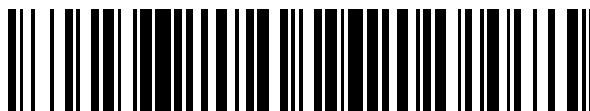


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 442**

51 Int. Cl.:

A61K 47/61	(2007.01)	A61K 8/81	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)	A61K 47/58	(2007.01)
A61K 9/06	(2006.01)		
A61K 47/32	(2006.01)		
A61K 47/34	(2007.01)		
A61K 47/36	(2006.01)		
A61K 47/38	(2006.01)		
A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 8/73	(2006.01)		
A61Q 19/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2010 PCT/EP2010/064464**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11039259**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2010 E 10760673 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2482852**

54 Título: **Polímeros mucoadhesivos con estructuras parciales de vitamina B**

30 Prioridad:

30.09.2009 AT 15402009

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

15.03.2018

73 Titular/es:

**THIOMATRIX FORSCHUNGS- UND BERATUNGS
GMBH (50.0%)
Trientlgasse 65
6020 Innsbruck, AT y
CROMA PHARMA GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

LEIERER, JOHANNES

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 659 442 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Polímeros mucoadhesivos con estructuras parciales de vitamina B

Los polímeros mucoadhesivos son compuestos poliméricos que se distinguen por un poder de adherencia en mucosas relativamente elevado. Entre los polímeros mucoadhesivos cuentan compuestos como poli(met)acrilatos (reticulados transversalmente), quitosanos (trimetilados), ácido hialurónico, alginatos, pectinas y derivados de celulosa. La reticulación transversal de poli(met)acrilatos se efectúa durante la polimerización mediante adición de compuestos, que presentan al menos dos estructuras parciales vinílicas, tales como, por ejemplo, divinilglicol o éter alílico de pentaeritritol. Los derivados de celulosa con propiedades mucoadhesivas son sobre todo carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Mediante la adherencia mejorada de sistemas de liberación de productos activos a mucosas, tales como, por ejemplo, la del intestino delgado, a través de la que se efectúa la absorción de productos activos, los productos activos se pueden introducir en el torrente sanguíneo de manera más eficiente y prolongada. Esta gran ventaja de polímeros mucoadhesivos se pudo identificar claramente ya en diversos estudios [por ejemplo Akiyama et al., J. Pharm. Pharmacol., 50 (1998) 159-166].

Mediante el enlace covalente de estructuras parciales de tiol a tales polímeros aún se pueden mejorar adicionalmente sus propiedades mucoadhesivas, ya que estos grupos tiol con estructuras parciales de tiol pueden formar enlaces covalentes en el mucus en forma de puentes disulfuro [Polímeros mucoadhesivos, uso de éstos y método para la producción de los mismos. EP 1126881].

Los polímeros con estructuras parciales de tiol – llamados *tiómeros* (polímeros tiolados) – muestran un poder de adherencia a diversas mucosas mejorado en más de 100 veces [por ejemplo Roldo et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 57, 115-121].

A pesar de la tiolización, las propiedades mucoadhesivas de polímeros son frecuentemente insuficientes para obtener el efecto deseado. Por lo tanto, la presente invención tomaba como base la tarea de superar los problemas del estado de la técnica indicados anteriormente, y poner a disposición polímeros mucoadhesivos que poseyeran propiedades extraordinarias.

Según la invención, este problema se soluciona mediante los compuestos poliméricos según las reivindicaciones 1 y 3 a 9, y su empleo según las reivindicaciones 2, 10 y 11. Según la invención se efectúa un acoplamiento de derivados de vitamina B, tales como mercapto(iso)nicotinamidas o mercaptopiridoxinas en los grupos tiol libres de tiómeros en forma de puentes disulfuro, como se muestra en la Figura 1 por medio de 6-mercaptonicotinamida. Mediante el acoplamiento de estas estructuras parciales a tiómeros, éstas reaccionan claramente con mayor rapidez, y en un porcentaje relativamente más elevado, con grupos tiol de glicoproteínas de mucus, o bien con grupos tiol libres del propio tiómero. Además de mercapto(iso)nicotinamidas y mercaptopiridoxinas, con este fin también son apropiados ácidos mercaptonicotínicos, que ya son conocidos en principio por el estado de la técnica (por ejemplo por el documento CS 200 754), cuyo empleo en productos mucoadhesivos, no obstante, no se describió aún. Sin embargo, ya que éstos conducen a numerosos efectos secundarios, tales como vasodilatación o modificaciones en el metabolismo de grasas, las mercaptonicotinamidas y las mercaptopiridoxinas – es decir, derivados de vitamina B3 y de vitamina B6 – son preferentes según la invención. Como polímeros de partida según la invención son apropiados sobre todo poli(met)acrilatos tiolizados reticulados, tales como, por ejemplo, conjugados de ácido poliacrílico-cisteamina [Hornbach et al., J Pharm Sci. 98 (2009) 555-564] o conjugados de policarbófilo-cisteína [Vetter et al., J. Pharm Sci. 99 (2010) 1427-1439], quitosanos tiolizados, tales como, por ejemplo, conjugados de quitosano-ácido tioglicólico [Bernkop-Schnürch y Hopf Sci. Pharm., 69 (2001) 109-118], conjugados de quitosano-ácido mercaptonicotínico [Millotti et al., Biomacromolecules, 10 (2009) 3023-3027], o conjugados de quitosano-glutación [Kafedjiiski et al., Pharm Res., 22 (2005) 1480-1488], pectinas tiolizadas, tales como, por ejemplo conjugado de pectina-cisteína [Majzoob et al., J. Pharm. Pharmacol., 58 (2006) 1601-1610], o conjugado de pectina-4-mercaptoaminofenol [Perera et al., AAPS PharmSciTech., 11 (2010) 174-180], alginatos tiolizados, tales como, por ejemplo, conjugados de alginato-cisteína [Berhkop-Schnürch et al., J. Control. Release 71 (2001) 277-285], ácido hialurónico tiolizado, como por ejemplo conjugados de ácido hialurónico-éster etílico de cisteína [Kafedjiiski et al., Int. J. Pharm., 343, (2007) 48-58], polialilaminas tiolizadas, tales como, por ejemplo, conjugados de polialilamina-ácido tioglicólico, polilisina tiolizada, poliornitina tiolizada, poliaminoamidas tiolizadas, derivados de celulosa tiolizados, tales como, por ejemplo, conjugados de carboximetilcelulosa-cisteína [Bernkop-Schnürch, Int. J. Pharm., 194, (2000) 239-247], polivinilpirrolidonas tiolizadas (reticuladas), que se producen mediante adición de compuestos vinílicos que portan grupos tiol S-protegidos, tales como, por ejemplo, S-acetil-cisteína-acrilamida, durante la polimerización de vinilpirrolidona, así como copolímeros de ácido (met)acrílico/acrilato de etilo tiolizados (reticulados), que se pueden obtener análogamente a polivinilpirrolidonas tiolizadas. Además de los monómeros alilamina, vinilpirrolidona, ácido (met)acrílico y acetato de etilo, también se pueden polimerizar otros monómeros con estructura parcial vinílica, tales como, por ejemplo, alcohol vinílico, vinilimidazol, vinilcaprolactama, o (met)acrilamidas con compuestos vinílicos que portan grupos tiol S-protegidos en cualquier relación de los diferentes monómeros entre sí. Como ligandos que portan grupos tiol superiores son apropiados, además de ácido mercaptobenzoico, N-acetilcisteína, homocisteína, ácido 3-tiopropiónico, ácido 4-tiobutanoico, tiobutilamidina, así como tioetilamidina [Kafedjiiski et al., Biomaterials, 27 (2006) 127-135]. A estos polímeros mucoadhesivos se enlazan mercaptonicotinamidas, o bien mercaptopiridoxinas, mediante enlace covalente, bajo formación de puentes

disulfuro entre el respectivo tímero y el grupo tiol libre del respectivo derivado de vitamina B por medio de oxidación. En este caso, según una forma preferente de realización de la invención es ventajoso un exceso molar de mercaptonicotinamida, o bien mercaptopiridoxina, frente a los grupos tiol libres del polímero. Como se describe en Kamari et al., este proceso de oxidación se puede acelerar adicionalmente mediante la adición de peróxido de urea y anhídrido de ácido maleico [Karami et al., *Molecules*, 10 (2005) 1385-63]. Por lo demás, en una forma de realización preferente, también se puede acelerar la oxidación mediante adición de superóxido de hidrógeno. Generalmente, el proceso de oxidación se desarrolla más rápidamente a valores de pH más elevados. Los polímeros según la invención presentan 10-1000 μ moles de estructuras parciales de mercapto(iso)nicotinamida, o bien mercaptopiridoxina, y preferentemente 100 a 1000 μ moles de estructuras parciales de mercapto(iso)nicotinamida, o bien mercaptopiridoxina por gramo de polímero. Mediante la cantidad adicionada del respectivo derivado de vitamina B se puede controlar el número de grupos tiol remanentes, que no forman puentes disulfuro con el ligando.

Como mercaptonicotinamidas empleables según la invención son apropiadas sobre todo 2-mercaptonicotinamida y 6-mercaptonicotinamida, así como 2- y 6-mercaptoisonicotinamida. La producción de 6-mercaptonicotinamida se describe en el ejemplo 1. La producción de los derivados ulteriores citados anteriormente se efectúa análogamente. Como mercaptopiridoxina según la invención es apropiada sobre todo 6-mercaptopiridoxina. Para la producción de la misma se parte de 6-cloropiridoxina, cuya síntesis se describe por Blackwood et al. [Blackwood et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 80 (1958) 6244-6249]. El intercambio de cloro por un grupo mercapto se efectúa según el método descrito en el ejemplo 1.

Alternativamente a este método de producción, según una forma de realización preferente se polimerizan también S-(2, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-disulfuros con compuestos que portan grupo(s) vinilo, tales como, por ejemplo, cisteína-acrilamida, con cualquier otro monómero que porte grupo(s) vinilo, tales como, por ejemplo, ácido (met)acrílico, vinilpirrolidina, alcohol vinílico o acrilato de etilo.

Otra posibilidad para la producción de los polímeros según la invención consiste en el enlace covalente de disulfuros de S-(2, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida), o bien S-(6-mercaptopiridoxina) con ligandos activados previamente, a polímeros. De este modo, por ejemplo se puede acoplar 3-(2-nicotinamidiliditio)-propionato de N-succinimidilo muy eficientemente a polímeros con grupos amino primarios (por ejemplo polialilamina, quitosano), bajo formación de enlaces amídicos.

Otra ventaja de estos compuestos producidos de este modo consiste en que, mediante la transformación de grupos tiol libres en disulfuros con mercaptonicotinamidas, o bien mercaptopiridoxinas, éstas ya no son sensibles a la oxidación, ya que los grupos tiol se presentan ya en la forma oxidada. Si se combinan polímeros según la invención con polímeros que presentan grupos tiol, se produce la formación de puentes disulfuro entre ambos polímeros, y de este modo un aumento de viscosidad relativamente rápido. Este efecto se puede conseguir también si no todos los grupos tiol en el tímero se transforman en disulfuros con mercaptonicotinamidas, o bien mercaptopiridoxinas.

Debido a estas propiedades mucoadhesivas, o bien a la estabilidad intensificada, los polímeros según la invención son apropiados para una amplia aplicación, sobre todo en el sector farmacéutico y cosmético, así como en productos médicos. Además, según la invención se pone a disposición una composición que comprende uno o varios polímero(s) según la invención, así como producto(s) activo(s), sustancia(s) auxiliar(es), y/o disolventes.

Además de estas propiedades mucoadhesivas intensificadas, a través de las cadenas laterales de disulfuro de (iso)nicotinamida, o bien piridoxina, según la invención también se aumentan claramente las propiedades aceleradoras de permeación de tímeros. De este modo, por ejemplo el coeficiente de permeación (Papp) de un dextrano marcado fluorescentemente (peso molecular: 4,4 kDa; FD4) en la mucosa del intestino delgado recién extraída de la rata, que se pudo determinar sin adición de polímero según el método descrito por Föger et al. [Föger et al., *Amino Acid*, 35 (2008) 233-241] con $9,6 \pm 3,5 \times 10^{-7}$ cm/s, mediante adición de 0,5 % (m/v) de conjugado de quitosano-ácido tioglicólico (peso molecular 450 kDa; 234 μ moles de grupos tiol por gramo de polímero), se pudo aumentar en 1,8 veces, no obstante, mediante adición de 0,5 % (m/v) del mismo polímero, en el que todos los grupos tiol libres se transformaron en disulfuros con 6-mercaptonicotinamida, en 5,3 veces.

Los polímeros según la invención son apropiados en el sector farmacéutico como matriz soporte de productos activos en comprimidos, como gelificante en preparados semisólidos y líquidos, como apósitos adhesivos, como estructura de armazón en el sector de ingeniería de tejidos, así como en la producción de sistemas de liberación de productos activos en forma de micro- y nanopartículas. En el sector cosmético están en primer plano sobre todo aplicaciones como agentes para el tratamiento del cabello, como por ejemplo geles para el cabello, fijadores, colorantes, agentes de lavado y agentes de recubrimiento para cabello, pestañas y cejas, ya que, debido a la estructura proteica del cabello, las uñas, así como la piel, se presentan estructuras parciales de tiol, con las que pueden reaccionar los polímeros según la invención. Son asimismo ventajosas aplicaciones en esmaltes de uñas, maquillajes y antitranspirantes. Ya que también en el cuero se presentan grupos tiol libres debido a las estructuras parciales de cisteína en proteínas, los polímeros según la invención son apropiados también para la impregnación de cuero. Es igualmente posible una aplicación en esmaltes, así como en diversos agentes de limpieza y engrase, con los polímeros según la invención.

La invención comprende las siguientes formas de realización:

- (1) Compuestos poliméricos con estructuras parciales de tiol, que se presentan en forma de disulfuros con 2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida.
- 5 (2) Compuestos poliméricos según (1), caracterizados por que se trata de polímeros mucoadhesivos, que se adhieren más de 8 horas, y en especial más de 24 horas, a la mucosa del intestino delgado del cerdo en el ensayo de mucoadhesión en cilindro giratorio, en forma de comprimidos de ensayo de 30 mg con un diámetro de 5 mm.
- (3) Compuestos poliméricos según (1) o (2), caracterizados por que, en el caso de los compuestos poliméricos, se trata de ácido poli(met)acrílico (reticulado), quitosanos (trimetilados), ácido hialurónico, pectinas, alginatos, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica.
- 10 (4) Compuestos poliméricos según (1) a (3), caracterizados por que, en combinación con compuestos que presentan más de un grupo tiol, conducen a un aumento de la viscosidad.
- (5) Compuestos poliméricos según (1) a (4), caracterizados por que la tiolización de los polímeros citados en la reivindicación 3 se efectúa mediante la formación de enlaces amídicos con cisteína, cisteamina, N-acetilcisteína, ácido tioglicólico, ácido mercaptobenzoico, ácido mercaptoisonicotínico, glutatión o mercaptoanilina.
- 15 (6) Compuestos poliméricos según (1) a (5), caracterizados por que se presentan 10-1000 μ moles de estructuras parciales de mercapto(iso)nicotinamida, y en especial 100 a 1000 μ moles de estructuras parciales de mercapto(iso)nicotinamida por gramo de polímero.
- (7) Compuestos poliméricos según (1) a (6), caracterizados por que éstos se emplean como adyuvantes en productos farmacéuticos, cosméticos, o bien médicos.
- 20 (7) Compuestos poliméricos según (1) a (6), caracterizados por que éstos se emplean para la impregnación de cuero.

Ejemplos:

Los siguientes casos son ejemplares, e ilustrarán la invención dada a conocer en este caso. De las presentes reivindicaciones se pueden extraer modificaciones y variaciones de los siguientes ejemplos.

25 Ejemplo 1

Síntesis de 6-mercaptonicotinamida

Se suspenden 5,0 g de 6-cloronicotinamida (31,9 mmoles), así como 2,65 g de tiourea (34,8 mmoles), en etanol absoluto (50 ml), y se calienta 6 horas bajo reflujo (temperatura de baño aprox. 90°C), tiñéndose la mezcla de amarillo con el tiempo. A continuación se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El cloruro de S-(5-carbamil-2-piridil)tiuronio producido se filtra y se seca. Se aíslan 6,7 g de producto crudo (90 %) como polvo amarillo.

30 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,76 (br s, 1 H); 7,83 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 8,33 (dd, 1 H, J = 8,4 Hz, J = 2,0 Hz); 8,38 (br s, 1 H); 9,05 (d, 1 H, J = 2,0 Hz); 9,69 (br s, 4 H). Los 6,7 g de cloruro de S-(5-carbamil-2-piridil)tiuronio (28,8 mmoles) se suspenden en agua (30 ml) y se mezclan con NaOH 5 M (20 ml). La suspensión se agita 30 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se acidifica cuidadosamente con ácido acético glacial (pH 4,9). El producto

35 crudo se separa por filtración y se recristaliza a partir de un disolvente apropiado (por ejemplo agua). Se obtienen 3,4 g de producto (69 % referido a 6-clomicotinamida) como polvo amarillo. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,29 (d, 1 H, J = 9,1 Hz); 7,46 (br s, 1H); 7,76 (dd, 1 H, J = 9,1 Hz, J = 2,2 Hz); 7,95 (br s, 1 H); 8,13 (d, 1 H, J = 2,2 Hz); 13,74 (br s, 1 H).

Ejemplo 2

40 Síntesis de conjugados de ácido poliacrílico-cisteína-6-mercaptonicotinamida

Se hidrata un gramo de ácido poliacrílico 450 kDa (Sigma-Aldrich, Viena) en 200 ml de agua desmineralizada, y se ajusta el valor de pH a pH 5 mediante adición de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo) en una concentración final de 200 mM a temperatura ambiente, bajo agitación de 30 minutos. Tras la adición de 1 g de cisteína se reajusta el valor de pH de la disolución, en caso dado, a pH 5 con HCl, o bien NaOH, y se agitó la carga de reacción durante seis horas a temperatura ambiente. El conjugado de ácido poliacrílico-cisteína producido se dializa frente a una disolución acuosa de HCl 1mM, dos veces frente al mismo medio de diálisis, pero conteniendo adicionalmente 1 % de NaCl, y finalmente de manera exhaustiva frente a agua a 10°C bajo exclusión de luz. A continuación se ajusta el valor de pH del conjugado a pH 5 con NaOH 1 M. El conjugado aislado se liofiliza a -30°C. La conservación se efectúa a 4°C. La concentración de grupos tiol unidos mediante enlace covalente se determina con reactivo de Ellman.

45

50 El tiómero producido de este modo presenta 50-250 μ moles de grupos tiol unidos mediante enlace covalente por gramo de polímero.

Se disuelven en agua 2,50 g de un conjugado producido de este modo (65 pmol de SH/g de polímero) en agua (200 ml). La disolución se alcaliniza a pH 6 con NaOH 1 M y se mezcla con 50 mg de 6-mercaptionicotinamida, o bien 2-mercaptionicotinamida (disueltos en 5 ml de DMSO y 5 ml de agua), así como 20 mg de peróxido de urea y 30 ml de anhídrido de ácido maleico (disueltos conjuntamente en 10 ml de agua). La disolución se agita 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se dializa de manera exhaustiva frente a agua desmineralizada, y a continuación se liofiliza.

Ejemplo 3

Síntesis de conjugados de quitosano-ácido tioglicólico-2-, o bien 6-mercaptionicotinamida

Se hidrata un gramo de quitosano en 10 ml de HCl y a continuación se diluye con agua desmineralizada a una concentración final de 1 % (m/v). Se añade 1 g de ácido tioglicólico, así como hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en una concentración final de 200 mM, y en caso dado se reajusta el pH a pH 5 con HCl 1 M, o bien NaOH 1 M. La carga de reacción se agita seis horas a temperatura ambiente. El conjugado se dializa frente a una disolución acuosa de HCl 1 mM, dos veces frente al medio de diálisis, pero conteniendo adicionalmente 1 % de NaCl, y finalmente de manera exhaustiva frente a agua a 10°C bajo exclusión de aire. A continuación se ajusta el valor de pH del conjugado a pH 5 con NaOH 1 M. El conjugado aislado se liofiliza a -30°C. La conservación se efectúa a 4°C. La concentración de grupos tiol unidos mediante enlace covalente se determina con reactivo de Ellman.

Se disuelven en agua 2,50 g de quitosano-TGA (550 μ moles de SH/g de polímero) en agua (200 ml). La disolución se alcaliniza a pH 6 con NaOH 1 M y se mezcla con 215 mg de 6-mercaptionicotinamida, o bien 2-mercaptionicotinamida (disueltos en 5 ml de DMSO y 5 ml de agua), así como 130 mg de peróxido de urea (disuelto en 10 ml de agua). La disolución se agita 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se dializa de manera exhaustiva frente a agua desmineralizada, y a continuación se liofiliza.

Ejemplo 4

Síntesis de conjugados de pectina-4-aminotiofenol-2-mercaptionicotinamida

Se disuelve un gramo de pectina en 250 ml de agua/dioxano (2+1). Tras adición continua de 0,2 g de 4-mercaptoanilina disuelta en 3 ml de dioxano se ajusta el valor de pH a pH 4,5 con NaOH 0,5 M, y se añade hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en una concentración final de 200 mM. Después de tres horas de agitación a temperatura ambiente se ajusta el valor de pH a 7,5, y se añaden 0,2 g de borhidruro sódico. La carga de reacción se agita una hora a 4°C. A continuación se elimina 4-mercaptoanilina no enlazada mediante agitación reiterada de la carga de reacción con acetato de etilo. El conjugado producido se precipita mediante adición de isopropanol, y el precipitado se lava con isopropanol puro y acetona. Se hinchan 0,5 gramos de conjugado de pectina-4-aminotiofenol (420 μ moles de SH/g de polímero) en agua (200 ml). La disolución se ajusta a pH 6,5 con NaOH 1 M, y se mezcla con 500 mg de 2-mercaptionicotinamida (en 25 ml de DMSO + 25 ml de agua). La disolución se agita 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se dializa de manera exhaustiva frente a agua desmineralizada, y a continuación se liofiliza.

Ejemplo 5

Ensayo de mucoadhesión

Las propiedades mucoadhesivas de los polímeros producidos según el ejemplo 3 se determinan según el método descrito por Bernkop-Schnürch et al. [Bernkop-Schnürch et al., *Int. J. Pharm.*, 260 (2003) 229-237]. A tal efecto se prensan los polímeros, con y sin estructuras parciales de mercaptionicotinamida, para dar comprimidos de 30 mg con un diámetro de 5 mm. A continuación, éstos se colocan con ligera presión sobre una mucosa de intestino delgado de cerdo recién extraída, que está tensada en un cilindro de acero. El cilindro se hace rotar a 100 revoluciones por minuto en un comprobador de disoluciones según la Farmacopea Europea, en tampón fosfato 50 mM pH 6,5 de 37°C. El momento del desprendimiento de los comprimidos de la mucosa se determina visualmente. Los resultados de este estudio se representan gráficamente en la Figura 2 (valor medio \pm desviación estándar; n = 4).

Ejemplo 6

Estudios reológicos

En primer lugar se hidratan 0,25 g de quitosano-ácido tioglicólico-5-mercaptionicotinamida en 50 ml de agua desmineralizada. El gel producido se añade a 50 ml de una disolución de quitosano-ácido tioglicólico al 0,5 % (m/v). La carga de reacción se homogeneiza y se ajusta a pH 6,0. En los momentos visibles en la Figura 3 se mide la viscosidad del gel (medida oscilante a frecuencia constante de 1 Hz). Como se muestra en la Figura 3, en el intervalo de pocas horas se produce un aumento de la viscosidad en más de 1000 veces (valor medio \pm desviación estándar; n = 4).

Ejemplo 7

Producción de comprimidos

5 Se homogeneizan 20 g de ácido poliacrílico-cisteína-6-mercaptonicotinamida (Ejemplo 2) con 1 g de miconazol, y se prensan directamente para dar comprimidos de 0,2 g de peso. Los comprimidos muestran una cohesión suficientemente alta, así como una liberación controlada de antimicótico.

Ejemplo 8

Producción de gotas nasales

10 Se disuelven 0,1 g de quitosano-ácido tioglicólico-6-mercaptonicotinamida (Ejemplo 3) y 0,05 g de oximetazolina HCl en 100 ml de agua desmineralizada, y se envasan en recipientes de 10 ml con reductor de gotas. Opcionalmente se añade cloruro de benzalconio en una concentración final de 0,015 % (m/v) y disodiodihidrogenato de ácido edético 0,05 % (m/v) como agente conservante.

Ejemplo 9

Producción de un gel para el cabello

15 Se hinchan 0,25 g de quitosano-ácido tioglicólico-6-mercaptonicotinamida (Ejemplo 3) y 0,25 g de ácido quitosano-tioglicólico (Ejemplo 3) y 0,25 g de quitosano-ácido tioglicólico (Ejemplo 3) en 100 ml de agua/isopropanol (9+1). En caso dado, el valor de pH se reajusta a 6,0 con HCl 1 M, o bien NaOH 1 M. El gel producido se envasa cada 10 ml en saquitos de material compuesto de aluminio/plástico. Tras la apertura de los saquitos y la distribución sobre el cabello se produce un fuerte aumento de la viscosidad del gel, y con éste una acción estructurante y cohesiva.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto polimérico que comprende cadenas laterales de disulfuro de 2-nicotinamida, cadenas laterales de disulfuro de 2-isonicotinamida, cadenas laterales de disulfuro de 6-nicotinamida, cadenas laterales de disulfuro de 6-isonicotinamida, o cadenas laterales de disulfuro de 6-piridoxina.
- 5 2. Compuesto polimérico según la reivindicación 1 para empleo en productos mucoadhesivos.
3. Compuesto polimérico según la reivindicación 1, que comprende cadenas laterales de disulfuro de 2-nicotinamida, cadenas laterales de disulfuro de 2-isonicotinamida, cadenas laterales de disulfuro de 6-nicotinamida o cadenas laterales de disulfuro de 6-isonicotinamida.
4. Compuesto polimérico según la reivindicación 1, tratándose de
- 10 Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-cisteína,
Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-homocisteína,
- 15 Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-cisteamina,
Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-acetilcisteína,
- 20 Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-ácido tioglicólico,
Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-ácido tiopropiónico,
Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-ácido tiobutanoico,
- 25 Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-ácido mercaptobenzoico,
Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-ácido mercaptonicotínico,
- 30 Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-glutatión,
Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-tioetilamidina,
Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-tiobutilamidina, o
- 35 Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida)-, o bien S-(6-mercaptopiridoxin)-mercaptoanilina, que están unidas al polímero a través de un enlace tipo amida, amidina o éster,
Representando S-(2-, o bien 6-mercapto(iso)nicotinamida) S-(2-mercaptonicotinamida), S-(2-mercaptoisonicotinamida), S-(6-mercaptonicotinamida), o bien S-(6-mercaptoisonicotinamida).
5. Compuesto polimérico según la reivindicación 1, en el que el polímero se selecciona partir de
 - Poli(met)acrilatos tiolizados (reticulados),
 - 40 - Quitosanos tiolizados,
 - Pectinas tiolizadas,
 - Alginatos tiolizados,
 - Ácidos hialurónicos tiolizados,
 - Polialilaminas tiolizadas,
 - 45 - Polilisina tiolizada,

- Poliornitina tiolizada,
 - Poliaminoamidas tiolizadas,
 - Derivados de celulosa tiolizados,
 - Polivinilpirrolidonas tiolizadas (reticuladas), que se producen mediante adición de compuestos vinílicos S-
5 protegidos, que portan grupos tiol, durante la polimerización, y
 - Copolímeros de ácido (met)acrílico/acrilato de etilo tiolizados (reticulados).
6. Compuesto polimérico según la reivindicación 1, presentándose 10 a 1000 μ moles de estructuras parciales de mercaptonicotinamida, mercaptoisonicotinamida o mercaptopiridoxina por gramo de polímero.
7. Compuesto polimérico según la reivindicación 1, presentándose 100 a 1000 μ moles de estructuras parciales de
10 mercaptonicotinamida, mercaptoisonicotinamida o mercaptopiridoxina por gramo de polímero.
8. Compuesto polimérico según la reivindicación 1, seleccionándose el polímero a partir de
- Poli(met)acrilatos tiolizados (reticulados),
 - Quitosanos tiolizados,
 - Pectinas tiolizadas,
 - 15 Alginatos tiolizados,
 - Ácidos hialurónicos tiolizados,
 - Polialilaminas tiolizadas,
 - Polilisina tiolizada,
 - Poliornitina tiolizada,
 - 20 Poliaminoamidas tiolizadas,
 - Derivados de celulosa tiolizados,
 - Polivinilpirrolidonas tiolizadas (reticuladas), que se producen mediante adición de compuestos vinílicos S-
protegidos, que portan grupos tiol, durante la polimerización, y
 - Copolímeros de ácido (met)acrílico/acrilato de etilo tiolizados (reticulados), que comprenden
 - 25 Cadenas laterales de disulfuro de S-(2-, o bien 6-isonicotinamida),
 - Cadenas laterales de disulfuro de S-(6-piridoxina).
9. Compuesto polimérico según una de las reivindicaciones 5 u 8, donde el compuesto polimérico se selecciona a partir de
- Poliacrilato tiolizado,
 - 30 Quitosano tiolizado,
 - Pectina tiolizada.
10. Compuesto polimérico que comprende cadenas laterales de disulfuro de 2- o 6-nicotinamida, cadenas laterales de disulfuro de 2- o 6-isonicotinamida, cadenas laterales de disulfuro de ácido nicotínico o cadenas laterales de disulfuro de 6-piridoxina, para el uso terapéutico.
- 35 11.- Empleo de un compuesto polimérico que comprende cadenas laterales de disulfuro de 2- o 6-nicotinamida, cadenas laterales de disulfuro de 2- o 6-isonicotinamida, cadenas laterales de disulfuro de ácido nicotínico o cadenas laterales de disulfuro de 6-piridoxina, para la producción de un producto cosmético o médico.

Figura 1:

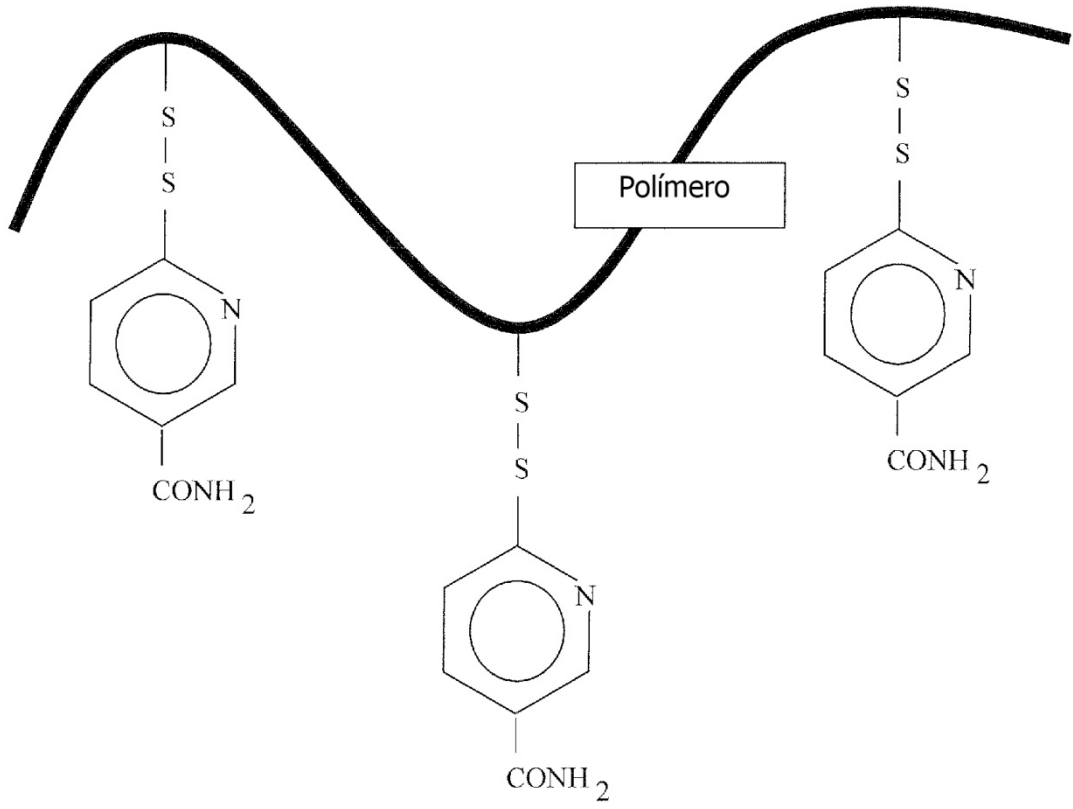


Figura 2:

