, Título "Macromolecule thiolated modified derivatives and cross-linking material thereof". En esta patente no se obtienen los derivados del chitosan utilizados mediante reacción con tiolactonas, como en nuestra invención. Se utilizan otros derivados
30 macromoleculares de distintos polímeros que portan grupos tioles en su estructura. Por ello, la invención es novedosa porque utiliza materiales químicamente distintos derivados del chitosan.

Referencias citadas en el cuerpo de la memoria.-

- (1).- Rha CK, Rodriguez-Sanchez D, Kienzle-Sterzer C. Novel applications of chitosan. In: Colwell RR, Pariser ER, Sinsky AJ, editors. *Biotechnology of marine polysaccharides*. Washington: Hemisphere; 1984. p. 284–311.
- (2).- Struszyk H, Wawro D, Niektaszewicz A. Biodegradability of chitosan fibers. In: Brine C, Sandford PA, Zikkakis JP, editors. *Advances in chitin and chitosan*. London: Elsevier; 1992. p. 580–5.
- (3).- Roberts GAF. Structure of chitin and chitosan. In: Roberts GAF, editor. *Chitin chemistry*. Houndmills: Macmillan; 1992. p. 1–53.
- (4).- Dmitriev BA, Knirel YA, Kochetkov NK. Selective cleavage of glycosidic linkages: studies with the O-specific polysaccharide from *Shigella dysenteriae* type 3. *Carbohydr Res* 1975; 40:365–2.
- (5).-Thanou M, Verhoef JC, Junginger HE. Oral drug absorpt in enhancement by chitosan and its derivatives. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 52:117–6.
- 6.- Illum L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm Res* 1998; 15:1326–1.
- (7).- Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations. *J Trauma* 2006; 60:655–8.
- (8).-Thanou, M.; Florea, B. I., Langemeyer, M. W., Verhoef, J. C., Junginger, H. E., “*N*-trimethylated chitosan chloride (TMC) improves the intestinal permeation of the peptide drug buserelin in vitro (Caco-2 cells) and in vivo (rats)”. *Pharm. Res.* 2000; 17,: 27-1.
- (9).-Thanou, M.; Nihot, M. T., Jansen, M., , Verhoef, J. C., Junginger, H. E., “Mono-*N*-carboxymethylchitosan (MCC), a polyampholitic chitosan derivative, enhances the intestinal absorption of low molecular weight heparin across intestinal epithelia in vitro and in vivo”. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90: 38-6.
- (10).- “Chitosan-Conjugates with acidic chelate-complex forming agents; WO9831712A2; Inventor(s): Bernkop-Schnürch, Andreas and Paikl, Christina.
- (11).- Suh JK, MatthewHW. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. *Biomaterials* 2000; 21:2589–8.
- (12).- Yi H, Wu LQ, Bentley WE, Ghodssi R, Rubloff GW, Culver JN, Payne GF. Biofabrication with chitosan. *Biomacromolecules* 2005; 6:2881–4.
- (13).- Cho YW, Jang J, Park CR, Ko SW. Preparation and solubility in acid and water of partially deacetylated chitins. *Biomacromolecules* 2000; 1:609–4.
- (14).- Chatelet C, Damour O, Domard A. Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films. *Biomaterials* 2001; 22:261–8.
- (15).- Zhang H, Neau SH. In vitro degradation of chitosan by a comercial enzyme preparation: effect of molecular weight and degree of deacetylation. *Biomaterials* 2001; 22:1653–8.

- (16).- Khan TA, Peh KK, Ch'ng HS. Reporting degree of deacetylation values of chitosan: the influence of analytical methods. *J Pharm Sci* 2002; 5:205–2.
- (17).- Schiffman JD, Schauer CL. Cross-linking chitosan nanofibers. *Biomacromolecules* 2007; 8:594–1.
- 5 (18).- Zhou X, Zhang X, Yu X, Zha X, Fu Q, Liu B, Wang X, Chen Y, Chen Y, Shan Y, Jin Y, Wu Y, Liu J, Kong W, Shen J. The effect of conjugation to gold nanoparticles on the ability of low molecular weight chitosan to transfer DNA vaccine. *Biomaterials* 2008; 29:111–7.
- (19).- Galed G, Miralles B, Panos I, Santiago A, Heras Á. *N*-deacetylation and depolymerization reactions of chitin/chitosan: influence of the source of chitin. *Carbohydr Polym* 2005; 62:316–0.
- 10 (20).- Aranaz I, Mengibar M, Harris R, Panos I, Miralles B, Acosta N, Galed G, Heras A. Functional characterization of chitin and chitosan. *Curr Chem Biol* 2009; 3:203–0.
- (21).- Gerentes P, Vachoud L, Doury J, Domard A. Study of a chitin-based gel as injectable material in periodontal surgery. *Biomaterials* 2002; 23:1295–2.
- 15 (22).- Hirano S, Tsuchida H, Nagao N. *N*-acetylation in chitosan and the rate of its enzymic hydrolysis. *Biomaterials* 1989; 10:574–6.
- (23).- Aiba S. Studies on chitosan: 4. Lysozymic hydrolysis of partially *N*-acetylated chitosans. *Int J Biol Macromol* 1992; 14:225–8.
- (24).- Tomihata K, Ikada Y. In vitro and in vivo degradation of films of chitin and its deacetylated derivatives. *Biomaterials* 1997; 18:567–5.
- 20 (25).- Kurita K, Kaji Y, Mori T, Nishiyama Y. Enzymatic degradation of [beta]-chitin: susceptibility and the influence of deacetylation. *Carbohydr Polym* 2000; 42:19–1.
- (26).- Suh JK, Matthew HW. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. *Biomaterials* 2000; 21:2589–8.
- 25 (27).- Chatelet C, Damour O, Domard A. Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films. *Biomaterials* 2001; 22:261–8.
- (28).- Huang M, Khor E, Lim LY. Uptake and cytotoxicity of chitosan molecules and nanoparticles: effects of molecular weight and degree of deacetylation. *Pharm Res* 2004; 21:344–3.
- 30 (29).- Kofuji K, Qian C-J, Nishimura M, Sugiyama I, Murata Y, Kawashima S. Relationship between physicochemical characteristics and functional properties of chitosan. *Eur Polym J* 2005; 41:2784–1.
- (30).- Sashiwa H, Saimoto H, Shigemasa Y, Ogawa R, Tokura S. Distribution of the acetamide group in partially deacetylated chitins. *Carbohydr Polym* 1991; 16:291–6.
- 35 (31).- Koide SS. Chitin-chitosan: properties, benefits and risks. *Nutr Res* 1998; 18:1091–1.

- (32).- Ravi Kumar MNV. A review of chitin and chitosan applications. *React Funct Polym* 2000; 46:1–27.
- (33).- Kumar MN, Muzzarelli RA, Muzzarelli C, Sashiwa H, Domb AJ. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chem Rev* 2004; 104:6017–84.
- 5 (34).- Felt O, Buri P, Gurny R. Chitosan: a unique polysaccharide for drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24:979–93.
- (35).- Chatelet C, Damour O, Domard A. Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films. *Biomaterials* 2001; 22:261–8.
- (36).- Berge S.M., Bighley I:D. y Monkhouse D.C. *Pharmaceutical Salts*. *J. Pharm. Sci.* 1977; 10 66:1-19
- (37).- Yalpani, M. y Hall, L. D. “Some Chemical and Analytical Aspects of Polysaccharide Modifications 3. Formation of Branched-Chain, Soluble Chitosan Derivatives”. *Macromolecules*, 17, 272-281, 1984.
- (38).- Smith M. B. y March, J. “*March’s Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structures*”, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001.
- 15 (39).- *Harry’s Cosmeticology*”, Eight edition (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US.
- (40).- “*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*”, Twentieth edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US.
- 20 (41).- Schaab C.K. (1986) “*Impregnating Fabrics With Microcapsules*”, HAPPI May 1986.
- (42).- Nelson G. “*Application of microencapsulation in textiles*” *Int. J. Pharm.* 2002; 242:55-2.
- (43).-“*Biofunctional Textiles and the Skin*” *Curr. Probl. Dermatol.* v.33, Hipler U.C. y Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland 2006.
- (44).- Malcom R.K.; McCullagh S.D., Woolfson A.D., Gorman S.P., Jones D.S. y Cuddy J. 25 “*Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial*” *J. Cont. Release* 2004; 97:313-320.
- (45).- Faulí i Trillo C. Ed. en “*Tratado de Farmacia Galénica*”, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, 1993.
- (46).-Vila J.L. Ed. en “*Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas*” Vol.II, Ed. Síntesis, 30 Madrid, 1997.
- (47).- Vila J.L. Ed. en “*Nanotecnología Farmacéutica. Realidades y Posibilidades Farmacoterapéuticas*”, Real Academia nacional de Farmacia, Madrid, 2009.
- (48).- *CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook*, 12th Edition, 2008.

35 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente invención, por “**chitosan o derivados**” se entiende, desde este momento, cualquier polimorfismo o grado de cristalinidad y forma física de presentación del chitosan, sus sales o ésteres, o sus esteroisómeros, sus derivados, sus copolímeros y sus sales o ésteres, sus los conjugados de tipo iónico en los que participe junto con sus sales o ésteres, así como cualquier variación química sobre el mismo o sobre sus sales o ésteres, mezclas de los mismos, independientemente del material de partida empleado o proceso de obtención, peso molecular y grado de desacetilación.

El “**chitosan o derivados**” se hace/en reaccionar con tiolactonas (en cualquier proporción) tales como por ejemplo, y sin sentido limitativo, la tiolactona de la D- y L-homocisteína y sus derivados o sales, la tiolactona de la D- y L-*N*-acetil homocisteína, o la tiolactona de la D- y L-*N*-butiril homocisteína, generándose la funcionalización del material con grupos tiol, que pueden estar covalente o iónicamente anclados en el mismo.

Se entiende por “**conjugado chitosan-tiolactona**” cualquier material polimérico resultante del proceso de funcionalización descrito en el presente párrafo y sus derivados obtenidos por procesos de modificación química, oxidativa, térmica, electroquímica, enzimática, catalítica o hidrolítica posterior de los mismos. Los conjugados chitosan-tiolactona resultantes muestran grupos tiol capaces de formar puentes disulfuros inter e intramoleculares. Debido a este proceso de entrecruzamiento, la viscosidad de las disoluciones poliméricas se incrementa de forma notable. Las aplicaciones preferentes pero no excluyentes de estos derivados del chitosan se dan en los campos cosmético, farmacéutico, químico y petrolífero.

El chitosan y los derivados de chitosan, de acuerdo con el estado de la técnica, tienen inconvenientes asociados a sus propiedades viscoelásticas y gelificantes de una parte, y a sus propiedades de manipulación en los procesos de preparación farmacéutica, especialmente a escala industrial, de otra. Es, por tanto, un objetivo de la presente invención mejorar las propiedades del chitosan y sus derivados.

De acuerdo con la presente invención, con las modificaciones químicas llevadas a cabo en el chitosan y sus derivados, se obtienen compuestos poliméricos con propiedades favorables y muy buenas características de manipulación.

Por reacción del chitosan y derivados con tiolactonas, tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, la L-homocisteína tiolactona (en forma clorhidrato o base libre), la D,L-*N*-acetilhomocisteína tiolactona o la D,L-*N*-butirilhomocisteína tiolactona, se inmovilizan

covalentemente subestructuras con grupos tiol en la cadena polimérica, manteniéndose el carácter catiónico del polímero. La reacción transcurre preferentemente, pero sin sentido limitativo, en medio acuoso. Si es necesaria, la purificación del conjugado chitosan-tiolactona obtenido se lleva a cabo, por ejemplo y sin sentido limitativo, mediante diálisis o
5 ciclos de precipitación/redisolución del polímero.

Las propiedades viscoelásticas del chitosan no se modificaron por esta transformación química (Ejemplo 4, más adelante expuesto). Las soluciones coloidales acuosas de los nuevos productos derivados del chitosan muestran, bajo condiciones inertes, una baja viscosidad, mientras ésta se incrementa por oxigenación en presencia de aire (Ejemplo 5,
10 más adelante expuesto). La razón de este efecto es la formación de puentes disulfuro en el polímero conduciendo a entrecruzamiento de las cadenas poliméricas. Además, los conjugados chitosan-tiolactona presentan una excelente adherencia a la piel y al pelo debido a la formación de uniones disulfuro entre los grupos tiol del polímero y los restos de cisteína de las proteínas superficiales de estas estructuras biológicas. Estas propiedades hacen de
15 los chitosan tiolados compuestos muy prometedores cuando se persigue una alta sustantividad con la piel y el pelo, como por ejemplo y sin sentido limitativo, para la elaboración de geles capilares, maquillajes, los cuales se estabilizan después de la aplicación como productos permanentes.

Desde un punto de vista farmacéutico, los polímeros acorde con la presente invención
20 ofrecen la ventaja de actuar como excipientes que gelifican *in situ*, por ejemplo y sin sentido limitativo, en gotas para los ojos; las cuales pueden ser fácilmente instiladas por su baja viscosidad y posteriormente se vuelven altamente viscosos en la superficie ocular debido al proceso de oxidación con el aire. Como consecuencia de la mejora de la viscosidad en la superficie ocular, el polímero y por lo tanto, el fármaco incorporado, permanecen durante un
25 tiempo prolongado en el tejido diana, lo cual mejorará enormemente el efecto terapéutico.

En el caso del uso en ingeniería para tejidos, los polímeros basados en la invención descrita aquí son altamente beneficiosos. *Ex vivo*, las células pueden ser homogeneizadas con soluciones acuosas del derivado del chitosan estudiado a baja viscosidad. Después de la inyección en el cuerpo o vertiendo la suspensión en moldes, la mezcla polímero/célula se
30 hace sólida debido al acceso del oxígeno (u otros agentes oxidantes disponibles) proporcionando una estructura estable para la proliferación celular. Además, los polímeros descritos aquí son útiles como material de recubrimiento de dispositivos y material quirúrgico proporcionando una liberación controlada del fármaco incluido.

La presente invención abarca asimismo implantes, estructuras, cánulas, recubrimientos y otros productos, especialmente farmacéuticos y cosméticos, que contienen o están fabricados con, al menos en parte, los polímeros acorde con la presente invención.

Definiciones:

- 5 El término “**producto cosmético**” comprende según la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (29/2006), y los Reales Decretos (1599/1977 y 209/2005) que recoge la regulación de los Productos Cosméticos: “toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales
- 10 externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto o corregir los olores corporales o protegerlos o mantenerlos en buen estado”. Por tanto, el término “**cosmética**” significa, entre otras cosas, cuidar, mejorar y embellecer el aspecto del cuerpo, para que su impresión visual, sensorial y olfativa sea agradable al prójimo y a uno mismo.
- 15 El término “**polímero**” como se usa aquí está relacionado con moléculas de peso molecular de al menos 1 kDa, preferentemente al menos 10 kDa, más preferentemente al menos 50 kDa, más preferentemente al menos 200 kDa, y comprendiendo al menos 5, preferentemente al menos 10, más preferentemente al menos 20, más preferentemente al menos 50, especialmente al menos 100, unidades de un monómero identificable.
- 20 El término “**copolímero**” se utilizan en la presente invención para la unión química o mezcla física de dos o más polímeros entre los que se pueden encontrar, por ejemplo, y sin sentido limitativo: polímeros derivados del petróleo así como de biopolímeros tales como el quitosan, los biopoliésteres (ej. ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona y polihidroxicanoatos u otros biopoliésteres o poliésteres biodegradables), poli(óxido de
- 25 etileno), poli(óxido de propileno), ácido hialurónico, polisacáridos, proteínas, polipéptidos y lípidos con o sin agentes plastificantes, reticulantes o otros aditivos típicamente usados para el procesado y conformación de estos. Otros ejemplos más específicos, sin sentido limitativo, de los polímeros incorporados serían los siguientes: (A) Proteínas obtenidas directamente de fuentes naturales biológicas, como la zeína, la fibroína de la seda, la soja,
- 30 el gluten o el colágeno; (B) Carbohidratos de fuentes naturales como la quitina, la celulosa, el almidón, carragenatos, agar y alginatos; (C) Polímeros obtenidos a partir del procesado de productos naturales como por ejemplo el ácido poliláctico (PLA) y otros biopoliésteres aislados de biomasa; (D) Polímeros de origen sintético pero que poseen un carácter

biodegradable, como el poli(alcohol de vinilo) (PVA ó PVOH) y la policaprolactona (PCL); (E) Polímeros producidos por microorganismos, como la familia de polihidroxicanoatos y derivados (PHAs); (F) Polímeros fabricados por ingeniería genética, como la elastina artificial y los polipéptidos.; (G) Polímeros sintéticos termoplásticos tales como la polivinilpirrolidona (PVP), poli(tereftalato de etileno) (PET), polimetacrilatos, poliacrilatos, poli(acetato de vinilo) (PVAc), poliestireno (PS), poliolefinas y polímeros vinílicos y derivados, otros poliésteres, copolímeros de etileno y alcohol vinílico (EVOH) y materiales termoestables tales como resinas epoxi, poliésteres y fenólicas.

La abreviatura “Ac-” se utiliza en la presente descripción para designar al grupo acetilo ($\text{CH}_3\text{-CO-}$).

El término “**grupo alifático no cíclico**” se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, lineales o ramificados.

El término “**grupo alquilo**” se refiere a un grupo saturado, lineal o ramificado, que tiene entre 1 y 24, preferiblemente entre 1 y 16, más preferiblemente entre 1 y 14, aún más preferiblemente entre 1 y 12, todavía más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

El término “**grupo alquenilo**” se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferiblemente con 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo vinilo, oleilo, linoleilo y similares.

El término “**grupo alquinilo**” se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono con uno o más enlaces triple carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace

sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, como por ejemplo 1-pentinilo, y similares.

El término "**grupo aliciclilo**" se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, grupos cicloalquilo o cicloalquenilo o cicloalquinilo.

- 5 El término "**cicloalquilo**" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico saturado que tiene entre 3 y 24, preferiblemente entre 3 y 16, más preferiblemente entre 3 y 14, aún más preferiblemente entre 3 y 12, todavía más preferiblemente 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil
10 ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.

- El término "**cicloalquenilo**" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferiblemente entre 5 y 16, más preferiblemente entre 5 y 14, aún más preferiblemente entre 5 y 12, todavía más preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono,
15 con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo y similares.

- El término "**cicloalquinilo**" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferiblemente entre 5 y 16, más preferiblemente entre 5 y 14, aún más preferiblemente entre 5 y 12, todavía más preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono,
20 con uno o más enlaces triples carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo
25 ciclohex-1-in-1-ilo y similares.

- El término "**grupo arilo**" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferiblemente entre 6 y 18, más preferiblemente entre 6 y 10, aún más preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 ó 4 anillos aromáticos, enlazados mediante un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo,
30 fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo entre otros; o a un grupo aralquilo.

El término “**grupo aralquilo**” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, teniendo entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -fenilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -(1-naftilo), $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -(2-naftilo), $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)₂ y similares.

El término “**grupo heterociclilo**” se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos del anillo, preferiblemente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema cíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar oxidados opcionalmente en el radical heterociclilo; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Con mayor preferencia, el término heterocíclico se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros.

El término “**grupo heteroarilalquilo**” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo heterociclilo aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -imidazolilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -triazolilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -tienilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -furilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

Como se entiende en esta área de la técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente definidos. Así, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Las referencias del presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferiblemente en 1, 2 ó 3 posiciones, más preferiblemente en 1 ó 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y sin sentido limitativo, alquilo C₁-C₄; hidroxilo; alcoxilo C₁-C₄; amino; aminoalquilo C₁-C₄; C₁-C₄ alquil amino; alquilamido, alquenilamido, alquinilamido, cicloalquilamido, cicloalquenilamido, cicloalquinilamido, arilamido, aralquilamido, heterociclilamido, heteroarilalquilamido, alcoxycarbonilamino, alqueniloxycarbonilamino, alquiniloxycarbonilamino, cicloalcoxycarbonilamino, cicloalqueniloxycarbonilamino, cicloalquiniloxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, arilalcoxycarbonilamino, arilalqueniloxycarbonilamino, arilalquiniloxycarbonilamino, carboniloxilo C₁-C₄; oxycarbonilo C₁-C₄; halógeno tal como flúor,

cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquilsulfonilo C₁-C₄; tiol; alquiltio C₁-C₄; ariloxilo tal como fenoxilo; -NR_b(C=NR_b)NR_bR_c; donde R_b y R_c se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₁₇, heterociclilo de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

- 5 Por “**chitosan o derivados**” se entiende, desde este momento, cualquier polimorfismo o grado de cristalinidad y forma física de presentación del chitosan, sus sales o ésteres, o sus esteroisómeros, sus derivados, sus copolímeros y sus sales o ésteres, sus los conjugados de tipo iónico en los que participe junto con sus sales o ésteres, así como cualquier variación química sobre el mismo o sobre sus sales o ésteres, mezclas de los mismos, independientemente del material de partida empleado o proceso de obtención, peso molecular y grado de desacetilación. De acuerdo con la realización preferida de la presente invención, chitosan o derivados pueden incorporar distintos grupos, seleccionados de los grupos formados por: H, -Ac, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, R₁-CO-, -NR₁R₂, -OR₁, -SR₁, -NR₂-CO-R₁, -NR₂-CO-OR₁, -NR₂-CO-NR₃-R₁, -NR₂-CO-SR₁, -S-S-R₁, en los que R₁, R₂ y R₃ son seleccionados de los grupos formados por: H, -Ac, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido.

- Se entiende por “**conjugado chitosan-tiolactona**” cualquier material polimérico resultante del proceso de funcionalización de chitosan o derivados con tiolactonas, en cualquier proporción, tales como por ejemplo, y sin sentido limitativo, la tiolactona de la D- y L-homocisteína y sus derivados o sales, la tiolactona de la D- y L-N-acetil homocisteína, o la tiolactona de la D- y L-N-butilil homocisteína y sus derivados obtenidos por procesos de modificación química, oxidativa, térmica, electroquímica, enzimática, catalítica o hidrolítica posterior de los mismos. A partir de ahora el término polímero y conjugado se utilizarán indistintamente. De acuerdo con la realización preferida de la presente invención, los conjugados chitosan-tiolactona pueden incorporar distintos grupos, seleccionados de los grupos formados por: H, -Ac, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, R₁-CO-, -NR₁R₂, -OR₁, -SR₁, -NR₂-CO-R₁, -NR₂-CO-OR₁, -NR₂-CO-NR₃-R₁, -NR₂-CO-SR₁, -S-S-R₁, en los que R₁, R₂ y R₃ son seleccionados de los grupos formados por: H, -Ac, grupo alifático

no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido. De forma análoga, también puede incorporar uno o varios polímeros entre los que se pueden encontrar, por ejemplo, y sin sentido limitativo: polímeros
5 derivados del petróleo así como de biopolímeros tales como el quitosan, los biopoliésteres (ej. ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona y polihidroxicanoatos u otros biopoliésteres o poliésteres biodegradables), poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), ácido hialurónico, polisacáridos, proteínas, polipéptidos y lípidos con o sin agentes plastificantes, reticulantes o otros aditivos típicamente usados para el procesado y
10 conformación de estos. Otros ejemplos más específicos, sin sentido limitativo, de los polímeros incorporados serían los siguientes: (A) proteínas obtenidas directamente de fuentes naturales biológicas, como la zeína, la fibroína de la seda, la soja, el gluten o el colágeno; (B) Carbohidratos de fuentes naturales como la quitina, la celulosa, el almidón, carragenatos, agar y alginatos; (C) Polímeros obtenidos a partir del procesado de productos
15 naturales como por ejemplo el ácido poliláctico (PLA) y otros biopoliésteres aislados de biomasa; (D) Polímeros de origen sintético pero que poseen un carácter biodegradable, como el poli(alcohol de vinilo) (PVA ó PVOH) y la policaprolactona (PCL); (E) Polímeros producidos por microorganismos, como la familia de polihidroxicanoatos y derivados (PHAs); (F) Polímeros fabricados por ingeniería genética, como la elastina artificial y los
20 polipéptidos; (G) Polímeros sintéticos termoplásticos tales como la polivinilpirrolidona (PVP), poli(tereftalato de etileno) (PET), polimetacrilatos, poli(acrilatos, poli(acetato de vinilo) (PVAc), poliestireno (PS), poliolefinas y polímeros vinílicos y derivados, otros poliésteres, copolímeros de etileno y alcohol vinílico (EVOH) y materiales termoestables tales como resinas epoxi, poliésteres y fenólicas.

25 ***Compuestos de la invención:***

Los compuestos de la invención denominados “**conjugados quitosan-tiolactona**” están definidos por la reacción general de “quitosan o derivados” con tiolactonas, en cualquier proporción, tales como por ejemplo, y sin sentido limitativo, la tiolactona de la D- y L-homocisteína y sus derivados o sales, la tiolactona de la D- y L-N-acetil homocisteína, o la
30 tiolactona de la D- y L-N-butiril homocisteína.

Asimismo, se incluyen en la denominación “conjugados quitosan-tiolactona” y, por tanto, también forman parte de la presente invención, todos los productos o polímeros o copolímeros o sus sales o ésteres obtenidos mediante procesos de modificación química,

oxidativa, térmica, electroquímica, enzimática, catalítica o hidrolítica de los compuestos o polímeros o copolímeros mencionados en el párrafo precedente.

De acuerdo con la realización preferida de la presente invención, los conjugados chitosan-tiolactona pueden incorporar distintos grupos, seleccionados de los grupos formados por: H, -Ac, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, R_1 -CO-, $-NR_1R_2$, $-OR_1$, $-SR_1$, $-NR_2$ -CO- R_1 , $-NR_2$ -CO- OR_1 , $-NR_2$ -CO- NR_3 - R_1 , $-NR_2$ -CO- SR_1 , $-S$ - S - R_1 , en los que R_1 , R_2 y R_3 son seleccionados de los grupos formados por: H, -Ac, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido. Los conjugados chitosan-tiolactona pueden incorporar asimismo uno o más polímeros entre los que se pueden encontrar, por ejemplo, y sin sentido limitativo: polímeros derivados del petróleo así como de biopolímeros tales como el chitosan, los biopoliésteres (ej. ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona y polihidroxicanoatos u otros biopoliésteres o poliésteres biodegradables), poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), ácido hialurónico, polisacáridos, proteínas, polipéptidos y lípidos con o sin agentes plastificantes, reticulantes o otros aditivos típicamente usados para el procesado y conformación de estos. Otros ejemplos más específicos, sin sentido limitativo, de los polímeros incorporados serían los siguientes: (A) proteínas obtenidas directamente de fuentes naturales biológicas, como la zeína, la fibroína de la seda, la soja, el gluten o el colágeno; (B) Carbohidratos de fuentes naturales como la quitina, la celulosa, el almidón, carragenatos, agar y alginatos; (C) Polímeros obtenidos a partir del procesado de productos naturales como por ejemplo el ácido poliláctico (PLA) y otros biopoliésteres aislados de biomasa; (D) Polímeros de origen sintético pero que poseen un carácter biodegradable, como el poli(alcohol de vinilo) (PVA ó PVOH) y la policaprolactona (PCL); (E) Polímeros producidos por microorganismos, como la familia de polihidroxicanoatos y derivados (PHAs); (F) Polímeros fabricados por ingeniería genética, como la elastina artificial y los polipéptidos; (G) Polímeros sintéticos termoplásticos tales como la polivinilpirrolidona (PVP), poli(tereftalato de etileno) (PET), polimetacrilatos, poli(acrilatos, poli(acetato de vinilo) (PVAc), poliestireno (PS), poliolefinas y polímeros vinílicos y derivados, otros poliésteres, copolímeros de etileno y alcohol vinílico (EVOH) y materiales termoestables tales como resinas epoxi, poliésteres y fenólicas.

Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran también las sales cosméticas o biomédica-farmacéuticamente aceptables de los polímeros proporcionados por esta invención. El término "sales cosméticas o biomédica-farmacéuticamente aceptables" significa se aplica a sales reconocidas para su uso en animales y más particularmente en seres humanos; incluye las sales formadas por la adición de bases bien sean: A) inorgánicas, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, o B) orgánicas, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras; o sales de ácidos: A) bien sean orgánicos, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato, entre otros, o B) inorgánicos, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, cloruro, sulfato, borato o carbonato, entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosmética o biomédica-farmacéuticamente aceptable. Las sales cosméticas o biomédica-farmacéuticamente aceptables de los polímeros de la invención pueden obtenerse por los métodos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica⁽³⁶⁾.

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a los conjugados chitosan-tiolactona, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticas o biomédicas-farmacéuticamente aceptables, según se describe en la presente invención, para el tratamiento o cuidado de la piel, tratamiento sistémico, mucosas o cuero cabelludo.

En un aspecto más particular, la presente invención se refiere a un conjugado chitosan-tiolactona, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticas o biomédica-farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para la inhibición de la elastasa, preferentemente, para la inhibición de la elastasa en la piel, mucosas o cuero cabelludo.

En otro aspecto más particular, la presente invención se refiere a un conjugado chitosan-tiolactona, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticas o biomédica-farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento o cuidado de la piel o cuero cabelludo, que disminuye, retrasa o previene los signos del envejecimiento o fotoenvejecimiento.

En otro aspecto más particular, la presente invención se refiere a un conjugado chitosan-tiolactona, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticas o biomédica-

farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento o cuidado de la piel, mucosas o cuero cabelludo afectada por arrugas, arrugas de expresión, estrías, desórdenes de cicatrización, acné, queloides, cicatrices hipertróficas, celulitis, piel de naranja, elastosis, elastosis actínica, queratosis, procesos inflamatorios, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, penfigoide bulloso o psoriasis.

En otro aspecto más particular, la presente invención se refiere a un conjugado chitosan-tiolactona, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticas o biomédica-farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento o la higiene capilar.

10 En otro aspecto más particular, la presente invención se refiere a un conjugado chitosan-tiolactona, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticas o biomédica-farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento o cuidado de la piel del rostro o cuerpo o para la higiene facial o corporal.

15 En un aspecto más particular, la presente invención se refiere a un conjugado chitosan-tiolactona, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticas o biomédica-farmacéuticamente aceptables, que se aplicarán preferentemente, y sin sentido limitativo, vía tópica o transdérmica; la aplicación tópica o transdérmica se realiza preferentemente, y sin sentido limitativo, mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin
20 agujas mediante presión, mediante parches microeléctricos o cualquier combinación de ellas.

En otro aspecto más en particular, el tratamiento, prevención o cuidado se realiza mediante administración oral.

Procedimientos de preparación

25 La síntesis de los conjugados chitosan-tiolactona de la invención, sus estereoisómeros o sus sales o ésteres puede realizarse según métodos convencionales, conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, mediante métodos de modificación del chitosan en medio acuoso⁽³⁷⁾.

30 Por ejemplo, un método de obtención de los conjugados chitosan-tiolactona comprende las etapas de:

1. Disolución o suspensión del quitosán en medio acuoso o no acuoso.
2. Acoplamiento de una tiolactona con el grupo/os amino/os o hidroxilo/os del quitosán o derivados a pH y temperatura controlados .
3. Purificación del material obtenido por ejemplo, y sin sentido limitativo, mediante diálisis o precipitación/redisolución/lavado.
4. Secado del polímero por ejemplo, y sin sentido limitativo, mediante liofilización.
5. Generación del gel por ejemplo, y sin sentido limitativo, mediante contacto con un agente oxidante a tiempos, temperaturas, pH y concentraciones controladas.

Se pueden llevar a cabo procesos de modificación química, oxidativa, térmica, electroquímica, enzimática, catalítica o hidrolítica de los conjugados quitosán-tiolactona o quitosán o derivados, anteriores o posteriores a cualquiera de las cinco etapas mencionadas con anterioridad.

Los grupos funcionales de las unidades monoméricas o de los sustituyentes o de las cadenas laterales de la tiolactona empleada se pueden mantener convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes y pueden desprotegerse de manera simultánea u ortogonal al proceso de funcionalización del quitosán o derivados y de los conjugados quitosán-tiolactona.

El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los grupos funcionales en orden indistinto, utilizando procedimientos y condiciones estándar conocidas en la técnica, tras lo cual, pueden modificarse los grupos funcionales implicados.

Un experto en la materia comprenderá fácilmente que las etapas de desprotección/escisión y su posterior derivatización se pueden realizar en orden indistinto, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica⁽³⁸⁾.

El término "grupo protector" se refiere a un grupo que bloquea un grupo funcional orgánico y que puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores, sus reactividades relativas y las condiciones en las que permanecen inertes son conocidos por el experto en la materia.

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son, y sin sentido limitativo, las amidas, tales como, y sin sentido limitativo, acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobenciloxicarbonilo (ClZ), *para*-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), *terc*-butiloxicarbonilo (Boc),

2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxycarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) aliloxycarbonilo (Alloc), o tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo] (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metilbutilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo (Adpoc),
 5 entre otros; preferiblemente acetato de amida, Boc o Fmoc.

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo hidroxilo son, y sin sentido limitativo, los ésteres, tales como el éster de acetato, éster de cloroacetato, éster de dicloroacetato, éster de tricloroacetato, éster de trifluoroacetato, éster de pivaloato, éster de benzoato; éteres tales como, éter de metilo, éter de metoximetilo, éter de benciloximetilo,
 10 éter de bencilo, éter de *terc*-butoximetilo, éter de 2,2,2-tricloroetoximetilo, éter de tetrahidropirano, éter de tetrahidrofurano, éter de trifenilmetilo (tritilo); sililéteres, éter de trimetilsililo, éter de triisopropilsililo, éter de *terc*-butildimetilsililo, entre otros; grupos protectores preferidos de la invención son, y sin sentido limitativo, los ésteres de acetato, cloroacetato, trifluoroacetato, benzoato, los éteres de metoximetilo, bencilo,
 15 tetrahidropirano, y los sililéteres de trimetilsililo, y de *terc*-butildimetilsililo, entre otros.

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo carboxilo son, y sin sentido limitativo, los ésteres, tales como el éster de *terc*-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo [éster de tritilo (TrT)], éster de ciclohexilo (cHx), éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm), éster de 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros; grupos protectores preferidos de la invención
 20 son, y sin sentido limitativo, los ésteres de All, tBu, cHex, Bzl, Trt.

Composiciones cosméticas (o cosméticas dermatológicas) y biomédicas-farmacéuticas

Los polímeros de la invención se pueden utilizar en composiciones cosméticas (equivalente
 25 a cosmético dermatológico) o biomédicas-farmacéuticas, por ejemplo, y sin sentido limitativo, ingeniería tisular, vendajes para quemaduras, terapia génica, aplicaciones de bioimagen, química verde y liberación modificada de fármacos que comprende, al menos, un **conjungado de chitosan-tiolactona** cosmética o biomédica-farmacéuticamente aceptable junto con al menos un adyuvante cosmético o biomédico-farmacéuticamente aceptable.
 30 Dichas composiciones pueden ser preparadas mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia^(39,40).

Los polímeros de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, según el pH del medio, las posibles modificaciones del mismo, así como su grado de desacetilación y pesos moleculares. Por tanto, los polímeros de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante disolución acuosa, y aquellos con solubilidad limitada, en
 5 mezclas acuosas con diferentes cosolventes convencionales cosmética o biomédica-farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo, y sin sentido limitativo, etanol, propilenglicol, glicerina, o polietilenglicoles o cualquier combinación de ellos.

La cantidad cosmética o biomédica-farmacéuticamente eficaz de los polímeros de la invención que debe administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos
 10 factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la naturaleza o severidad de la condición, desorden o patología a tratar, cuidar o prevenir, la ruta y frecuencia de administración y de la naturaleza en particular de los polímeros a utilizar.

Por "**cantidad cosmética o biomédica-farmacéuticamente eficaz**" se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del polímero o polímeros de la invención para
 15 proporcionar la propiedad deseada. Los polímeros de la invención se utilizan en las composiciones cosméticas o biomédica-farmacéuticas de la presente invención a unas concentraciones cosméticas o biomédica-farmacéuticamente eficaces para conseguir la propiedad deseada; de forma preferente, respecto al peso total de la composición, entre el 0,00000001% (en peso) y el 100% (en peso); preferentemente entre el 0,000001% (en peso)
 20 y el 50% (en peso), más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 30% (en peso) y aún más preferentemente entre el 0,1% (en peso) y el 20% (en peso).

Los polímeros de la invención también se pueden incorporar en sistemas de vehiculización o en sistemas de liberación modificada con aplicaciones cosméticas o biomédica-farmacéuticas.

25 El término "**sistemas de vehiculización**" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el polímero de la invención. Tales vehículos cosméticos o biomédico-farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como, y sin sentido limitativo: agua, aceites o surfactantes (equivalente a tensioactivo), incluyendo los derivados del petróleo, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, aceite de cacahuete,
 30 aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éteres sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinoles, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. En "Remington's Pharmaceutical Sciences"⁽⁴⁰⁾ se describen diluyentes,

adyuvantes o excipientes como vehículos adecuados. El término “**liberación modificada**” se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del
5 compuesto constantes a lo largo de un período de tiempo.

Ejemplos sin sentido limitativo de sistemas de vehiculización o de liberación modificada son liposomas, niosomas, micropartículas, nanopartículas y ciclodextrinas, vesículas, micelas, y nanoesferas, así como microemulsiones y nanoemulsiones, los cuales se pueden añadir para conseguir una mayor penetración del principio activo o mejorar las propiedades
10 farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo.

Los sistemas de liberación modificada pueden prepararse mediante los métodos conocidos en el estado de la técnica, y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica o transdérmica, incluyendo los parches adhesivos, los parches no adhesivos y los parches microeléctricos, o por administración sistémica, como
15 por ejemplo y sin sentido limitativo por vía oral.

Los conjugados de la presente invención también pueden adsorberse/absorberse sobre otros materiales poliméricos orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos como por ejemplo y sin sentido limitativo talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina entre otros.

Las composiciones que contienen los conjugados de la invención también pueden
20 incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, mucosas o cuero cabelludo, de modo que liberen los polímeros (scaffold) de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Asimismo, los tejidos y los
25 tejidos-no-tejidos pueden emplearse para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo.

Ejemplos de tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas, productos sanitarios y medios de inmovilización de los polímeros a ellos, y sin sentido limitativo, se encuentran los sistemas de vehiculización o los sistemas de liberación modificada descritos anteriormente, pueden
30 encontrarse descritos en la literatura y son conocidos en el estado de la técnica⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾.

Las composiciones cosméticas o biomédicas-farmacéuticas que contienen, al menos, un conjugado chitosan-tiolactona cosmética o biomédica-farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en distintos tipos de composiciones de aplicación tópica o transdérmica que opcionalmente incluirán los excipientes cosmético o biomédico-farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo, y sin sentido limitativo, emulsiones de aceite o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, films de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y vaporizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia o "leave on" y las de enjuagado o "rinse-off".

Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, maquillaje fluidos y maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos, entre otros.

Las composiciones cosméticas o biomédica-farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los polímeros o de los principios activos de la formulación de la presente invención, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, surfactantes, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol etílico, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol, entre otros. Asimismo, las composiciones cosméticas o biomédica-farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin

agujas mediante presión, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de ellas, para conseguir una mayor penetración del polímero de la invención o principio activo. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la condición, desorden o patología a prevenir, cuidar o tratar.

- 5 Asimismo, las composiciones cosméticas que contienen los conjugados de la presente invención cosmética o biomédica-farmacéuticamente aceptables pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para su administración oral, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, comprimidos (también los comprimidos recubiertos de azúcar), polvos, formas granuladas, gomas de mascar,
- 10 soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, “films” de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como en cualquier otra presentación conocida por un experto en la materia. En particular, los conjugados de la invención pueden ser incorporados en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido. Los conjugados de la presente invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales o
- 15 suplementos alimentarios, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes comunes en el sector alimentario. Las composiciones cosméticas o biomédica-farmacéuticas que contienen los conjugados de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticas o biomédica-
- 20 farmacéuticamente aceptables pueden administrarse además de por vía tópica o transdérmica, por cualquier otro tipo de vía apropiada, por ejemplo por vía oral o parenteral, para lo cual incluirán los excipientes biomédica-farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. En el contexto de la presente invención, el término “parenteral” incluye vía nasal, auricular, oftálmica, rectal, inyecciones
- 25 subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo intravenosas, intramusculares, intravítreas, intraespinales, intracraneales, intraarticulares, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de principios activos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo,
- 30 en el “Tratado de Farmacia Galénica”⁽⁴⁵⁾ y “Formas Farmacéuticas”⁽⁴⁶⁾.

Entre los adyuvantes cosméticos o biomédico-farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o biomédicas-farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones para el tratamiento o cuidado de la piel, mucosas o cuero cabelludo tales

como por ejemplo y sin sentido limitativo, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la 5- α -reductasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, agentes humectantes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo (ceramidas, ácidos grasos, etc.), sales minerales, extractos celulares y filtros solares (agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A o B e infrarrojos) entre otros, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los conjugados chitosan-tiolactonas contenidos en la composición de la presente invención.

Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los conjugados chitosan-tiolactonas de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento de biofermentación. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos en International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook (CTFA)⁽⁴⁸⁾.

20 **Aplicaciones**

La aplicabilidad de las conjugados de chitosan-tiolactonas, donde se anclan covalentemente subestructuras con grupos tiol en la cadena polimérica pero manteniéndose el carácter catiónico del polímero, podrían dirigirse hacia el campo dermocosmético, al presentar una excelente adherencia a la piel y al pelo debido a la formación de uniones disulfuro entre los grupos tiol del polímero y los restos de cisteína de las proteínas superficiales. Estas propiedades hacen de los chitosan tiolados compuestos muy prometedores para, por ejemplo, y sin sentido limitativo, geles capilares, productos de tratamiento cosmético o maquillajes. Además, su uso puede ser muy prometedor dentro del campo biomédico de la ingeniería tisular, por ejemplo, y sin sentido limitativo, del hueso, cartílago, nervioso, o piel con el fin de restaurar, mantener o mejorar su biofunción debido, de una parte, a la presencia de grupos amino libres que permiten la adhesión de la células y consecuentemente su proliferación; y de otra, al ser biodegradable, no tóxico y biocompatible puede ser formulado en formas muy variadas. También podría tener

aplicación en vendas para heridas al permitir su cura y producir menos cicatrices. Como sistema de liberación de fármacos en su más amplio sentido, por ejemplo, y sin sentido limitativo, anticancerosos, factores del crecimiento, vacunas o antibióticos, así como en terapia génica y aplicaciones de bioimagen. También pueden tener una gran aplicabilidad dentro del campo de la química verde ya que al ser polímeros con funciones amino o tiol libres, pueden por ejemplo, y sin sentido limitativo, llevar a cabo la fijación reversible del CO₂, la eliminación de metales pesados en aguas contaminadas, etc. Esta invención se considera, pues, de gran interés para su desarrollo por diversas Industrias, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, las Industrias Farmacéuticas, Cosméticas, Químicas Y Petrolíferas.

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Ejemplo 1: Síntesis del conjugado chitosan-D,L-N-acetilhomocisteína tiolactona

Chitosan con un peso molecular aproximado de 50-250 kDa y un grado de desacetilación del 75-100% se disuelve en una disolución tampón 0,01-0,10 M de MES a pH entre 5,0-6,5 y una concentración final de 0,5-5,0% p/v. El oxígeno de la disolución es eliminado mediante burbujeo con nitrógeno gas durante 60 minutos. A continuación se adiciona la cantidad suficiente de la tiolactona de la D,L-N-acetilhomocisteína para una incorporación variable en el polímero (relación molar desde 0,01 a 10,00 en relación a la unidad de N-acetil-D-glucosamina o a la de D-glucosamina). La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera inerte a 20-80 °C durante 0,5-72 horas. El conjugado resultante se aísla mediante diálisis contra agua desionizada o ciclos de precipitación/disolución/lavado. El polímero aislado se secó mediante liofilización, o por corriente de nitrógeno gas a presión atmosférica y temperatura ambiente o a presión reducida y temperatura ambiente.

Ejemplo 2. Otra receta de formación de conjugado

Se prepara una suspensión de chitosan con un peso molecular aproximado de 50-250 kDa y un grado de desacetilación del 75-100% en agua desionizada o (mezclas de agua desionizada/disolventes orgánicos, o disolventes orgánicos) conteniendo la mezcla una concentración final de chitosan 0,5-5,0% p/v. El oxígeno de la disolución es eliminado mediante burbujeo con nitrógeno gas durante 60 minutos. A continuación se adiciona hidróxido de sodio (concentración final en el medio 0,01-10,00 M), se deja reaccionar durante 0,5-4,0 horas y se procede a la adición de la cantidad suficiente de la tiolactona de la D,L-N-acetilhomocisteína para una incorporación variable en el polímero (relación molar

desde 0,01 a 10,00 en relación a la unidad de *N*-acetil-D-glucosamina o a la de D-glucosamina). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera inerte a 20-80 °C durante 0,5-72 horas. El conjugado resultante se aisló mediante diálisis contra agua desionizada o ciclos de precipitación/disolución/lavado. El polímero aislado se secó mediante liofilización o por
5 corriente de nitrógeno gas a presión atmosférica y temperatura ambiente o a presión reducida y temperatura ambiente.

Ejemplo 3. Formación de geles o disoluciones viscosas de conjugados chitosan-tiolactona

Una disolución de chitosan (preparada siguiendo el protocolo de los ejemplos 1 y 2) se
10 somete a la acción de un agente oxidante (por ejemplo, y sin sentido limitativo, oxígeno) durante periodos variables de tiempo (0,5 a 96 h) y la mezcla correspondiente se liofiliza y purifica siguiendo el protocolo de los ejemplos 1 y 2. El gel se reconstituye en un tampón al pH de trabajo estipulado (pH 4,0-7,0) hasta alcanzar la concentración deseada del mismo (0,5 a 20% p/v). Se generan así los geles o disoluciones viscosas de los conjugados
15 chitosan-tiolactonas deseados.

La formación de enlaces disulfuro en el chitosan tiolado se determinó como sigue: el conjugado se disolvió en 80 mM de buffer acetato a pH 6.5 a una concentración final de 0.5% p/v. Posteriormente el valor del pH de la disolución polimérica se reajustó a pH 6.5 mediante la adición de NaOH 1M. La mezcla de reacción se incubó a 37°C y se tomaron
20 alícuotas al principio del experimento y después cada hora. La concentración de grupos tiol remanente se determinó mediante el uso del reactivo de Ellman [5,5-ditiobis(ácido 2-nitrobenzoico)]. Se demuestra una disminución en los grupos tiol remanente, es decir, la formación de uniones disulfuro en la red polimérica en función del tiempo.

Ejemplo 4.- Propiedades viscoelásticas del chitosan (1%) y tras su modificación 25 química

Estos experimentos se realizaron en un reómetro AR-2000 (TA Instruments, USA) para determinar las propiedades viscoelásticas dinámicas de las muestras. Primeramente, se determinó la región viscoelástica lineal por barrido de esfuerzo a una frecuencia de 1 Hz. Posteriormente, se utilizó una amplitud de esfuerzo de 1 Pa en un rango de frecuencia de
30 0,01 a 100 rad/s. El análisis de los resultados se centró en la determinación de los módulos de almacenamiento (G'), componente elástica, y de pérdida (G''), componente viscosa, que determinarán el comportamiento mecánico de las muestras. Por otro lado y mediante cizalla

rotacional, se determinó el comportamiento de flujo de los preparados. El protocolo experimental consistió en aplicar cada vez cizalla hasta la aproximación al estado estacionario de 0,001 o hasta un tiempo máximo de 300 segundos por punto. Las curvas de flujo se determinaron con una geometría lisa de 60 mm de diámetro plato-plato.

5 Todo ello tal y como se muestra en la Figura 1.

Las disoluciones del chitosan (concentración 1% p/v y pH =5,0) y de los conjugados chitosan-tiolactona muestran el mismo comportamiento mecánico (con pequeñas variaciones en los valores de las componentes elásticas y viscosas) y de flujo, con valores de viscosidad semejantes. Esto indica que la incorporación de las cadenas laterales y
 10 grupos funcionales en los conjugados chitosan-tiolactona, capaces de modificar la hidrofilia del chitosan, no afectan significativamente a la estructura tridimensional de los nuevos conjugados en presencia de agua. Ello permite justificar que los valores obtenidos para las mezclas preparadas a mayores concentraciones de los conjugados chitosan-tiolactona son debidos, no a las modificaciones hidrofóbicas, sino a un incremento de la concentración del
 15 conjugado.

Ejemplo 5: Influencia de la oxigenación en las muestras del Ejemplo 4 sobre las propiedades viscoelásticas

En este ejemplo se observa un incremento de la viscosidad y otras propiedades reológicas cuando los conjugados chitosan-tiolactona se someten a oxigenación por corriente de aire.

20 Todo ello tal y como se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 6. Estudio de la viscosidad (en función de la concentración) de las mezclas acuosas de los conjugados chitosan-tiolactona oxigenados.

Se utilizó para el experimento conjugados chitosan-tiolactona oxigenados con el mismo grado de funcionalización. El incremento de la viscosidad debido a la formación de uniones disulfuro se determinó, tras la disolución del conjugado chitosan-tiolactona en un tampón
 25 fostato 80 mM de pH 5, mediante cizalla rotacional, con el objetivo de determinar el comportamiento de flujo del preparado los estudios reológicos. El protocolo experimental consistió en aplicar cada vez cizalla hasta la aproximación al estado estacionario de 0,001 o hasta un tiempo máximo de 300 segundos por punto. Las curvas de flujo se determinaron

con una geometría plato-plato utilizando un reómetro de velocidad controlada (Reómetro AR 2000, TA Instruments, USA).

Todo ello tal y como se muestra en la Figura 3.

En la Figura 3 se aprecia un importante incremento en la viscosidad de la disolución coloidal en función de la concentración de polímero. Así, por ejemplo, la viscosidad de las disoluciones acuosas al 4% p/v de los conjugados chitosan-tiolactona fue aproximadamente 10^5 veces mayor que la de las disoluciones acuosas de dichos conjugados a concentraciones del 1% p/v. La ventaja de esta propiedad reológica es que, dependiendo de la viscosidad deseada para una composición cosmética o biomédica-farmacéutica determinada, se puede utilizar una u otra concentración del conjugado chitosan-tiolactona.

3%

Ejemplo 7. Estudio del comportamiento reológico (en función de la concentración) de las mezclas acuosas de los conjugados chitosan-tiolactona oxigenados

2%

1%

El comportamiento reológico debido a la formación de uniones disulfuro se determinó, tras la disolución del conjugado chitosan-tiolactona en un tampón fosfato 80 mM de pH 5, mediante cizalla oscilatoria. Estos experimentos se realizaron en un reómetro AR-2000 para determinar las propiedades viscoelásticas lineales dinámicas de las muestras. Primeramente, se determinó la región viscoelástica lineal por barrido de esfuerzo a 1 Hz. Posteriormente, se utilizó una amplitud de esfuerzo de 1 Pa en un rango de frecuencia de 0,01 a 100 rad/s. El análisis de los resultados se centró en la determinación de los módulos elástico (G') y viscoso (G'') que determinarán el comportamiento mecánico de las muestras (Reómetro AR 2000, TA Instruments, USA).

Todo ello tal y como se muestra en la Figura 4.

En las Figuras 1 a 4, donde se recogen los resultados correspondientes a diferentes concentraciones de los conjugados en las mezclas acuosas, se aprecia el aumento de la zona viscoelástica lineal a medida que aumenta la concentración del conjugado chitosan-tiolactona. Además, es de destacar el cambio en el comportamiento reológico, ya que hay una inversión de los módulos elástico y viscoso (G' y G''). Así, en los preparados del 1 al 3% de concentración del conjugado chitosan-tiolactona predomina G'' sobre G' , lo que significa que tiene un comportamiento más viscoso que elástico, mientras que en el conjugado con el 4% de concentración se da la situación inversa, indicando la posible estructura

tridimensional gelificada. Finalmente, es de destacar el importante incremento de los valores de G' y G'' a medida que aumenta la concentración polimérica.

Ejemplo 8. Incremento de la viscosidad y cambio estructural del comportamiento reológico a una concentración del 4% (en función del grado de sustitución)

- 5 Utilizando la metodología del ejemplo 4, se demuestra en las siguientes figuras un importante incremento de la viscosidad al aumentar en dos décadas el grado de sustitución. Por otra parte, se observa un importante cambio de la estructura reológica dado que hay una inversión de los módulos elástico y viscoso (G' y G''), es decir, mientras en el preparado con el grado de sustitución del 60 % predomina G'' sobre G' (lo que significa que tiene un
- 10 comportamiento más viscoso), en el preparado con el grado de sustitución del 80 % se da la situación inversa, es decir, un comportamiento más elástico.

Todo ello tal y como se muestra en la Figura 5.

- No se considera necesario hacer más extensa esta descripción para que cualquier experto en la materia comprenda el alcance de la invención y las ventajas que de la misma se
- 15 derivan.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Nueva composición de conjugados de quitosan o derivados con tiolactonas caracterizado por su método para la producción de un compuesto polimérico según una composición que contiene "quitosan o derivados", que reacciona o reaccionan con tiolactonas (en cualquier proporción) tales como por ejemplo, y sin sentido limitativo, la tiolactona de la D- y L-homocisteína y sus derivados o sales, la tiolactona de la D- y L-N-acetil homocisteína, o la tiolactona de la D- y L-N-butiril homocisteína, generándose la funcionalización del material con grupos tiol, que pueden estar covalente o iónicamente inmovilizados en el mismo.
2. Nueva composición de conjugados de quitosan o derivados con tiolactonas según reivindicación 1, caracterizado por que contiene "quitosan o derivados", consistente en cualquier polimorfismo o grado de cristalinidad y forma física de presentación del quitosan, sus sales o ésteres, o sus esteroisómeros, sus derivados, sus copolímeros y sus sales o ésteres, los conjugados de tipo iónico en los que participe junto con sus sales o ésteres, así como cualquier variación química sobre el mismo o sobre sus sales o ésteres, mezclas de los mismos, independientemente del material de partida empleado o proceso de obtención, peso molecular y grado de desacetilación.
3. El uso de una composición según las reivindicaciones 1 y 2 en el campo cosmético, cosmético-dermatológico o biomédico-farmacéutico, por ejemplo, y sin sentido limitativo, geles capilares, productos de tratamiento cosmético o maquillajes, sistemas de liberación de fármacos en su más amplio sentido, por ejemplo, y sin sentido limitativo, anticancerosos, factores del crecimiento, vacunas o antibióticos, cualquiera que sea su vía de administración, por ejemplo, y sin sentido limitativo, tópico, transdérmico, oral, parenteral.
4. El uso de una composición según las reivindicaciones 1 y 2, en el campo biomédico de la ingeniería tisular, por ejemplo, y sin sentido limitativo, del hueso, cartílago, nervioso, o piel, así como implantes, estructuras andamio para sistemas que contengan células y tejidos biológicos, u otros.
5. El uso de una composición según las reivindicaciones 1 y 2, en vendas y otros materiales para heridas.
6. El uso de una composición según las reivindicaciones 1 y 2, en terapia génica y aplicaciones de bio-imagen.
7. El uso de una composición según las reivindicaciones 1 y 2, como material de recubrimiento.

8. El uso de una composición según las reivindicaciones 1 y 2, como material de cultivo celular.
9. El uso de una composición según las reivindicaciones 1 y 2, en el campo de la química verde por ejemplo, y sin sentido limitativo, en la fijación reversible del CO₂ y la captación/eliminación de metales ligeros/pesados en ambientes diversos.

5

10

15

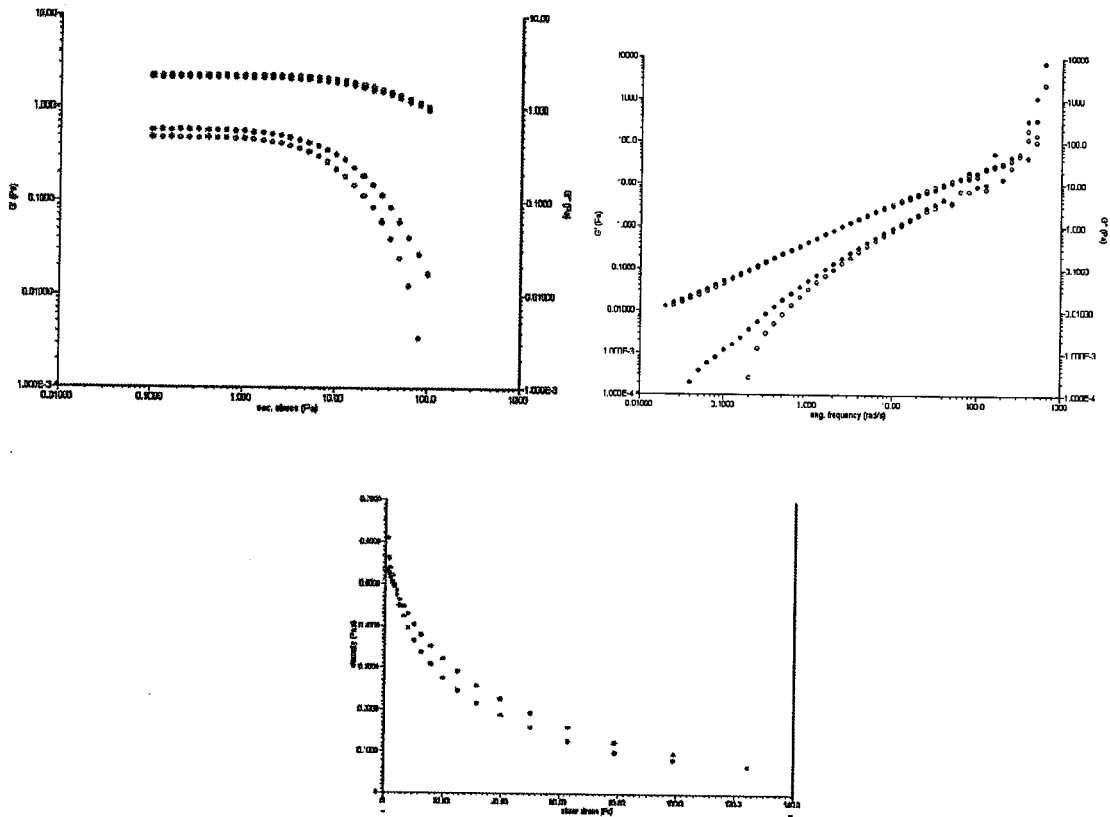


FIGURA 1

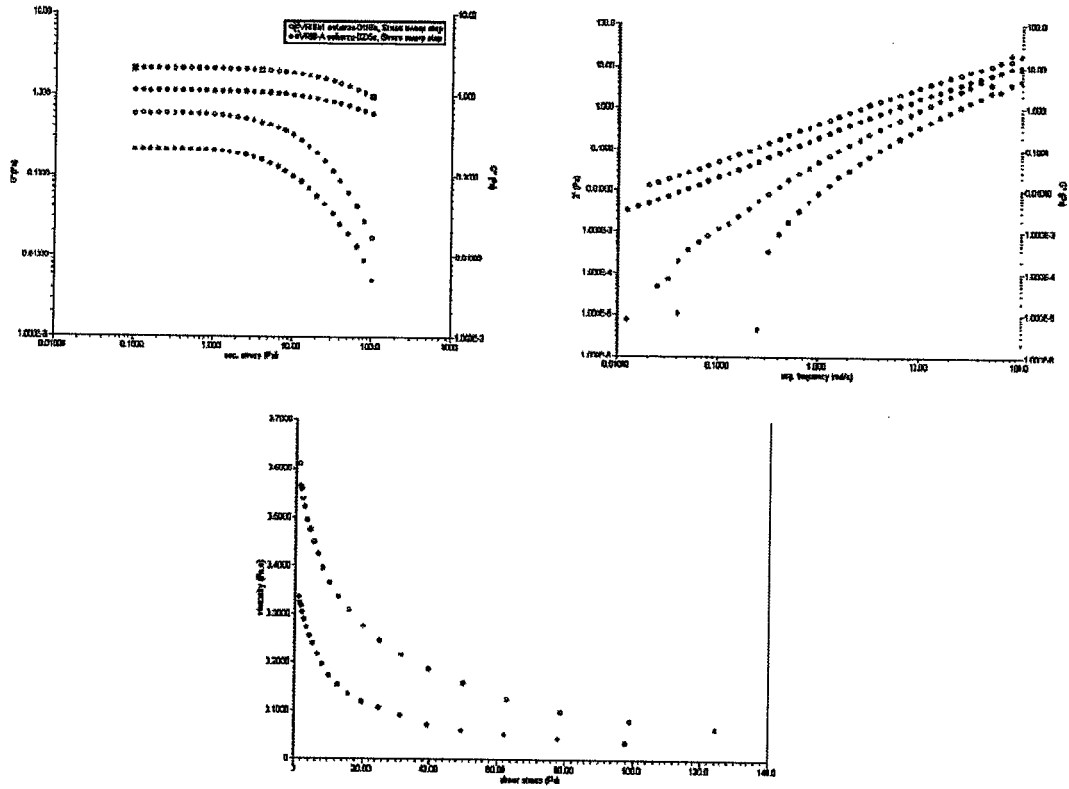


FIGURA 2

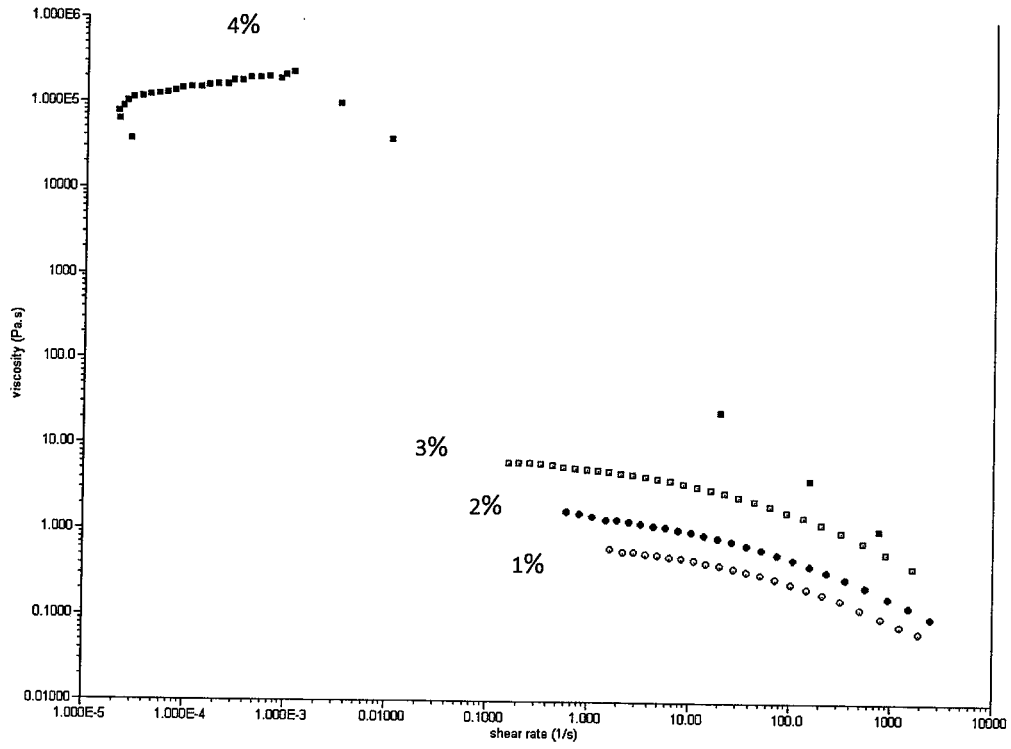


FIGURA 3

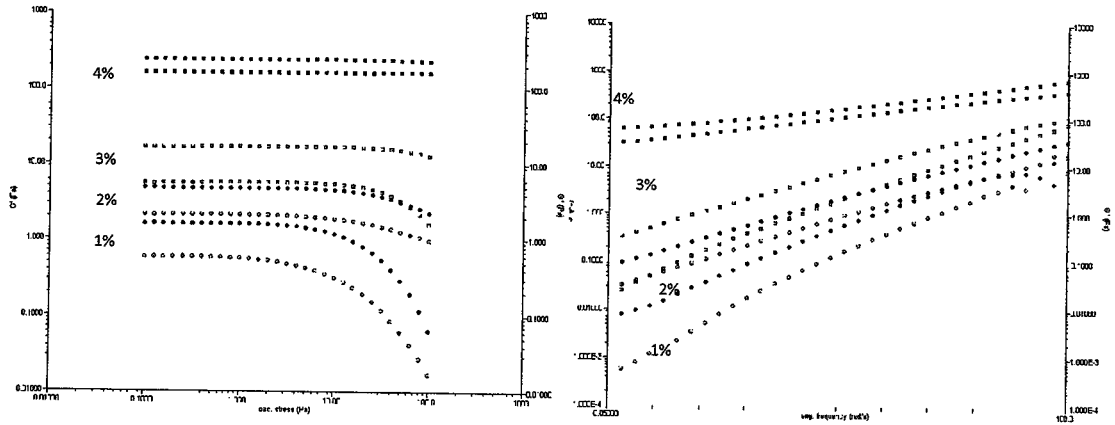


FIGURA 4

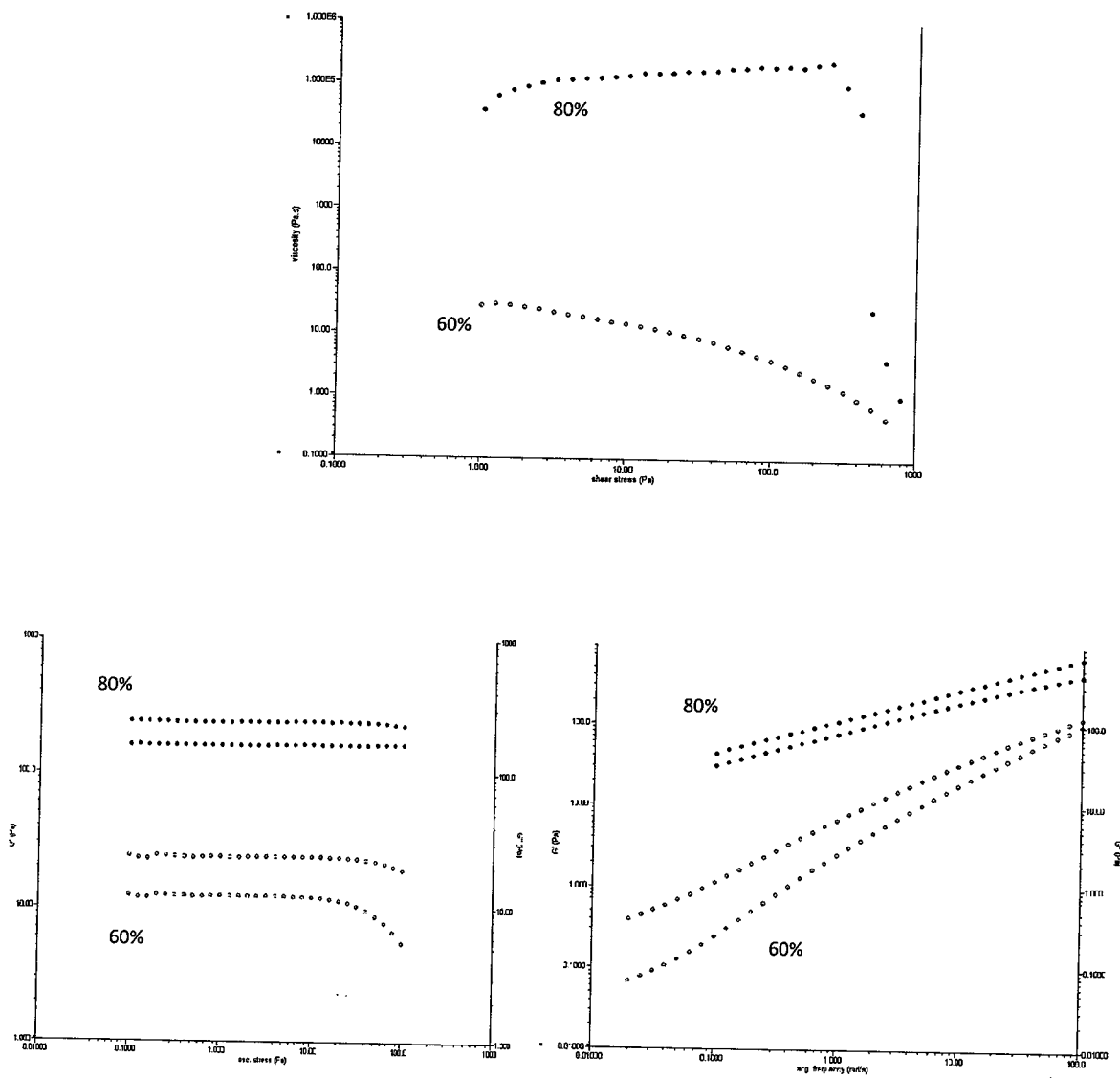


FIGURA 5



- ②① N.º solicitud: 201300228
②② Fecha de presentación de la solicitud: 05.03.2013
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	K JUNTAPRAM et al., Carbohydrate Polymers marzo 2012, vol 87, nº 4, págs 2399-2408. "Synthesis and characterization of chitosan-homocysteine thiolactone as a mucoadhesive polymer", todo el documento.	1-9
A	T SCHMITZ et al., International Journal of Pharmaceutics 2008, vol 347, nº 1, págs 79-85. "Synthesis and characterization of a chitosan-N-acetyl cysteine conjugate"	1-9
A	US 20040236095 A1 (M PRINZ) 25.11.2004	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
16.09.2013

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C08B37/08 (2006.01)

A61K31/722 (2006.01)

A61K8/73 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C08L, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.06.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-9	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-9	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	K JUNTAPRAM et al., Carbohydrate Polymers marzo 2012, vol 87, nº 4, págs 2399-2408. "Synthesis and characterization of chitosan-homocysteine thiolactone as a mucoadhesive polymer", todo el documento.	03.2012

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a una composición de conjugados de quitosano con tiolactonas (reivindicaciones 1-2), se obtiene por reacción de quitosano con tiolactonas, preferentemente tiolactona de D,L-homocisteína y tiolactona de D,L-N-(acetil o butiril) homocisteína, generándose la funcionalización del quitosano con grupos tiol. Las reivindicaciones 3-9 se refieren al uso de la composición en cosmética y en el campo biomédico-farmacéutico.

El documento D1 divulga la obtención y caracterización de polímeros funcionalizados con grupos tiol a partir de quitosano y homocisteína tiolactona y sus aplicaciones biomédicas, ver todo el documento, en especial páginas 2399 y 2400, que divulgan la síntesis y 2405-2407 que divulgan las propiedades mucoadhesivas del compuesto y su aplicación en los campos farmacéutico y biomédico.

Por consiguiente, el documento D1 divulga la invención de la solicitud, por lo que ésta carece de novedad y actividad inventiva, según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.