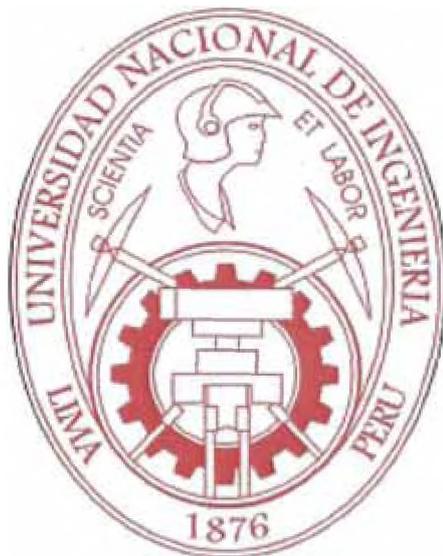


UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA

**Facultad de Ciencias
Escuela Profesional de Química**



INFORME DE SUFICIENCIA

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
LICENCIADO EN QUÍMICA**

TITULADA

APLICACIONES FARMACÉUTICAS DEL QUITOSANO

Presentado por:

PEDRO LUIS MONTALVO AIQUE

**ASESOR
LIC. CHRISTIAN JACINTO HERNÁNDEZ**

**LIMA-PERÚ
2009**

A mis padres por ser el motivo fundamental de todo lo que soy en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo que me dieron todo el tiempo. A mis hermanas Zoila, Marlene y Aida, y mi hijo Luis quienes fueron un gran apoyo emocional durante el tiempo en que que escribía este informe. A mi novia Lucy quien me apoyo y alentó para escribir y concluir este informe. Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos y se los agradezco desde el fondo de mi alma.

INDICE

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	I
RESUMEN.....	1
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	
INTRODUCCIÓN.....	4
CAPITULO II: QUITOSANO	
1 Aspectos generales de la quitina y del quitosano.....	8
1.1. Breve reseña histórica.....	8
1.2. Fuentes y métodos de obtención de quitina.....	8
1.2.1. Acondicionamiento de la materia prima.....	9
1.2.2. Desmineralización.....	9
1.2.3. Desproteínización.....	9
1.2.4. Decoloración.....	10
1.3. Quitosano.....	10
1.4. Características del quitosano.....	11
1.5. Obtención del quitosano.....	12
1.5.1. El método químico.....	12
1.5.1.1. La desacetilación homogénea.....	12
1.5.1.2. La desacetilación heterogénea.....	12
1.5.2. El método enzimático.....	13
1.6. Reticulación del quitosano.....	13
1.7. Caracterización del quitosano.....	14
1.8. Aplicaciones del quitosano.....	14
2. Derivados del quitosano de mayor importancia.....	16
2.1. Quitosano N-Carboximetil.....	17
2.2. Quitosanos hidrofóbicos.....	18
2.3. Quitosanos con funciones metoxifenil.....	18
2.4. Glucano tirosina.....	19
2.5. Quitosanos altamente catiónicos.....	19
2.6. Quitosanos tipo poliuretano.....	19
2.7. Quitosanos hidroxialquil.....	19
3. Modificación química del quitosano.....	20
3.1. Quitosanos trimetilado, <i>N</i> -succinilatado, thiolado y azidado.....	20
3.2. Quitosano de azúcar transgénico.....	21

3.3. Híbrido del quitosano-dendrimero.....	22
3.4. Quitosano ciclodextrina reticulado.....	23
3.5. Biodegradación de quitosanos modificados.....	24
3.6. Quitosano con éter de corona.....	25
3.7. Injerto químico del quitosano.....	26
3.8. Modificación enzimática del quitosano.....	27
3.9. Otros.....	28

CAPÍTULO III: APLICACIONES FARMACÉUTICAS DEL QUITOSANO

1. Quitosano en diversas formas.....	31
1.1. Nanoparticulas.....	31
1.2. Microesferas.....	32
1.3. Hidrogeles.....	36
1.4. Películas.....	38
1.5. Fibras.....	40
2. Liberación de fármaco.....	41
2.1. La administración oral.....	43
2.2. Nasal.....	45
2.3. Transdérmico.....	51
2.3.1. Papeles del quitosano en afectar a la barrera de piel.....	56
2.4. Implantes.....	57
2.5. Otras rutas.....	59

CAPITULO IV: CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.....	63
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	65
CAPITULO IV. ALGUNOS TRABAJOS CON APLICACIONES FARMACÉUTICAS DEL QUITOSANO.....	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1. Estructura de la Quitina y Quitosano.....	10
Figura N° 2. Derivados de quitosano.....	17

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1. Aplicaciones del quitosano.....	15
Tabla N° 2. Problemas y necesidades de los sistemas de liberación.....	43

APLICACIONES FARMACÉUTICAS DEL QUITOSANO

RESUMEN

Entre los temas que se trataran en este informe es sobre el quitosano como una breve reseña histórica donde hablaré sobre las fuentes y métodos de obtención de la quitina, caracterización del quitosano, aplicaciones generales del quitosano, derivados del quitosano de mayor importancia, modificación química del quitosano, quitosanos en diversas formas y las aplicaciones farmacéuticas del quitosano como la liberación de fármacos.

La actividad industrial de procesamiento de los productos de la pesca, especialmente de crustáceos (langostino, camarón, entre otros) y cefalópodos (calamar), genera actualmente una gran cantidad de residuos, que suponen a nivel mundial, un grave problema medioambiental.

El uso del quitosano representa un camino para la utilización de desechos industriales. Este biopolímero tiene ciertas ventajas como la baja densidad, estructura porosa, bajo costo, hidrofílico, biocompatible y poca o ninguna toxicidad. Además, es insoluble en agua, bases y solventes orgánicos.

La principal fuente de obtención de la quitina son los desechos de los crustáceos especialmente de los caparazones de cangrejo peludo, cangrejo violáceo, jaiva, langosta, langostino que se encuentra en mayor cantidad a lo largo de las costas del litoral peruano. Estos compuestos contienen proporciones variables de proteínas, sales de calcio, quitina y pequeñas cantidades de grasa y pigmentos.

El aislamiento de quitina requiere tres operaciones básicas: a) Acondicionamiento de la materia prima, b) Desmineralización, c) Desproteínización, d) Decoloración.

La aplicación de método espectrofotométrico (IR), la solubilidad y el grado de acetilación/desacetilación, Análisis Térmico, Espectrometría de Masas son parámetros que sirven para caracterizar el quitosano ya que tienen gran incidencia en sus propiedades. Otros parámetros a determinar para su caracterización más completa serían, el peso molecular, el porcentaje de humedad, el contenido de cenizas, las proteínas totales, la cristalinidad, la determinación del contenido de material insoluble, etc.

El quitosano se encuentra en diferentes formas como nanopartículas , microesferas, hidrogeles, fibras, películas y otros.

Las aplicaciones del quitosano son muy amplias, en los que constituye actualmente una interesante vía de investigación: Tratamientos de agua, Industria alimentaria, Procesos industriales, Medicina, Biotecnología, Agricultura, Cosméticos, Industria papelera, Tecnologías de membrana, Industria textil e Industria farmacéutica

Las aplicaciones médicas y farmacéuticas de los biopolímeros constituyen actualmente uno de los campos de mayor interés en los desarrollos de macromoléculas, por su utilización como dispositivos terapéuticos cardiovasculares, ortopédicos, oftalmológicos y dentales, sustitutos de la piel, sistemas de liberación de fármacos y sensores para propósitos de diagnóstico. Destaca su uso para la preparación de apósitos y vendajes, que se usan para el tratamiento de heridas y para la regeneración y reparación tisular.

Los sistemas de liberación de fármacos surgen como consecuencia de la imposibilidad de trasladar de forma directa al organismo los principios activos que constituyen los medicamentos. Estos sistemas de liberación de fármacos están formados por un principio activo y un sistema transportador que puede dirigir la liberación del fármaco al sitio adecuado y en la cantidad apropiada. Es decir, los transportadores de fármacos son sistemas cuya función es transportar el fármaco hasta el lugar donde debe ser liberado de manera específica. Las características que deben cumplir estos vehículos son baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte y liberación del fármaco y vida media larga.

Existen distintos tipos de sistemas de liberación de fármacos. Éstos se diferencian en su composición y estructura, pero todos tienen en común los mismos objetivos: (I) ser capaces de transportar fármacos de manera específica y altamente controlada (II) evitar problemas relacionados con la solubilidad del fármaco, y (III) proporcionar alternativas a las vías de administración tradicionales, mucho más invasivas.

Para la liberación del fármaco existen varias formas de administración como por ejemplo vía oral, nasal, transdérmico o como implantes.

CAPITULO I
INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La actividad industrial de procesado de los productos de la pesca, especialmente de crustáceos (langostino, camarón, buey de mar, centolla, entre otros) y cefalópodos (calamar), genera actualmente una gran cantidad de residuos, que suponen a nivel mundial, un grave problema medioambiental.

Este gran volumen, unido a su lenta capacidad de degradación, ha estimulado una intensa actividad investigadora centrada en la determinación de los posibles usos de esta sustancia con una doble finalidad: por un lado la eliminación de un problema medioambiental y por otro la búsqueda de una explotación económica beneficiosa.

El desarrollo de la ciencia de la quitina en el último trimestre del siglo siguió los períodos dominados por los asuntos específicos que se pueden relacionar con (i) los avances tecnológicos (hilo, colorante, absorción de la especie soluble, ingredientes funcionales cosméticos); (ii) importancia bioquímica (coagulación de sangre, cura de la herida, regeneración del hueso, actividad inmunoadjuvante); (iii) inhibición de la biosíntesis (insecticidas); (iv) enzimología de la quitina (aislamiento y caracterización de quitinasas, de su biología molecular, de la biosíntesis, de hidrolasas con actividad quitinolítica no específica); (v) combinaciones de quitosano con los polímeros naturales y sintéticos (implantes, complejación polielectrolito; mezclas, recubrimientos); (vi) uso del quitosano como suplemento dietético y preservante de alimentos (productos dietéticos anticolesterolemia, recubrimientos antimicrobianas para las semillas y frutas exóticas).

Los derivados de quitina tienen un inmenso campo de aplicación con relevante valor económico, así el uso en la industria alimentaria involucra

importantes volúmenes, en la industria farmacéutica para la preparación de productos de liberación prolongada, entre otros. La búsqueda de nuevos biomateriales con propiedades específicas, es un campo de interés científico y tecnológico que orienta los esfuerzos de muchos centros de investigación. La utilización en la medicina, industria textil, la agricultura y el tratamiento de aguas como bioremediador, son ejemplos de sus vastas aplicaciones.

El uso del quitosano representa un camino para la utilización de desechos industriales. Este biopolimero tiene ciertas ventajas como la baja densidad, estructura porosa, bajo costo, hidrofílico, biocompatible, poca o ninguna toxicidad, y es biodegradable, lo que constituye un requisito necesario en numerosas aplicaciones biomédicas. Además, es insoluble en agua, bases y solventes orgánicos. El quitosano es convenientemente el más usado por la presencia de grupos aminos libres que facilitan la fijación de la proteína por adsorción o reacción química.

Posee una gran versatilidad debido a sus características químicas y físicas que le permite ser transformado en membranas, fibras, películas, sistemas de andamiaje porosos, micro o nanopartículas e hidrogeles también como soportes, ha permitido su aplicación dentro de los campos liberación de fármacos, debido tanto a sus propiedades mecánicas como a su baja tasa de biodegradación. Los soportes de quitosano pueden servir para mantener, reforzar y en algunos casos organizar la regeneración tisular; como matriz puede ser utilizada para liberar materiales bioactivos o influenciar directamente el crecimiento celular.

Las aplicaciones médicas y farmacéuticas de los biopolímeros constituyen actualmente uno de los campos de mayor interés en los desarrollos de macromoléculas, por su utilización como dispositivos terapéuticos cardiovasculares, ortopédicos, oftalmológicos y dentales, sustitutos de la piel, sistemas de liberación de fármacos y sensores para propósitos de diagnóstico. Destaca su uso para la preparación de apósitos y vendajes, que se usan para el tratamiento de heridas y para la regeneración y reparación tisular. Actualmente se está estudiando su uso en diferentes aplicaciones biomédicas.

Hoy, la liberación de la fármaco parece ser el asunto del interés con una mejor comprensión de los fundamentos en química de la quitina y del quitosano,

principalmente de las modificaciones químicas, de la biodegradación, de efectos sobre varios tejidos, de la distribución a los varios órganos del cuerpo, de la mucoadhesión, de la asociación del quitosano con los compuestos inorgánicos, y de transformaciones tecnológicas avanzadas.

Las consideraciones dominantes que justifican este interés son que el quitosano es biocompatible y no presenta reacciones adversas cuando entra en contacto con las células humanas. El quitosano se puede degradar por las enzimas ubicuas en el cuerpo humano. Por una parte, el quitosano es reconocido por las células del tumor, y por lo tanto, puede traer los fármacos a su blanco selectivamente.

El quitosano es una sustancia segura y amistosa para el organismo humano; por lo tanto, los usos médicos y farmacéuticos se pueden resolver fácilmente con esfuerzos conjuntos de especialistas en varios campos.

CAPITULO II
QUITOSANO

1. ASPECTOS GENERALES DE LA QUITINA Y DEL QUITOSANO

1.1. Breve reseña histórica

Por su amplia distribución en la naturaleza la quitina es el segundo polisacárido en abundancia, después de la celulosa. Se encuentra principalmente en los caparazones de crustáceos y formando parte del exoesqueleto de los insectos, así como también en las paredes celulares de muchos hongos, levaduras y algas.¹

La quitina fue aislada por primera vez en 1811, a partir de hongos superiores, por Braconnot, quien le asignó el nombre de fungina. Posteriormente Odier, en un artículo sobre insectos reportó que había encontrado en algunos insectos la misma sustancia que forma la estructura de las plantas, llamándola “quitina” (del griego tunic, envoltura).¹

El quitosano fue descubierto por Rouget en 1859, quien encontró que al tratar quitina con una solución caliente de hidróxido de potasio se obtiene un producto soluble en ácidos orgánicos. Esta “quitina modificada”, como él la llamó, se tornaba de color violeta en soluciones diluidas de yoduro y ácido, mientras la quitina era de color verde. Pero no es hasta 1894 cuando Hoppe-Seyler sometió la quitina a reflujo a 180 °C en hidróxido de potasio y observó que el producto que se formaba era bastante soluble en ácido acético y clorhídrico y lo denominó quitosano.¹

1.2. Fuentes y Métodos de obtención de quitina

La principal fuente de obtención de la quitina son los desechos de los crustáceos especialmente de los caparazones de cangrejo peludo, cangrejo violáceo, jaiva, langosta, langostino que se encuentra en mayor cantidad a lo largo de las costas del litoral peruano. Estos compuestos contienen proporciones variables de proteínas, sales de calcio, quitina y pequeñas cantidades de grasa y pigmentos.²

El aislamiento de quitina requiere tres operaciones básicas:

- a) Acondicionamiento de la materia prima
- b) Desmineralización: Para eliminar la materia inorgánica.
- c) Desproteínización: Para la separación de la proteína.

d) Decoloración: Para la separación de los pigmentos lipídicos (carotenoides).

1.2.1. Acondicionamiento de la materia prima

Consiste en el lavado con agua de los caparazones a procesar y separación de la masa orgánica que pueda quedar adherida a los mismos. Posteriormente se seca la muestra hasta peso constante y luego se procede a su molienda hasta el tamaño de partículas adecuado para la extracción, que generalmente es de varios milímetros.²

1.2.2. Desmineralización

El principal componente inorgánico de los caparazones de los crustáceos es el carbonato de calcio, y en menor proporción por fosfato de calcio, los cuales son eliminados empleando soluciones diluidas de ácido clorhídrico (hasta 10%) a temperatura ambiente, aunque también se han utilizado otros ácidos (HNO_3 , HCOOH , H_2SO_4 , y CH_3COOH). La concentración del ácido y el tiempo de tratamiento dependen de la fuente, pero deben evitarse los tratamientos a temperaturas altas, que provocan la degradación del polímero. Un tratamiento alternativo para disminuir la degradación consiste en el empleo del agente acomplejante EDTA.²

1.2.3. Desproteínización

La desproteínización puede ser química o enzimática. En el proceso químico los exoesqueletos de los crustáceos son tratados, normalmente, con soluciones de hidróxido de sodio que varía de 1 a 10% a temperaturas entre los 65 y 100 °C durante un periodo de 1 a 24 horas con el fin de disolver la proteína. En ocasiones se prefiere realizar dos tratamientos consecutivos por tiempos cortos. Hay que tener en cuenta que tratamientos por largo tiempo o a temperaturas muy altas pueden provocar ruptura de las cadenas y la desacetilación parcial del polímero.²

El proceso enzimático consiste en la digestión enzimática o fermentación con bacterias proteolíticas con actividad no quitinolítica, por ejemplo, *Pseudomonas*

maltophila. Este proceso presenta la ventaja de que disminuye la degradación química de la quitina y además protegen las condiciones del medio ambiente, sin embargo no se consigue la eliminación completa de la proteína.²

1.2.4. Decoloración

La coloración de los caparzones de crustáceos se debe fundamentalmente a la presencia de pigmentos carotenoides tales como la astaxantina, la cantaxantina, el astacina, la luteína y el β -caroteno. Los tratamientos anteriores generalmente no son capaces de eliminar estos pigmentos, los que suelen extraerse a temperatura ambiente con acetona, cloroformo, éter, etanol, acetato de etilo o mezcla de solventes. También se han empleado agentes oxidantes tradicionales, como el peróxido de hidrogeno (0.5-3%), el hipoclorito de sodio (0.32%) y permanganato de potasio al 0.02% a 60 °C, aunque debe tenerse presente que éstos suelen atacar los grupos aminos libres e introducir modificaciones en el polímero.²

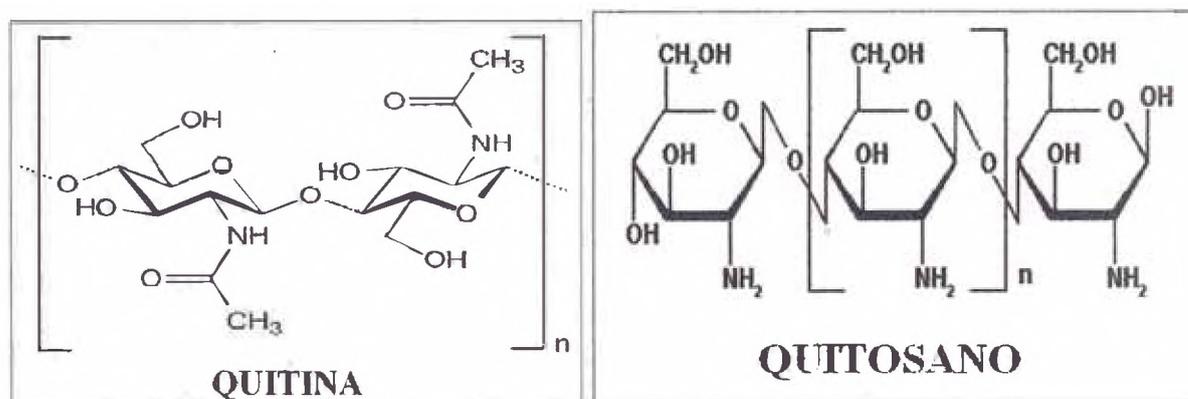


Figura N° 1. Estructura de la Quitina y Quitosano²

1.3. Quitosano

El quitosano es un polímero cuya estructura es una forma modificada de la estructura de la celulosa y tiene una estructura compacta que lo hace un excelente material para la inmovilización con presencia de un grupo amino en el carbono C-2 de cada unidad monomérica reemplazando el hidroxilo de la celulosa.¹

La quitina, (1→4) 2-acetamido-2-deoxy- α -D-glucan es el aminopolisacárido mas abundante en la naturaleza. El quitosano es un polímero de quitina desacetilado parcial o totalmente. Cuando la estructura no está desacetilada, el nitrógeno forma parte de un grupo amida. A partir de un 50% de desacetilación, se considera que el polímero es un quitosano en vez de quitina. Éste es el único polielectrolito catiónico natural y en su estructura, poli [α -(1-4)-2-amino-2-desoxi-D-glucopiranos], el nitrógeno se encuentra como amina alifática primaria.²

El quitosano es barato, inerte, hidrofílico, biocompatible, biodegradable y atractivo para la inmovilización. La presencia de grupos amino facilita el enlace covalente de las enzimas. La inmovilización puede ser llevada a cabo por atrapamiento o mediante enlace covalente usando glutaraldehído para la formación de la base de Schiff.

La presencia de grupos hidroxilo (-OH) y grupos amino (-NH₂) facilita el enlace covalente de las enzimas y la probable derivatización del polímero en los cuales se pueden unir las enzimas fácilmente y/o reticular con moléculas bifuncionales como glioxal y glutaraldehído para prevenir la disolución a pH menor de 2.0.

1.4. Características del quitosano

El creciente interés del quitosano y sus derivados se basa en sus particulares características entre las cuales se deben señalar:

- a) Las propiedades fisicoquímicas del quitosano son diferentes en función del peso molecular (entre 50 y 2.000 kDa) y el grado de N deacetilación (entre 40 y 98%) lo cual confiere una elevada versatilidad para su uso.⁷
- b) Los quitosanos, con excepción de los de elevado peso molecular, no son tóxicos ya que por la acción de las lisozimas son degradados a aminoazúcares.⁷
- c) A pH ácido la función amina es protonizada obteniéndose un polímero con una elevada densidad de carga y que forma complejos estables con ADN en los que éste es protegido frente a la nucleasas.⁷

- d) La función amino puede ser metilada y así se ha propuesto como vector no vírico el clorhidrato del trimetilquitosano. Por otra parte, a través del grupo hidroxilo se pueden fijar péptidos y sacáridos para conseguir una orientación selectiva o una endocitosis mediada por receptor.⁷
- e) El quitosano interacciona con las membranas celulares no solo por fuerzas electrostáticas sino también a través de los carbohidratos que componen las membranas celulares provocando una perturbación en la estructura de la bicapa.⁷

1.5. Obtención del Quitosano

La obtención del quitosano se produce por desacetilación de la quitina y se puede realizar mediante procesos químicos o enzimáticos. Sin embargo las condiciones específicas de la reacción dependerán de diversos factores, tales como el material de partida, el tratamiento previo, y el grado de desacetilación deseado.²

1.5.1. El Método Químico:

Se puede llevar a cabo de dos formas, homogénea y heterogénea.²

1.5.1.1. La Desacetilación Homogénea.

Consiste en que la quitina es suspendida en el álcali y la suspensión es refrigerada con hielo para disolver la quitina en la solución. Luego se somete a desacetilación a temperaturas cercanas a la del ambiente durante períodos largos de tiempo. Esto permite que la reacción no se localice en determinados lugares de la cadena y que el ataque a los grupos amidas sea más uniforme.²

1.5.1.2. La Desacetilación Heterogénea.

Consiste en que las moléculas de quitina son dispersadas en una solución alcalina caliente, generalmente de hidróxido de sodio. Las condiciones en las que se lleva a cabo la desacetilación heterogénea pueden reducir la longitud de la cadena por este motivo es conveniente repetir varias veces el tratamiento alcalino por cortos periodos de tiempo y aislando el producto en cada etapa. Para disminuir la pérdida de peso molecular del polímero es conveniente la ausencia de oxígeno o la presencia de

un antioxidante para evitar su despolimerización.²

Se ha demostrado que mientras que el quitosano obtenido en el proceso heterogéneo presenta polidispersión del grado de acetilación de sus cadenas, mientras que el obtenido por vía homogénea tienen la misma composición.²

1.5.2. El Método Enzimático.

La principal ventaja de este método respecto al químico es la obtención de un material uniforme en sus propiedades físicas y químicas, hecho muy apreciado para aplicaciones biomédicas.²

La quitina desacetilasa es la enzima que cataliza la conversión de quitina a quitosano por la desacetilación de los residuos N-acetil-D-glucosamina. La limitación de este método es que la enzima no es muy efectiva en la desacetilación de quitina insoluble y por lo tanto es necesario un pre tratamiento.²

En la actualidad se exploran otros métodos más novedosos para desacetilar la quitina que hace uso de la radiación con microondas o de tratamientos termomecánicos, entre otros.

1.6. Reticulación del quitosano

La reticulación es una reacción química presente en la química de los polímeros que implica la formación de una red tridimensional formada por la unión de las diferentes cadenas poliméricas. Existen diferentes tipos de reticulación, que se pueden lograr con un solo polímero, con dos o más polímeros que reaccionan para formar una unidad lo cual depende del reactivo usado en el proceso. Después de la reticulación las moléculas adquieren mayor rigidez, ya que los movimientos de relajación se encuentran impedidos. En el caso de los elastómeros esto ayuda a que las propiedades de resistencia incrementen.

Los agentes reticulantes pueden ser heterobifuncionales u homobifuncionales cuando poseen dos o más sitios reactivos que permiten reacciones con proteínas, polímeros sintéticos y naturales. Entre los grupos funcionales usados se encuentran aminas, grupos sulfidrilos, carbonilos, carboxilos, etc. El grado de desacetilación del quitosano parece afectar la formación de la reticulación y este proceso es aplicable en ingeniería debido al aumento de la fuerza mecánica del biopolímero. El glioxal y el glutaraldehído son moléculas dialdehídos que reaccionan con los grupos amino del quitosano y reticulan el polímero. El mecanismo de reacción del quitosano y el glioxal ha sido poco estudiado. La reticulación del quitosano ha sido estudiada con glutaraldehído y epíclorhidrina

1.7. Caracterización del Quitosano

Tanto la composición de las cadenas de quitosano, como sus dimensiones, suelen variar dependiendo del material de partida y de la rigurosidad del método de obtención.

Por este motivo, la aplicación del método espectrofotométrico (IR), la solubilidad y el grado de acetilación/desacetilación, Análisis Térmico, Espectrometría de Masas son parámetros que se deben conocer para caracterizar una muestra de este polisacárido ya que tienen gran incidencia en sus propiedades. Otros parámetros a determinar para su caracterización más completa serían, el peso molecular, el porcentaje de humedad, el contenido de cenizas, las proteínas totales, la cristalinidad, la determinación del contenido de material insoluble, etc.²

1.8. Aplicaciones del Quitosano

Las aplicaciones del quitosano son muy amplias, existiendo sectores en los que su utilización es habitual y conocida, y otros en los que constituye actualmente una interesante vía de investigación:

Tabla N° 1. Aplicaciones del quitosano⁵

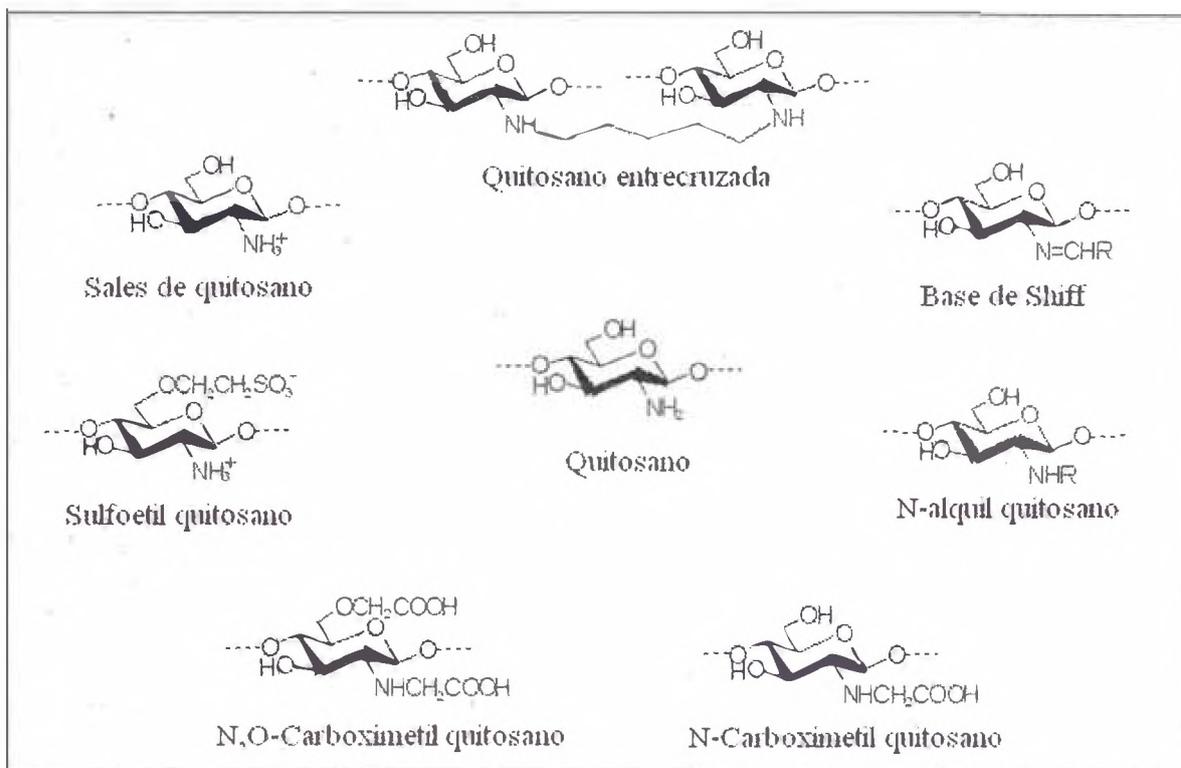
ÁREAS	APLICACIONES
Tratamientos de agua	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Removedores de iones metálicos. ◆ Quelantes de metales de transición y contaminantes ambientales. ◆ Floculantes, coagulantes y precipitantes de proteínas, aminoácidos, tintes, colorantes, algas, aceites, metales radioactivos, partículas en suspensión y pesticidas.
Industria Alimentaria	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Aditivos en los alimentos <ul style="list-style-type: none"> • Espesantes, gelificantes y emulsionantes. • Mejora la textura. • Estabilizantes del color. • Agentes que previene la precipitación del vinagre. • Aditivos con características nutricionales. • Aditivos para la alimentación animal. ◆ Envoltura y recubrimiento protector de alimentos <ul style="list-style-type: none"> • Retrasa el envejecimiento. • Disminuye la oxidación. • Disminuye las pérdidas por transpiración y • Protege frente al ataque de hongos.
Procesos industriales	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Agente purificador de azúcar. ◆ Clarificador en industrias de bebidas. ◆ Coagulación del queso. ◆ Retardador del oscurecimiento enzimático de manzana y pera.
Medicina	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Propiedades antimicrobianas. ◆ Capacidad de retención de humedad. ◆ Gasas, algodón ◆ Contenedor artificial de sangre ◆ Control de colesterol ◆ Inhibidor tumoral ◆ Membranas ◆ Inhibición de placas dentarias ◆ Cicatrización de heridas ◆ Piel artificial Tratamientos de enfermedades óseas ◆ Lentes de contacto ◆ Membranas de diálisis ◆ Bolsas de sangre ◆ Anticoagulante.
Agricultura	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Bioestimulante de plantas en tratamientos de semillas, raíces y hojas. ◆ En tratamientos post cosecha de frutas y verduras con el fin de aumentar su conservación. ◆ Recubrimientos de semilla. ◆ Conservación de frutas. ◆ Protección frente a plagas y hongos. ◆ Estimulante del crecimiento.
Cosméticos	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Propiedades humectantes. ◆ Propiedades abrasivas.
Industria Papelera	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Elaboración de papeles. ◆ Aumenta el rendimiento de la pulpa. ◆ La capacidad de retención de agua.
Tecnologías de membrana	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Para la separación de componentes. ◆ Absorbentes de encapsulación. ◆ Control de permeabilidad. ◆ Osmosis inversa.
Industria Textil	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Evita el encogimiento de los tejidos. ◆ Fija el color. ◆ Componentes de fibras que se utilizan en la mejora de lanas. ◆ Impermeabilización de algodones y linos.
Industria Farmacéutica	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Liberación controlada de sustancias.

2. DERIVADOS DEL QUITOSANO DE MAYOR IMPORTANCIA.

Antes de describir los quitosano modificados más importantes, es justo mencionar dos quitinas modificadas importantes. En el NaOH concentrado, la quitina se convierte en la quitina alcalina, que reacciona con el 2-cloroetanol para rendir la quitina del *O*-(2-hidroxietil), conocida como quitina del glicol: este compuesto era probablemente el primer derivado para encontrar el uso práctico (substrato recomendado para la lisozima). La quitina del álcali con el monochloro-acetato de sodio rinde la sal soluble en agua ampliamente utilizada de *O*-carboximetilquitina de sodio. Este último es particularmente susceptible a la lisozima, y sus oligómeros son degradados por *N*-acetilglucosaminidasa; así, es conveniente para los usos médicos, incluyendo la regeneración del hueso. La estabilidad de las esponjas *O*-carboximetilos de la quitina obtenidas por la liofilización se puede modular por calentamiento al vacío y la irradiación γ , debido a la reticulación térmica que compensa la disminución del peso molecular producido por rayos γ .⁴

La reacción de Schiff entre el quitosano y los aldehidos o las cetonas dan las aldíminas y las cetíminas correspondientes, que se convierten en derivados del *N*-alquilo sobre la hidrogenación con el hidruro de boro. La sal del acetato de quitosano se puede convertir a quitina por calentamiento.⁴

Los siguientes son ejemplos importantes de los quitosanos modificados que tienen actual mercado muy especializado o lugares prominentes en la investigación avanzada; una lista detallada de derivados de la quitina y del quitosano de la importancia farmacéutica.⁴

Figura N° 2. Derivados de quitosano⁴

2.1. Quitosano N-Carboximetil

Usando el ácido glioxílico, se obtiene el quitosano N-carboximetílico soluble en agua: el producto es un glucano que lleva pendientes grupos del glicol. El quitosano *N*-carboximetil del cangrejo y del camarón es obtenido en agua soluble por la selección apropiada del reactivo, es decir, con cantidades equimolares de ácido y de grupos aminados glioxílicos. El producto está en la parte *N*-monocarboximetilado (0.3), *N,N*-dicarboximetilado (0.3), y *N*-acetilado dependiendo del quitosano que comienza (0.08-0.15).⁴

El quitosano *N*-carboximetil como solución al 1.0% en pH 4.80 es un ingrediente funcional valioso de la hidratación de cremas cosméticas debido a su efecto hidratante durable sobre la piel. La capacidad filmógena del quitosano *N*-carboximetil asiste a impartir una sensación agradable de la suavidad a la piel y a protegerla contra condiciones ambientales y consecuencias adversas del uso de

detergentes. El quitosano del *N*-carboximetil fue encontrado para ser superior al ácido hialurónico por los efectos de hidratación.⁴

2.2. Quitosanos hidrofóbicos

Los polímeros solubles en agua que se asocian son una nueva clase de macromoléculas industriales importantes. Los derivados hidrofóbicos del quitosano se pueden obtener fácilmente de los cloruros y de los anhídridos de larga cadena del acil.⁴

2.3. Quitosanos con funciones metoxifenil

Los aldehidos metoxifeniles vainillina, *O*-vainillina, siringaldehido, y veratraldehido reaccionan con el quitosano normal así como la reducción de condiciones para impartir insolubilidad y otras características al quitosano. Las películas obtenidas de veratraldehido son insolubles, biodegradables, y mecánicamente resistentes.⁴

2.4. Glucano tirosina

Estos derivados fueron inspirados por la química de la cutícula de curtidos *in vivo*. Los geles estables e independientes económicamente se obtienen del glucano tirosina (un quitosano modificado sintetizado con el ácido 4-hidroxi-fenilpirúvico en presencia de la tirosinasa. Los geles similares se obtienen a partir del 3-hidroxibenzaldehido, el 4-hidroxibenzaldehido, 3,4-dihidroxibenzaldehido: todos son hidrolizados por la lisozima, la lipasa, y la papaína. No se observa ninguna reticulación para los derivados del quitosano de la vainillina, del siringaldehido, y del salicilaldehido. Con las mezclas del colágeno más quitosano y más tanino bajo acción catalítica de la tirosinasa, parcialmente cristalina, difícilmente, mecánicamente resistente, y de los materiales húmedos son obtenidos al seco. En cambio, los productos obtenidos de la albúmina, el pseudocolageno, y la gelatina en presencia de un número de fenoles y el quitosano bajo condiciones comparables son

frágiles. Fenoxiacetato se utiliza en la producción de penicilina y se recicla a menudo; para remover derivados del *p*-hidroxilados de este precursor, la tirosinasa es usada seguida por la adsorción de la especie quinona en quitosano.⁴

2.5. Quitosanos altamente catiónicos

El quitosano trimetil fue preparado del iodometano por varios autores; un método alternativo que explora compuestos funcionalizados tales como dicloruro colina que llevaba el grupo preformado del trimetilamonio puede reaccionar con el quitosano para rendir los quitosano altamente catiónicos; el otro nuevo derivado catiónico es el cloruro de quitosano de la *N*-(2-hidroxi) propil-3-trimetilamonio. Los productos de Chitopearl pertenecen a esta clase de quitosano, donde el compuesto reticulado contiene dos nitrogénos cuaternarios.⁴

2.6. Quitosanos tipo poliuretano

Otros tipos de partículas esféricas del quitosano de Chitopearl se producen de los diisocianatos y conveniente para los propósitos cromatográficos y como soportes de la enzima. Las quitinas de varios orígenes en la solución DMA-ClLi reaccionan con exceso de 1,6-diisocianatohexano. Sobre la exposición al vapor de agua por 2 días, se producen los materiales flexibles y opacos, cuyas características principales son insolubilidad en solventes acuosos y orgánicos, cristalinidad notable, espectro infrarrojo típico, el alto cociente de N/C (0.287), y relativamente alto nivel de la sustitución (0.29) pero ninguna termoplaticidad. El quitosano similarmente tratado bajo condiciones heterogéneas en productos anhidros de la reacción de las producciones de la piridina con un grado de la sustitución más bajo (0.17). La microencapsulación de las bacterias del ácido láctico basadas en la reticulación del quitosano por el 1,6-diisocianato-hexano se ha realizado.⁴

2.7. Quitosanos hidroxialquil

Estos quitosanos se obtienen en reaccionar el quitosano con los epóxidos:

dependiendo de las condiciones del epóxido (pH, solvente, y temperatura), la reacción puede ocurrir predominante en el grupo amino o del alcohol, dando quitosano *N*-hidroxialquilos u *O*-hidroxialquilos o una mezcla de ambos.⁴

3. MODIFICACIÓN QUÍMICA DEL QUITOSANO.

Se han publicado numerosos trabajos en la modificación química de la quitina y del quitosano; sin embargo, estos polímeros naturales todavía se están modificando a su potencial, llevando a varios derivados con las características mejoradas. La sección siguiente destaca los estudios recientes en modificaciones químicas del quitosano de un punto de vista farmacéutico.⁴

3.1. Quitosanos Trimetilado, *N*-Succinilado, Thiolado y Azidado

Generalmente, los polímeros catiónicos se han utilizado para recoger y liberar ADN *in vitro* e *in vivo*. Ellos conducen a un aumento de la transfección eficiente. El quitosano demostró buena capacidad de recoger y liberar ADN del plásmido en cultivos de la célula Cos-1 (riñón del mono). Además, el cloruro trimetil del quitosano (TMC) (80% grado de cuaternización), llevando el residuo de la galactosa a través del grupo 6-*O*-carboximetil reticulado (CM), sirvió como portador de la ADN. Se sintetizaron el TMC por el yoduro metílico usando el quitosano de poco peso molecular (MW) (DP < 20) y evaluado su potencial como portadores del gen en variedad de células epitelial. En virtud de la característica básica fuerte del grupo amonio cuaternario, el TMC es más conveniente para recoger y entregar el ADN que el quitosano simple. Las investigaciones también fueron realizadas en mono-*N*-CM-quitosano, que fue demostrado para ser un reforzador intestinal eficiente de la absorción para el polímero aniónico tal como heparinas MW bajas en capas monomoleculares en células Caco-2 (carcinoma del colon humano) y en ratas.⁴

Los sistemas de envío del fármaco mucoadhesivo prometen varias ventajas que se presentan de la localización en un sitio dado del blanco (i), un tiempo de resistencia prolongada en el sitio de la adsorción del fármaco (ii), y de un contacto

intensificado con la mucosa que aumenta el gradiente de concentración del fármaco (iii). Los estudios recientes sugieren que los polímeros que llevan grupos de tiol proporcionen características adhesivas mucho más altas que los polímeros considerados generalmente son mucoadhesivos.⁴

Un nuevo quitosano foto-cruz-enlazable que lleva el ácido *p*-azidebenzoico y el ácido lactobiónico se puede reticular por la radiación ultravioleta, dando por resultado un hidrogel flexible parecido a la goma. El hidrogel demostró características excelentes tales como tejido-pegamento fuerte, inducción significativa de la contracción de la herida, y aceleración del encierro y de la cura de la herida, que hizo conveniente como pegamento biológico en usos quirúrgicos. El quitosano de *N*-succinil y su derivado hidroxilaminado, fueron reticulados por el hierro (III) e investigado para la liberación del fármaco.⁴

3.2. Quitosano de azúcar transgénico

Los derivados de azúcar transgénico del quitosano se sintetizaron desde el quitosano enlazado al azúcar reducida por la *N*-alcoholación usando el cianoborohidruro de sodio (NaC-NBH₃) y el azúcar sin modificar o derivado del azúcar-aldehído, sin embargo, este quitosano enlazado al azúcar fue confinado a los estudios reológicos. Desde el reconocimiento específico de la célula, el virus, y las bacterias por los azúcares ha sido descubierto, esta modificación se ha utilizado generalmente para introducir los azúcares célula-específica en quitosano. Se prepararon el *N*-succinil-quitosano lactosaminado y su derivado del tiocarbanil de la fluoresceína como portador del fármaco en hígado-específico de ratones a través del receptor de la asialo-glicoproteína. El quitosano galactosilado elaborado del ácido y del quitosano lactobiónicos con 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) - carbodiimida (EDC) y *N*-hidroxisuccinimida (NHS) era un buen candidato como matriz extracelular sintética para el accesorio de los hepatocitos.⁴

El ácido siálico es el azúcar más ubicuo presente en los glicolípidos y las glicoproteínas de la superficie de la célula mamífera y es el epitopo dominante reconocido siendo esencial para un número de infecciones patógenas. Por otra parte,

ácido siálico conteniendo los polímeros han sido demostrados para ser inhibidores potentes de la hemoaglutinación de eritrocitos humanos por los virus de gripe. Se prepararon ácido siálico enlazado al quitosano como nueva familia de polímeros ácido siálico que contienen el *p*-formilfenil-R-sialosida por la *N*-alcoholación reducida. El atascamiento específico con lectina de la aglutinina del germen de trigo fue el resultado del derivado soluble en agua.⁴

Los anticuerpos humanos contra el epitopo de R-galactosil son responsables del rechazo agudo de órganos xenotransplantado de animales más bajos. Los glicopolímeros artificiales que tienen epitopo de R-galactosil están de interés del punto de vista del trasplante médico del hígado de cerdo que puede bloquear el rechazo inmune. El quitosano soluble en agua de R-galactosil, elaborado después de la misma estrategia adoptada para las conjugaciones ácidas quitosano-siálicas, resultó el atascamiento específico contra la lectina específica de R-galactosil (*simplicifolia de Griffonia*). El ácido o las conjugaciones del quitosano-ácido siálico ó α -galactosil conjugados con diversos grados de sustitución se han preparado, y evaluado su propiedad de enlace lectina. Estas conjugaciones se crean para inhibir el virus de la gripe o pueden actuar como agentes de bloqueo para el rechazo agudo.⁴

3.3. Híbrido del Quitosano-Dendrimer

Los Dendrimeros son macromoléculas atractivas debido a sus características de múltiples funciones y usos útiles como inhibidores virales y patógenos de la adherencia de célula. Esfuerzos científicos cada vez mayores han entrado al diseño y síntesis de dendrimeros. Los polímeros dendronizados, por una parte, son también atractivos debido a su conformación y nanoestructura en varillas. Aunque, varias investigaciones se han publicado hacia la síntesis de los polímeros dendronizados, muy pocos informes están disponibles en los polisacáridos dendronizados, relacionados especialmente con la espina dorsal del quitosano.⁴

Se establecieron al principio la síntesis de una variedad de híbridos del

quitosano-dendrimeros principalmente por dos procedimientos. En el método A, los dendrimeros correspondientes que llevan el aldehído y el espaciador se sintetizan, y entonces éstos son reaccionados con el quitosano por la *N*-alcoholación reducida. Este procedimiento es ventajoso porque ninguna reticulación ocurre durante la reacción. Sin embargo, la generación del dendrimeros reactivos es limitada debido a su obstáculo estérico. Es posible generar dendrimeros más reactivos, que utiliza amino-dendrimeros comerciales tal como los dendrimeros polivinílico (amidoamina) (PAMAM) y polivinílico (imina) del etileno (PEI).⁴

3.4. Quitosano Ciclodextrina-reticulado

Las ciclodextrinas (CD) han ganado la prominencia estos últimos años porque la cavidad, de la naturaleza hidrofóbica, es capaz del enlace aromático y otras pequeñas moléculas orgánicas y por lo tanto proporciona sitios de enlace ideales. El quitosano CD-reticulado es interesante para la liberación del fármaco, los cosméticos, y la química analítica. Aunque la funcionalización de los grupos hidróxido en la posición 6 en CD sea relativamente fácil, los alcoholes secundarios (2 y 3 posiciones) son los más importantes de estudios obligatorios. Se prepararon el quitosano R-CD-reticulado usando 2-O-formilmetil-R-CD por la *N*-alcoholación reducida y se confirmaron el complejo de la anfitrión-huésped con el *p*-nitrofenol. Se obtuvieron el quitosano CD-reticulado usando β -CD tosulado y evaluaron más lejos el potencial de β -CD para el lanzamiento de I₂ in vivo. El quitosano CD-reticulado se podría también preparar por el intermedio de su derivado del monoclorotriazinil. Este compuesto fue utilizado para la descontaminación de las aguas que contienen los tintes de materia textil. El quitosano reticulado insoluble con posición β -CD fue preparado usando el quitosano *N*-succinil y el β -CD aminado vía la formación del enlace amida. El quitosano de β -CD reticulado usaron el 1,6-diisocianato hexametileno como espaciador. Este material obra recíprocamente con colesterol y pudo ser útil como adsorbente.⁴

3.5. Biodegradación de quitosanos modificados

En el campo del equipo electrónico, tal como la computadora e instrumentos médicos, el tratamiento de la información de alta velocidad y de alta densidad está llegando a ser cada vez más común, y hay el peligro que incluso la radiación electromagnética de baja-intensidad puede causar un malfuncionamiento. Por ejemplo, el uso de teléfonos móviles y de computadoras portables se restringe en aviones y hospitales. Por lo tanto, hay una necesidad alta de materiales confiables en blindar de radiación electromagnética. La biodegradabilidad de garantía entre los plásticos y los materiales protegidos se requiere para reciclar plásticos, y puesto que el quitosano es biodegradable, sería útil como una garantía. El quitosano sí mismo, sin embargo, es hidrofílico, mientras que los plásticos son hidrofóbicos; por lo tanto, la modificación del quitosano para impartir solubilidad en solventes orgánicos es necesaria para rociar en la superficie de los plásticos. El grupo hidrofóbico del éster contribuye solubilidad en solventes orgánico y es hidrolizado por las enzimas tales como la lipasa. Se divulgaron la síntesis de los acilquitosanos organosolubles y biodegradables previstos para los materiales protegidos del electromagnético. Acilquitosanos que lleva las cadenas largas del acil ($n > 4$), el pivaloil hidrofóbico, o el benzoílo agrupa características organosolubles demostradas. Interesante, *O*-acetilquitosano demostró solubilidad de agua como la acetilcelulosa estos derivados del quitosano demostraron la buena biodegradación. Además, estos acilquitosanos demostraron buenas características obligatorias entre los plásticos y los materiales protegidos de lo electromagnético; así, son útiles como garantías biodegradables.⁴

Alternativamente, la biodegradación se ha investigado en algunos derivados del quitosano solubles en agua preparados por la reacción de Michael. Esta reacción se ha desarrollado como nuevo método para la modificación química del quitosano o de la quitina parcialmente desacetilado, y los productos resultantes fueron utilizados como precursores para la construcción del híbrido del quitosano-dendrimero. Recientemente, la reacción de Michael del quitosano con el ácido acrílico también fue divulgada usando el agua como solvente. En este caso, el ácido acrílico actuaba como donante del protón para disolver el quitosano en agua y el reactivo para la

reacción de Michael, de modo que *N*-carboxietilquitosano soluble en agua fuera preparado con éxito. Si los reactivos solubles en agua del acril podrían ser aplicados para esta reacción, los tipos nuevos de grupos funcionales serán introducidos por un procedimiento simple. Varios derivados del quitosano fueron preparados por esta reacción en agua y ácido acético con varios reactivos del acril.⁴

3.6. Quitosano enlazado con éter de corona

Los éteres de corona tienen estructuras moleculares particulares y buena selectividad complejante para los iones del metal. Este quitosano enlazado con éter de corona tendrá una capacidad complejante más fuerte y una mejor selectividad para los iones del metal debido al efecto sinérgico del peso molecular elevado. Se prepararon quitosano enlazado con éter de corona con la base de Schiff's. Sus estructuras químicas fueron caracterizadas por análisis elemental, el IR, la radiografía, y análisis de estado sólido de RMN ¹³C. El quitosano enlazado con éter de corona tenía no sólo buenas capacidades de la adsorción para los iones Pd²⁺, Au³⁺, y Ag⁺, pero también alta selectividad para la adsorción de Pd²⁺ en presencia de Cu²⁺ y Hg²⁺ del metal. Estos derivados reticulados tienen estructuras netas del espacio con los éteres de corona encajados, y cada acoplamiento tiene cierto volumen del espacio. Cuando el quitosano original reacciona con el éter 4,4'-dibromobenzo-18-corona-6-corona, se obtiene el producto reticulado entre 6-OH y NH₂. Sin embargo, este producto incluiría la estructura heterogénea de la reticulación entre 6-OH y 6-OH o NH₂ y NH₂. El quitosano Benzilideno-protégido (CTB) produciría una estructura homogénea de la reticulación entre 6-OH y 6-OH. Este quitosano enlazado con éter de corona sería útil para la separación y la preconcentración de los iones del metal pesado o precioso en ambientes acuosos.⁴

Por una parte, los calixarenos han demostrado capacidad compleja excepcional hacia los iones, las moléculas orgánicas, etc, y se consideran las terceras mejores moléculas anfitrión, después de ciclodextrinas y de éteres de corona. Li³⁰ y otros divulgaron la primera síntesis del quitosano calixareno-modificado. Las características de la adsorción del quitosano calixareno-modificado fueron altamente

variadas comparado con el del quitosano original, especialmente con la capacidad de la adsorción hacia Ag^+ y Hg^{2+} , debido a la presencia de la mitad del calixareno. Estos derivados no se disolvieron en solvente orgánico general; sin embargo, pueden ser pulverizados fácilmente y así ser los mejores adsorbentes que el quitosano simple.⁴

3.7. Implante químico del quitosano

La copolimerización del implante sobre el quitosano es un estudio importante para la funcionalización y el uso práctico de ellos. Muchos iniciadores se han investigado para injertar tal como ion cérico, reactivo de Fenton, radiación γ , varios radicales, y métodos de apertura del anillo. Una característica interesante de las cadenas de la polivinílico-oxazolona es el hecho de que están observados como pseudo-péptidos que tienen buena flexibilidad. También se ha divulgado que el quitosano oxazolona-injertado (grado de desacetilación 50%) tiene la capacidad de incorporar la lipasa P y la catalasa y de aumentar la actividad hidrolítica comparada con las enzimas libres. Además, la forma molecular del quitosano injertado soluble en agua fue evaluada por microscopia de fuerza atómica (AFM), microscopia electrónica de crio-transmisión (crio-TEM), y análisis de dispersión de ángulo pequeño (SANS) de neutrón. El quitosano injertado que lleva la cadena corta del implante forma una estructura del anillo (40-60 nanómetro del diámetro) unimolecularmente, mientras que esa longitud de cadena media del cojinete era monodisperso esférico (30-40 nanómetro), mientras que la cadena más larga agrega intermolecularmente las partículas más grandes (100-400 nanómetro).⁴

Los Homos- y copolímeros basados en ácido láctico han sido ampliamente utilizados en suturas y liberación de fármacos debido a su biodegradabilidad en el cuerpo animal, mientras que los geles pH-sensibles del polímero tienen uso potencial en la liberación de fármacos a las regiones específicas del aparato gastrointestinal. Los hidrogeles reticulados físicos pH-sensibles nuevos fueron sintetizados injertando ácido D,L-láctico sobre los grupos aminados en quitosano sin la catálisis. La sensibilidad del pH es debido a la agregación de las cadenas laterales hidrofóbicas.

El contenido específico de la solución de hidrogeles disminuyó cuando el valor de pH y la fuerza iónica fueron aumentados.⁴

Aunque el implante en el quitosano haya sido realizado por la irradiación de gran energía o la adición de iniciadores tales como cerio (IV) y el sistema redox, estos métodos afectan a la degradación de la espina dorsal del polisacárido, así dando lugar a los productos injertados con la estructura complicada y ambigua. Se sintetizaron el copolímero del implante sobre la quitina por medio del grupo del mercapto. El metacrilato metílico (MMA) fue injertado eficientemente sobre mercaptoquitina en DMSO, y el implante alcanzó el 100% de porcentaje. Aunque los grupos del éster de la cadena lateral fueran resistentes solamente en el NaOH acuoso, la hidrólisis del éster se podría alcanzar con una mezcla de NaOH acuoso y de DMSO. Las quitinas injertadas demostraron actividad pronunciada en términos de absorción de la humedad y susceptibilidad de la lisozima cuando estaban comparadas a las quitinas sin modificar.⁴

3.8. Modificación enzimática del quitosano

El acercamiento enzimático a la modificación de la quitina y del quitosano es interesante debido a su especificidad y consecuencias para el medio ambiente comparadas con la modificación química. Con respecto a salud y seguridad, las enzimas ofrecen potencial eliminando la necesidad (y los peligros asociados a) de reactivos. Se divulgaron el implante enzimático de compuestos fenólicos sobre quitosano para dar solubilidad en agua bajo condiciones básicas. La tirosinasa convierte una amplia gama de substratos fenólicos en las o-quinonas electrofílicas. Usar condiciones levemente ácidas (pH 6), quitosano se podría modificar bajo condiciones homogéneas con el ácido clorogénico, un producto natural. El quitosano modificado fue disuelto en condiciones ácidas y básicas, aunque el grado de modificación fuera bajo. La química de la quinona, sin embargo, sigue mal caracterizada debido a su complejidad. Puede experimentar dos diversas reacciones para rendir la base de Schiff o aducciones tipo Michael. Puesto que es posible que las quinonas experimenten cualquier o ambos tipos de reacciones con las aminas, así como experimentar reacciones de oligómero-formación con otras quinonas, es

común para las reacciones entre las quinonas y las aminas rindan una mezcla compleja de productos. Además, para alterar las características superficiales y reológicas del quitosano, el hexiloxifenol fue injertado sobre el quitosano mediado por la tirosinasa. En base de las medidas del ángulo de contacto, la modificación heterogénea de la película del quitosano rindió una superficie hidrofóbica debido al sustituto, mientras que el quitosano homogéneo modificó ofreció las características reológicas de asociar los polímeros solubles en agua.⁴

Por lo tanto, las quinonas bioquímicas relevantes estudiadas hasta ahora son materiales preferidos para los usos médicos. Por ejemplo, la menadiona, un derivado sintético del naftoquinona que tiene las mismas características fisiológicas de la vitamina K, tiene particularmente una reacción rápida propensa con los quitosanos y modifica grandemente sus características espectrales y aumenta la hidrofobicidad superficial de las películas del quitosano.⁴

3.9. Otros

Los sistemas coloidales han encontrado usos numerosos como vehículos de entrega prometedores de fármacos, de proteínas, de antígenos, y de genes debido a su reducido efecto secundario tóxico y mejor efecto terapéutico. El comportamiento micelar del sistema polimérico automontable ofrece una ventaja como uno de los sistemas coloidales que se ha investigado extensamente en los campos de la biotecnología y de los productos farmacéuticos. El control exacto del tamaño y la estructura son los parámetros de diseño críticos de un sistema micelar para los usos de la entrega del fármaco. Para controlar el tamaño de los agregados del uno mismo (SA), el quitosano fue despolimerizado con el nitrito de sodio e hidrofobicamente modificado con el ácido desoxicólico para crear el SA en los medios acuosos. Debido a la rigidez de cadena del quitosano, la estructura del SA fue sugerida para ser cilíndrica forma-bambú y pudo formar una forma esférica muy pobre de la estructura del nido de un pájaro. Los usos potenciales del SA como portador de la entrega del gene fueron probados, y la influencia significativa de la eficacia de la transfección por el SA fue observada contra las células Cos-1 (hasta un factor de 10). Este acercamiento para controlar el tamaño y la estructura del SA quitosano-derivado

puede encontrar una amplia gama de usos en entrega del gene así como usos generales de la entrega del fármaco. El ácido desoxicólico covalente fue conjugado al quitosano vía la reacción EDC-mediada para generar el SA encerrado físicamente dentro del SA, y retardar el lanzamiento del efecto negativo del medicamento fue alcanzada.⁴

La formación de hidrogeles de los polímeros que usan reticulación no covalente es un método útil de preparar los hidrogeles para la entrega del fármaco puesto que estos geles son probables a ser más biocompatibles pues la formación del gel no requiere el uso de los solventes orgánicos o de las reacciones químicas que pueden ser potencialmente nocivos al fármaco cargado. Tales reticularón físicamente los geles de quitosano son formados explotando el enlace hidrógeno o atracciones hidrofóbicas. El hidrogel del quitosano del glicol de Palmitoil (GCP) se ha evaluado como sistema erosionable del lanzamiento controlado para la entrega de macromoléculas hidrofílicas. El hidrogel de GCP fue evaluado como repartidor de fármacos hidrofóbicas, vía la ruta bucal. Se ha abogado la ruta bucal pues una ruta de la administración posible para los fármacos que experimentan metabolismo de primer paso hepático extenso o son susceptibles a la degradación en el aparato gastrointestinal.⁴

Las perlas de cristal han recibido la atención como material de apoyo debido a sus características controlables y estrechas de la dispersión del tamaño además de su fuerza mecánica. Un nuevo híbrido que fija los iones de la transición-metal por adsorción por la modificación superficial de perlas no porosas con el quitosano. Las perlas de cristal que llevaban grupos del aldehído fueron producidos y modificados con el quitosano por la *N*-alcoholilación reducida. Los iones metálicos tales como Cu^{2+} , Ag^+ , Pb^{2+} , Fe^{3+} , y Cd^{2+} fueron recogidos (sobre el 90%) en una columna de granos de cristal quitosano-modificados. También divulgaron otro tipo de perlas de cristal quitosano-modificados a través del enlazador 1,3-tiazolidinas. En este caso, el grupo terminal de aldehído producido por la degradación ácida nitrosa del quitosano fue utilizado para el acoplamiento con el enlazador L-cisteína de perlas de cristal. Este método para preparar perlas de cristal de quitosano-modificados puede ser aplicado para una variedad de materiales de la silicona.⁴

CAPITULO II
APLICACIONES FARMACEUTICAS DEL QUITOSANO

1. QUITOSANO EN DIVERSAS FORMAS.

1.1. Nanoparticulas

Las nanopartículas son partículas coloidales sólidas con un tamaño de 10 a varios cientos de nanómetros constituidas por polímeros naturales o sintéticos. Dependiendo del proceso seguido en su elaboración se pueden obtener dos tipos de estructuras: nanoesferas o nanocápsulas. Las primeras tienen una estructura tipo matriz polimérica, en la que se encuentra dispersado el principio activo, mientras que las segundas poseen un núcleo de carácter oleoso, que contiene el fármaco, rodeado de una cubierta polimérica. Debido a la elevada superficie específica de éstos sistemas el fármaco también puede ser adsorbido en la superficie del sistema nanoparticular.⁷

Puesto que las nanopartículas son sistemas que se van a utilizar como formas de dosificación en humanos es necesario que cumplan, entre otros requerimientos: ausencia de impurezas potencialmente tóxicas, fácil de conservar y administrar esterilidad si se van a utilizar por vía parenteral.⁷

Dependiendo del método de preparación se pueden encontrar en la suspensión de nanopartículas diversas impurezas como disolventes orgánicos, monómeros, tensoactivos, estabilizadores y agregados poliméricos que es preciso eliminar.⁷

El quitosano es utilizado en Tecnología Farmacéutica bien como promotores de la absorción de fármacos a través de diversas mucosas como la nasal, pulmonar y también como vehículos no virales para la liberación de material genético y vacunas.

La obtención de nanoesferas de quitosano-ADN puede realizarse por un método de coacervación compleja en el que se utiliza el sulfato sódico como agente de desolvatación. Estas nanosferas se conservan en medio acuoso durante tres meses cuando se realiza la reticulación del quitosano, mientras que solo permanecen estables algunas horas si no se lleva a cabo ésta fase. Si se liofilizan las nanosferas de quitosano-ADN se mantiene la capacidad de transfección durante un tiempo de 4 semanas.⁷

Otra propuesta es la encapsulación del ADN en estructuras nanoparticulares obtenidas mediante gelificación iónica, empleando un agente reticulante como el tripolifosfato. Estas nanoestructuras ofrecen considerables ventajas entre las que se pueden señalar:⁷

- Alta reproducibilidad y distribución de tamaños más homogénea
- Liberación controlada
- Posibilidad de coencapsular (sin modificaciones químicas del sistema) el ADN con otras moléculas que podrían facilitar su transporte en el organismo o su internalización celular/nuclear.

Diversos estudios de transfección han sido realizados para demostrar la capacidad de condensar y liberar ADN en células Cos-1 a partir de nanosferas de quitosano con un tamaño de 100 a 200 nm observando que los mejores resultados se obtienen cuando el polímero tiene un peso molecular elevado, en los que se ha investigado ampliamente el potencial del quitosano como vector genético, han puesto de manifiesto la influencia del grado de acetilación y del peso molecular.⁷

Como tendencia general, se puede concluir:⁷

- Un bajo grado de acetilación facilita la interacción del quitosano con el ADN, dando lugar a la formación de complejos nanométricos.
- El bajo peso molecular (cuando se utiliza quitosano de pureza muy elevada) lleva asociada una menor toxicidad y favorece además la disociación intracelular del complejo, mejorando así la eficiencia de transfección del sistema.

1.2. Microesferas

Las técnicas utilizadas para encapsular con quitosano incluyen la gelificación ionotrópica, el secado por aspersion, la emulsión-separación de fases (y dentro de ella, el entrecruzamiento en emulsión), la coacervación simple y la coacervación compleja, los recubrimientos con quitosano y la polimerización de un monómero vinílico en presencia de quitosano, entre otros. También se suele utilizar la

combinación de algunas de las técnicas anteriores con el fin de obtener micropartículas con propiedades y prestaciones específicas.

La técnica de entrecruzamiento en emulsión consiste en la formación de una emulsión agua en aceite mediante agitación, con el empleo de un surfactante. Posteriormente, las gotas de la solución de quitosano suspendidas en la fase oleosa se endurecen mediante entrecruzamiento con glutaraldehído.

El tamaño y la morfología de las partículas depende de múltiples factores: la temperatura, la velocidad de agitación, la cantidad de glutaraldehído, las concentraciones de surfactante y polímero, la viscosidad de las fases y la configuración del recipiente de reacción y el agitador, entre otros. Cuando se añade un fármaco u otra sustancia a la fase acuosa, la eficiencia de encapsulación puede estar influenciada también por diversos factores, tales como: la temperatura, la relación polímero/fármaco, la solubilidad del fármaco en las fases y la relación de volúmenes de las fases.

El proceso de liberación del fármaco también depende de las condiciones de reacción. Se preparan microcápsulas de quitosano cargadas con hidrocloreuro de propanolol, dispersando soluciones de quitosano conteniendo el fármaco en tricloroetileno, empleando Span-20 como surfactante y entrecruzando con glutaraldehído. Las perlas de quitosano así obtenidas eran esferas rígidas, con tamaños y distribución de tamaños reproducibles.

La formación de complejos polielectrolitos del quitosano con polianiones ha sido utilizada frecuentemente para producir recubrimientos con quitosano. Por ejemplo, cápsulas de alginato de calcio cargadas con células de hibridoma y fármacos, han sido recubiertas con quitosano por inmersión en una solución del polisacárido. Las microcápsulas de alginato de calcio/quitosano resultantes están compuestas por un gel de alginato de calcio recubierto por una membrana del complejo quitosano-alginato. La principal función del gel de alginato es atrapar el material encapsulado, rápidamente y en condiciones suaves, formando una partícula esférica. Esta partícula puede enlazarse al quitosano, formando una fuerte membrana del complejo que estabiliza la red iónica del gel y reduce y controla su

permeabilidad. La estructura final de la membrana depende en gran medida de la porosidad de la estructura del gel de alginato y su porosidad, el pH, el grado de N-desacetilación del quitosano y su peso molecular.⁴

La preparación de microesferas por atomización incluye cuatro etapas secuenciales: atomización a través de un inyector de aerosol, contacto de la alimentación rociada con aire caliente, secado de las gotitas, y colección del cuadro sólido del quitosano. Las soluciones del quitosano con el fármaco se pueden alimentar a un secador de aerosol en un pH levemente ácido. El tamaño de las partículas es influenciado por varios parámetros de proceso tales como tamaño del inyector, índice de alimentación, y temperatura del aire de la entrada. Cuando la acetona es conveniente para disolver ciertos fármacos, las soluciones acuosas pueden contener algún solvente orgánico, por ejemplo, soluciones de quitosano 0.5% se pueden hacer con una mezcla de agua, ácido acético glacial, y acetona en 49.5/0.5/50 (v/v).

Los quitosanos secados por aspersion se han aplicado a las suspensiones del quitosano, a las sales del quitosano, al óxido gelatina-etileno de quitosano, y a la mezcla del quitosano-etilcelulosa. Una variedad de soluciones de sal de quitosano eran secadas a presión de aire, llevando a las microesferas con diámetros entre 2 y 5 μm con funcionalidad mejorada. El polvo de quitosano en forma de microesfera es compresible con flujo libre y por lo tanto el más conveniente como portador del fármaco.⁴

Los siguientes son algunos ejemplos.

Las microesferas del quitosano fueron preparadas por atomización usando gelatina tipo A y el copolímero de óxido propileno-oxido de etileno como modificadores. La forma de la partícula, el tamaño, y la morfología de la superficie de microesferas y el lanzamiento in vitro del fármaco fueron afectados perceptiblemente por la concentración de la gelatina. Las microesferas cargadas de fosfato disódico de Betametasona (BTM) demostró buena estabilidad del fármaco

(producto de la hidrólisis <1%), la alta eficiencia de compresión (95%), y la carga superficial positiva. Los factores de la formulación fueron correlacionados a las características de partículas para optimizar microesferas de BTM en la liberación pulmonar.⁴

El comportamiento químico general del quitosano, sin embargo, podría ser considerado para evitar ciertas dificultades derivadas de su insolubilidad en pH superior a 6.5 y su reactividad bajo condiciones térmicas del pulverizador. Por ejemplo, la atomización del quitosano al 1-2% en solución ácida en 168°C parece ser fácil; sin embargo, la liberación de un fármaco del quitosano secado por aspersion depende de la concentración del ácido acético debido a la reacción de la acetilación que ocurre en la temperatura a la cual se expone la sal, ciertamente baja, menor que 168°C pero significativamente alta para que las reacciones secundarias ocurran. De hecho, el grado de acetilación del quitosano aumentó durante el secado por aspersion afectando a su degradabilidad enzimático.

El quitosano puede ser secado por aspersion en el pH neutral si una suspensión coloidal se prepara con el NaOH. Sin embargo, esta preparación es desperdiciador de tiempo debido a las dificultades implicadas en lavarse y el retiro de exceso del álcali y de sales.⁴

El quitosano forma complejos del polielectrolito con polianiones, tales como oxiquitina, heparina, carraginata, pectina, xantano, goma arábica, ácido hialurónico, ácido algínico, poli(ácido acrílico), carboximetil celulosa, ADN, y otras macromoléculas. Estas reacciones son muy rápidas y en general llevan a la precipitación desordenada inmediata de los coacervates insolubles sobre la mezcla, particularmente cuando el valor de pH final es neutral o superior. Los poli-aniones están normalmente bajo la forma de sal de sodio y demuestran la hidrólisis alcalina que contribuye a la insolubilización del quitosano sobre la mezcla.⁴

La preparación de microesferas por el secado por aspersion no es una tarea fácil. La dificultad es debido a la coacervación inmediata de los polielectrólitos de cargas opuestas sobre la mezcla, y las suspensiones resultantes estorban el rociador y previenen la producción de microesferas.

En la mayoría de los casos las microesferas son insolubles. Los polisacáridos se reticulan parcialmente vía los grupos amidos formados por los grupos carboxilos del polianión y el grupo amino libre restaurado de quitosano. La susceptibilidad a la hidrólisis enzimática por la lisozima es pobre, principalmente porque la lisozima, una proteína fuerte catiónica, se puede hacer inactivo por los polisacáridos aniónicos.

A pesar de las diferencias químicas (grupos de alcohol en guarán, grupos carboxilos en xantano, y grupos carboxilos parcialmente esterificados en pectina), estos tres polisacáridos en la combinación con el quitosano en las microesferas aparecen poder traer el quitosano en la solución. Esto es particularmente interesante si uno considera la solubilidad de estos tres polisacáridos en agua y de sus usos importantes en el alimento y las industrias farmacéuticas.⁴

1.3. Hidrogeles

Los hidrogeles presentan poros, los cuales tienen la funcionalidad de permitir que las células vivas se acomoden adecuadamente o se diseñan para que se disuelvan o degraden, liberando factores de crecimiento y por ende creando poros en los cuales las células puedan penetrar y proliferar. Los hidrogeles presentan la capacidad de retener agua en su estructura polimérica de la misma forma en que retienen proteínas bioactivas.

Las ventajas que presentan los hidrogeles es su capacidad de brindar un ambiente favorable para las proteínas, la capacidad de moldearse en diferentes formas y su alta biocompatibilidad; sin embargo, presentan limitaciones como baja resistencia mecánica y dificultad para esterilizar.

Por otra parte, los hidrogeles obtenidos a partir de quitosano presentan una buena biocompatibilidad, baja degradación y un procesamiento sumamente fácil; la capacidad de estos hidrogeles de hincharse y deshidratarse depende de la composición y medio en el cual se obtuvo el gel.

Los hidrogeles de quitosano entrecruzados se clasifican como hidrogeles iónicos y covalentes. Estos últimos se dividen en tres grupos: quitosano entrecruzado

pueden o no pertenecer a la misma cadena polimérica. Las principales interacciones que se presentan en este tipo de hidrogel corresponden a enlaces covalentes; pero incluso se pueden presentar otras interacciones como enlaces de hidrógeno e interacciones hidrófobas, las cuales se forman entre unidades acetiladas del quitosano. No obstante entre mayor sea el grado de entrecruzamiento tienden a predominar los enlaces covalentes. Entre los agentes entrecruzantes más empleados se encuentran los dialdehídos como el glioxal y glutaraldehído. La reacción se da entre el grupo aldehído que forma un enlace imina covalente con los grupos amino primarios del quitosano, debido a la resonancia establecida con enlaces dobles adyacentes vía reacción de *Schiff*.

Una de las maneras más simples de preparar un gel de la quitina es tratar la solución de sal del acetato de quitosano con carbodiimida para restaurar a grupos acetamido. Los geles no reversibles son obtenidos térmicamente por la *N*-acilación de quitosanos: Los geles de quitosano *N*-acetilo, *N*-butirilo y *N*-propionilo son preparados usando ácidos propiónicos, butíricos y acético acuoso al 10% como solventes para el tratamiento con el anhídrido acil apropiado.⁴

Las perlas gel del quitosano podrían ser preparados en soluciones del aminoácido a pH cerca de 9, a pesar que se requiere un pH sobre 12 para la congelación en agua. Una concentración de soluto de más de 10% fue requerida para la preparación de las perlas gel en la congelación en pH 9. La congelación de perlas de quitosano requeridos cerca de 25-40 minutos, dependiendo de la especie de aminoácido.⁴

Las microcápsulas pueden ser utilizadas para el cultivo celular mamífero y la liberación controlada de fármacos, vacunas, antibióticos, y de hormonas. Para prevenir la pérdida de materiales encapsulados, las microcápsulas se deben cubrir con otro polímero que forme una membrana en la superficie.⁴

1.4. Películas

El quitosano tiene la capacidad de formar películas con buenas propiedades mecánicas y de permeabilidad. Las propiedades mecánicas de las películas de quitosano dependen del peso molecular de la muestra, de su grado de cristalinidad y del contenido de humedad de las mismas. Además, presentan una excelente adhesión a diferentes tipos de superficies y una buena elasticidad.

Las películas de quitosano se hinchan en contacto con el agua debido a la presencia de grupos hidroxilo y amino en su estructura. El índice de hinchamiento depende del peso molecular y grado de desacetilación del polímero. El índice de hinchamiento es mayor cuanto mayor es el peso molecular, pero con el grado de desacetilación la tendencia es contraria, disminuye al aumentar el grado de desacetilación. Un aumento en el índice de hinchamiento aumentaría el grado de desacetilación ya que el contenido del grupo amino sería mayor. Este comportamiento es debido a que los puentes de hidrógeno intramoleculares que se establecen entre los grupos hidroxilo y los grupos amino son mucho más fuertes que los que se establecen entre estos grupos polares y el agua.

Las características fisico-químicas del quitosano dependen del origen del material y del método de obtención del mismo. Estas características influyen en las películas a formar, modificando parámetros tales como las cinéticas de degradación o la adhesión celular. Por esta razón, aunque la forma física elegida para el estudio sea la película, se debe caracterizar el material de partida, teniendo en cuenta aquellos parámetros del polímero que puedan influir en la aplicación elegida.

En este sentido, y como paso previo del estudio a realizar, se debe determinar el peso molecular, el grado de desacetilación, el porcentaje de cenizas y el porcentaje de agua del material de partida (estándar ASTM F2103-01 para quitosanos).

Una vez formadas las películas, es importante estudiar las características relacionadas con la aplicación propuesta. Puesto que el objetivo es recubrir materiales implantables con filmes de quitosano, se debe estudiar el espesor de la película utilizada, así como su grado de hidratación y los diferentes procesos por los que puede ser degradado.

Una técnica adecuada para medir el espesor de las películas es la microscopía interferométrica y previa formación de las películas sobre cristales con una superficie de 1cm^2 , para poder retirar parte del filme formado y medir así el espesor.

La siguiente característica es el grado de hidratación e hidrofiliidad superficial de las películas. Estos parámetros son importantes puesto que están relacionados con una correcta adhesión celular, así como con una posible liberación de las moléculas activas incluidas en la película por un mecanismo de difusión.

La caracterización de las películas de quitosano indica que estos poseen propiedades adecuadas para su uso en regeneración tisular. Por un lado, el espesor del película es modulable y directamente proporcional a la cantidad de quitosano utilizada para su formación. Por otro, los parámetros de rugosidad superficial, hidratación e hidrofiliidad corresponden a un material con capacidad para la adhesión celular.

Otro de los procesos de interés es la degradación de las películas en función del pH del medio. *In vivo*, el proceso de curación de una herida comienza con la hemostasis y la consiguiente acidificación de la herida por las condiciones anaeróbicas. Teniendo en cuenta la solubilidad del quitosano a pH ácido, una hipótesis a considerar es que, en ésta primera etapa de la implantación *in vivo*, el filme de quitosano se puede disolver al menos parcialmente. Este proceso sería importante no sólo para la estabilidad del filme, sino también como proceso de liberación de moléculas activas desde el mismo.

La estabilidad de las películas se estudian teniendo en cuenta el hecho de que *in vivo*, el quitosano es degradable por hidrólisis enzimática. Estudios previos indican que enzimas ubicuas como la lisozima cortan las cadenas del quitosano disminuyendo de esta manera su peso molecular hasta hacerlo accesible a las células. El mecanismo enzimático consiste en un reconocimiento de tres unidades acetiladas consecutivas en el quitosano. En ese punto la enzima actúa y produce la ruptura de las cadenas polipeptídicas. Esta degradación está relacionada por tanto con el grado de acetilación del quitosano y, probablemente, con el Peso Molecular del biopolímero de partida. Los productos de degradación final, glucosaminas y

sacáridos, forman parte del metabolismo normal de las células y pueden ser incorporados a glicoproteínas o ser excretados como dióxido de carbono durante la respiración.

Los ensayos de biocompatibilidad indican que las células se adhieren y proliferan sobre las películas de quitosano. En comparación con células crecidas sobre una superficie control, la proliferación sobre películas de quitosano es ligeramente más lenta, indicando un retraso de unas 24 horas en los niveles de proliferación encontrados con respecto a la superficie control. Este tiempo posiblemente se deba al proceso de adaptación de las células a esta superficie. Los parámetros en relación a la viabilidad celular también se ven afectados.

La opción de los biomateriales convenientes para formar la matriz de la película portador y las películas barrera fueron fijadas por varios factores, (a) compatibilidad con el medio gástrico, (b) estabilidad durante el tiempo de la liberación del fármaco, (c) las características mecánicas adecuadas, (d) fácil de fabricar y el costo, y (e) hinchazón no apreciable en agua y punto de ablandamiento sobre 37 °C.⁴

1.5. Fibras

Los sistemas solventes no tóxicos y anticorrosivos pueden ser utilizados cuando el quitosano se considera en vez de la quitina para la fabricación de fibras. Aunque hubiera interés en el aprovechamiento de la naturaleza cristalina líquida del quitosano, no se obtuvo ninguna gran mejora de las características mecánicas. Iguales se pueden decir para las fibras alquílicas de la quitina.⁴

Los agentes de la reticulación se han propuesto para la mejora de las fibras de la quitina en el estado húmedo. La epíclorohidrina es un reticulado base-catalizado conveniente para usarse en NaOH 0.067 M (pH 10) a 40 °C. La resistencia húmeda de las fibras fue mejorada considerablemente, mientras que la reticulación tenía un efecto insignificante en las características secas de la fibra. Por supuesto, ampliada la modificación química, son más imprevisibles las características bioquímicas y

efectos *in vivo*. Cada quitina modificada o fibra modificada del quitosano se debe estudiar en términos de biocompatibilidad, biodegradabilidad, y efectos totales sobre los tejidos heridos.⁴

La actual tendencia es cubrir otras fibras del polisacárido con una película de quitosano o quitosano modificado para impartir características nuevas a la materia textil. Por ejemplo, las fibras de alginato se han cubierto con varios quitosanos que forman complejos polielectrólitos y, bajo ciertas condiciones, mejoran realmente las características generales de la fibra mientras que guarda la significación bioquímica del quitosano.⁴

2. LIBERACIÓN DE FÁRMACO.

Los sistemas de liberación de fármacos surgen como consecuencia de la imposibilidad de trasladar de forma directa al organismo los principios activos que constituyen los medicamentos. Estos sistemas de liberación de fármacos están formados por un principio activo y un sistema transportador que puede dirigir la liberación del fármaco al sitio adecuado y en la cantidad apropiada. Es decir, los transportadores de fármacos son sistemas cuya función es transportar el fármaco hasta el lugar donde debe ser liberado de manera específica. Las características que deben cumplir estos vehículos son baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte y liberación del fármaco y vida media larga.

Existen distintos tipos de sistemas de liberación de fármacos. Éstos se diferencian en su composición y estructura, pero todos tienen en común los mismos objetivos: (I) ser capaces de transportar fármacos de manera específica y altamente controlada (II) evitar problemas relacionados con la solubilidad del fármaco, y (III) proporcionar alternativas a las vías de administración tradicionales, mucho más invasivas.

La degradación *in vivo* del quitosano se debe principalmente a la susceptibilidad de ser hidrolizado enzimáticamente. El quitosano es un polímero biocompatible, biodegradable, no-tóxico y mucoadhesivo, lo que la hace atractiva para aplicaciones en medicina y farmacia. Es degradada por la lisosima y la

quitosanasa. La lisozima está presente en los mamíferos y es una enzima proteolítica no específica presente en todos los tejidos del cuerpo humano, se considera la enzima principal en la degradación del polímero, cuyo grado de desacetilación y peso molecular son importantes para este proceso, y la quitosanasa se encuentra en los insectos y plantas. La lipasa, una enzima presente en la saliva y los fluidos gástrico y pancreático humanos, también degrada al quitosano. Los productos de la degradación enzimática del quitosano no son tóxicos.

La acción de las enzimas produce oligosacáridos no tóxicos que pueden ser posteriormente degradados por otras enzimas, siendo estos productos eliminados o reabsorbidos fácilmente por el organismo.

El quitosano es un buen hemostático, pero sus derivados sulfatados exhiben actividad anticoagulante. Se sabe que el quitosano es hipocolesterolémica e hipolipidémica, posee actividad antimicrobiana, antiviral y antitumoral. La actividad inmunoadyuvante del quitosano ha sido también reconocida. Todas estas interesantes características conducen al desarrollo de numerosas aplicaciones del quitosano y sus derivados en biomedicina, tales como hilos de sutura, esponjas y vendas biodegradables, matrices (en microesferas, microcápsulas, membranas y tabletas comprimidas) para dosificación de fármacos, en ortopedia y en estomatología, entre otros.

Se ha investigado la administración sistémica de medicamentos a través de las membranas nasales (ruta nasal), de las membranas mucosas de la boca (ruta oral), del ojo (ruta oftálmica), de la piel (ruta transdermal), entre otras.

Tabla N° 2. Problemas y necesidades de los sistemas de liberación.

SISTEMA	PROBLEMAS	NECESIDADES
Oral	La absorción no presenta necesariamente una velocidad de liberación equiparable.	Que ejerza control del tránsito gastrointestinal.
Ocular	Incompatibilidad del organismo con un cuerpo extraño.	-Que sea fácilmente aplicable. -Sistemas de larga duración.
Implantes	-Erosionables -Las velocidades de erosión y liberación no son siempre reproducibles.	Que ofrezca información química y biológica del implante, velocidad de erosión y compatibilidad.
Transdermal	-Velocidad de transporte inadecuada (efectos de acumulación). -Incompatibilidad (irritación)	Acción intensificadora.

2.1. La administración oral

La vía oral sigue siendo la vía de elección para la administración de fármacos pero todavía no es factible su utilización cuando se trata de fármacos peptídicos o proteicos, debido a las condiciones fisiológicas existentes en el tracto digestivo.

Los nanosistemas a base quitosano o sus derivados permiten incrementar la absorción oral de péptidos por un mecanismo de bioadhesión, por la modificación de las uniones fuertes de las células epiteliales del intestino y por una protección frente a la degradación enzimática.

Las membranas mucosas están sujetas a enfermedades y lesiones crónicas. Muchos tratamientos necesitan ser empleados frecuentemente. Las pastillas de disolución lenta proporcionan un método para prolongar la liberación del fármaco en la mucosa.

La liberación oral ofrece una accesibilidad excelente, de modo que los sistemas de liberación de fármacos pueden ser incorporados y eliminados con facilidad. La membrana mucosa de la boca también proporciona una ruta de administración para las terapias sistémicas. La adhesión a la mucosa se consigue empleando un polímero o combinación de polímeros como la hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, polimetacrilato de metilo y poliacrilato de sodio, que presentan propiedades adhesivas en contacto con la saliva. Los tres sistemas de liberación comúnmente usados incluyen pastillas adhesivas, geles adhesivos y parches adhesivos. Un ejemplo de una pastilla bucal comercial es la *Susadrin* que libera nitroglicerina en el tratamiento de la angina de pecho durante un periodo de cinco horas comparado con los cinco minutos de las pastillas sublinguales convencionales. *Susadrin* emplea un adhesivo comprimido de hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa.

El tracto gastrointestinal (GI) es una vía de administración bastante común debido a la facilidad para tragar los medicamentos. Aún así, existen muchos factores adversos que influyen en la disolución y absorción de fármacos, que incluyen la movilidad intestinal, la masa y el pH de las sustancias contenidas en el intestino, y las condiciones en las que se encuentran las superficies absorbentes situadas a lo largo de todo el tracto intestinal. Estos factores, a su vez, pueden verse afectados por enfermedades del paciente, postura, hábitos alimenticios y ciertos aspectos del tratamiento.

El periodo de tiempo necesario para una liberación de fármacos efectiva desde un sistema de liberación peroral controlada, está limitado por el tiempo de tránsito gastrointestinal, que es de aproximadamente 16 horas en humanos. Existen variaciones en el tiempo de tránsito, según la actividad física, ingesta de líquidos y alimentos, tipo de alimentos, estrés psicológico, etc.

Se han hecho intentos para mantener los sistemas de liberación en el tracto GI durante largos periodos de tiempo; por medio de pastillas que se adhieren a las paredes del estómago; pastillas y cápsulas que flotan en los fluidos del tracto GI; o con formas y tamaños diferentes que los retienen por más tiempo. Los sistemas de liberación controlada emplean recubrimientos de distintos espesores y tamaños, para alcanzar un tiempo de tránsito más predecible y reducir el peligro de dosis efectivas.

El quitosano es un polímero de pH-sensible, es soluble en los valores de pH ácidos y llega a ser insoluble en aproximadamente pH 6.5. Sin embargo, una capa entérica puede proteger el quitosano contra la acidez del estómago. Cuando la preparación alcanza el intestino, la capa entérica se disuelve debido al pH alto y los restos de la base del quitosano del fármaco son expuestos a las enzimas bacterianas, de ese modo suelta el fármaco. Esto es ciertamente una ventaja porque en forma sólida el quitosano no flocularía las bacterias mientras que seguiría expuesto a la actividad hidrolítica de las enzimas bacterianas. El quitosano, de hecho, es digerido en gran parte por el segregado algo que las enzimas bacterianas relacionadas con las células.⁴

2.2. Nasal

La administración de macromoléculas por vía nasal también es objeto de interés desde hace algunos años lo que ha llevado a que formulaciones conteniendo macromoléculas como la insulina, hormona de crecimiento, leuprolide, paratohormona se encuentren en distintas fases de investigación clínica. Un método para la preparación de nanocápsulas oleosas recubiertas con quitosano como vehículo para estabilizar macromoléculas y favorecer la absorción nasal se basa en una técnica de desplazamiento del solvente para lo que se disuelven lecitina y Migliol 812 en acetona y ésta fase se somete a una agitación moderada añadiéndose una fase acuosa que contiene el péptido, poloxamer 188 y quitosano en forma de cloruro. Tras la evaporación del solvente se concentra la suspensión a vacío.

La Hipocalcemia producida por la administración nasal de calcitonina en forma de solución, nanoemulsión y nanocápsulas recubiertas con quitosano produce un aumento de adsorción cuando la calcitonina va incorporada en nanocápsulas lo que indica un efecto promotor del quitosano en la absorción nasal de éste péptido.

El tejido nasal es altamente vascularizado y proporciona la absorción sistémica eficiente. Comparado con la administración oral o subcutánea, la administración nasal realza biodisponibilidad y mejora seguridad y eficacia. El quitosano realza efectivamente la absorción de compuestos hidrofílicos tales como proteínas y fármacos del péptido a través de la epitelia nasal e intestinal. Los quitosanos con bajos grados de acetilación (1% y 5%) dan incremento de la absorción a pesos moleculares bajos y altos. El quitosano con 35% acetilación y un alto peso molecular (170 kDa) mejora la absorción y la toxicidad baja. Una formulación nasal con la absorción mejorada de macromoléculas y de fármacos solubles en agua sigue siendo un desafío debido a el tiempo de retención corta en la cavidad nasal debido a los mecanismos fisiológicos eficientes de la separación. El quitosano puede ser una buena opción en la liberación nasal mientras que enlaza a la membrana de la mucosa nasal con un tiempo de retención creciente y es un buen reforzador de la absorción. El quitosano se enlaza a la membrana de la mucosa, así prolongando el tiempo de retención de la formulación en la mucosa nasal. El tiempo tomado para el 50% de solución de microesferas de quitosano pareo aclarar desde la cavidad nasal siguiendo la administración nasal a los voluntarios humanos fue evaluada. Cuando el control fue despejado rápido con un período de 21 minuto, los períodos del minuto 41 y 84 fueron registrados para la solución y las microesferas del quitosano, respectivamente. Sin embargo, el tiempo de retención era dependiente en la densidad del reticulación del quitosano. Se usaron quitosano en forma de solución y de polvo como sistema de envío nasal para las vacunas para discutir tres tipos de enfermedades, gripe nasal, tosferina, difteria, y la vacunación basada en polvo y solución del quitosano.⁴

El quitosano/micropartículas hialuronano para la entrega nasal de la gentamicina ha sido desarrollado. El glutamato del quitosano (CH), el ácido hialurónico (HA), y una combinación de ambos polisacáridos fue utilizada en este estudio, y las micropartículas fueron preparados por un método solvente de la evaporación. Las formulaciones desarrolladas se han probado en los conejos administrados intranasalmente junto con la gentamicina solamente como solución. La mezcla física de gentamicina con lactosa en forma del polvo se ha administrado

intravenoso e intramuscular. El análisis crítico de los datos sugiere una pobre biodisponibilidad del fármaco cuando está administrado como una solución nasal y polvo seco con respecto a la administración intravenosa. Sin embargo, los autores demostraron la biodisponibilidad mejorada del fármaco cuando utilizaron como formulación de micropartículas el CH, de CH/HA, o de la HA, y la orden es CH/HA > CH > HA.⁴

En un estudio reciente, se divulgaron el efecto del quitosano en la absorción nasal de la calcitonina de color salmón (sCT), una hormona endógena del polipéptido que consiste en 32 aminoácidos que desempeña un papel vital en homeostasis del calcio y la remodelación del hueso; más importantemente, sufre una pobre biodisponibilidad. β -Ciclodextrina, uno de los reforzadores más de uso general, fue utilizado como estándar para los propósitos de la comparación. Dos tipos de quitosano, de la amina libre y de la sal de glutamato, fueron evaluados. El calcio del plasma que bajaba el efecto en cada rata sCT-tratada fue determinado calculando el porcentaje total de disminución del calcio en el plasma (%D), donde el quitosano demostró un aumento en %D con la disminución del pH que seguía un aumento en la ionización y la hidratación del quitosano libre de la amina en un pH más ácido. Sin embargo, el glutamato del quitosano demostró un aumento en %D con el aumento del pH, con un efecto hipocalcémico máximo observado en pH 6.0. El pH óptimo fue encontrado para ser 4 y 6, respectivamente. El efecto de absorción-aumento de ambos quitosanos era dependiente de la concentración y 1.25%.⁴

Se probaron cinco TMCs con diversos grados de cuaternización como sistemas de envío nasales. Estos polímeros fueron administrados junto con [¹⁴C] - manitol en la ruta nasal de ratas en pH 6.20 y 7.40, respectivamente. La absorción fue encontrada para ser dependiente del pH mientras que todos los polímeros probados demostraron un aumento en la absorción en pH 6.20; sin embargo, en pH 7.40, la absorción es dependiente en el grado de cuaternización del polímero. El polímero más allá del cuaternización del 36% exhibió actividad creciente en pH 7.40, y el aumento fue observado hasta el 48% y estabilizado en aumento posterior. Este efecto del grado de cuaternización en el comportamiento de la absorción era previsto

debido a los efectos estéricos causados por los grupos metílicos y cambia en la flexibilidad de las moléculas del TMC y, por lo tanto, para concluir que el grado de cuaternización tiene un papel principal en el realce de la absorción de este polímero a través del epitelio nasal en un ambiente neutral.⁴

Las microesferas reticuladas para la administración nasal del análogo de LHRH fueron preparadas por la emulsión de agua-en-aceite seguida por la reticulación con aldehído glutárico. El quitosano en tres diversas formas junto con goserelin como análogo de LHRH fue administrado nasalmente a las ovejas. La biodisponibilidad de la sustancia activa fue encontrada para ser grandemente dependiente en la formulación usada y siguieron el orden de la reticulación las microesferas > mezcla seca > solución.⁴

Como parte de estudios extensos en quitosano como vehículos de entrega nasales, se investigaron el efecto sobre la velocidad mucociliaridad del transporte de 0.25% soluciones de cinco diversos tipos de quitosano con pesos moleculares diversos y de grados de desacetilación. La velocidad de la mucociliaridad del transporte fue determinada supervisando la velocidad del movimiento de las partículas del grafito puestas en el paladar antes y después de 10 veces de exposición de lluvia de soluciones de quitosano usando una cámara de vídeo y un sistema de análisis de imagen nuevo. Los cinco tipos de quitosano probados fueron demostrados para no tener ningún efecto tóxico en el mecanismo de la separación del paladar de la rana. La disminución transitoria de la velocidad de la mucociliaridad del transporte era considerada ser el resultado de una interacción iónica entre el quitosano cargado positivamente y la mucosidad cargado negativamente. Los autores demandan que esta técnica es muy eficiente, una gran cantidad de partículas pueden ser seguidas simultáneamente y exactamente, y los cambios en la velocidad del transporte de la velocidad y de la dirección de la partícula durante el período de la grabación se pueden identificar también. También se estudiaron diversos tipos de soluciones de quitosano como reforzadores nasales de la absorción del péptido. La absorción sistémica de la insulina fue supervisada midiendo los niveles de la glucosa, y fue encontrado que todas las soluciones del quitosano estudiaron niveles relevantes del producto clínico de insulina en la sangre. El efecto de 0.25% soluciones del quitosano en las membranas epiteliales nasales también fue estudiado usando el

método nasal de la perfusión de la rata, que demostró daño mínimo por el quitosano usado para estos estudios. La frecuencia de golpe de los cilios (CBF) en conejillos de Indias después de que la administración nasal de la solución del quitosano también fuera estudiada por 28 días, y ninguna de los quitosanos usados demostraron cualquier efecto sobre CBF, no sugiriendo ningún daño al usar varios tipos de quitosano para los usos nasales de la entrega. En la continuación de los estudios, tres diversas formulaciones bioadhesivas, las microesferas del almidón, las microesferas del quitosano, y solución del quitosano, fueron administradas nasal, y sus características de la separación en seres humanos fueron investigadas. Usando la técnica de escintigrafía γ , tiempo tomado para el 50% de estos materiales bioadhesivos y un control para aclarar desde la cavidad nasal, después de que la administración nasal al ser humano se ofrezca voluntariamente, fueron evaluados. El índice de separación sigue el control de la orden (minuto 21) > solución del quitosano (minuto 41) > microesfera del almidón (minuto 68) > las microesferas del quitosano (minuto 84), sugiriendo que el quitosano así como el almidón tiene buenas características bioadhesivas. Estos resultados fomentan la ayuda la hipótesis que los sistemas de envío del quitosano pueden reducir el índice de separación de la cavidad nasal, de tal modo aumentando la época del contacto del fármaco llevada con la mucosa nasal, dando por resultado un aumento en la biodisponibilidad de las fármacos incorporadas en estos sistemas. Los estudios similares fueron realizados en ovejas conscientes. También demostraron niveles bajos de la glucosa en rata anestesiada y modelos conscientes de las ovejas usando nanopartículas del quitosano. El trabajo extenso sobre el desarrollo de las vacunas nasales basadas en quitosano se ha realizado, y los resultados fueron resumidos.⁴

La posibilidad para generar una inmune respuesta sistémica y local hace el sistema de la mucosa un sitio atractivo para la inmunización; sin embargo, la administración de la mucosa de la proteína y de los antígenos del péptido todavía sufre inmune respuesta pobre. La administración de la mucosa del toxoide en presencia (TT) de un copolímero de bloque no iónico, Pluronic F127 (F127) del tétano, con el quitosano o el lisofosfatidilcolina (LPC) en la inmune respuesta sistémica y de la mucosa se ha estudiado. Los ratones inmunizados intraperitoneal con el TT y alzados intranasalmente con el TT en F127/quitosano, demostrado un

realce significativo en la respuesta sistémica del anticuerpo anti-TT compararon ratones con el TT en PBS, con el TT en F127/LPC. Así, el quitosano de F127/representa un sistema de envío de vacuna de la mucosa nueva que consiste en dos componentes que aparezcan ejercer un efecto aditivo o sinérgico sobre la inmune respuesta. Una de las revisiones más recientes discute la vacunación intranasal contra plaga, tétanos, y difteria.⁴

Las microesferas integradas por los polímeros hidrofílicos (quitosano, PVA, Carbopol, metilcelulosa del hidroxipropil) fueron preparadas por técnicas de evaporación del solvente y probadas para su potencial como dispositivos de la entrega para la ruta nasal. Las microesferas se prepararon por el quitosano y PVA aparecen ser lisos y esféricos, mientras que los otros son irregulares. El tamaño de partícula para Carbopol era más grande que el de los otros y siguió la orden Carbopol > quitosano > HPMC > PVA. La orden de un mucoadhesión más grande fue Carbopol > quitosano-PVA=HPMC; sin embargo, quitosano > HPMC. FITC fue encapsulado en las microesferas, y las tarifas de lanzamiento fueron encontradas para ser mucho más lentas en el caso de microesferas del quitosano que las otras. Los estudios similares fueron realizados usando varios sistemas y geles de partículas de portador para la biodisponibilidad mejorada de las sustancias activas.⁴

De las secciones precedentes se entiende bien que los quitosanos son reforzadores no tóxicos potentes de la absorción después de la administración nasal; sin embargo, se demandaron que sus efectos sobre el epitelio intestinal in vivo no se han estudiado detalladamente. Por lo tanto, estudiaron los efectos de quitosanos con pesos moleculares diversos y los grados de acetilación en la absorción de una fármaco modelo mal absorbente (atenolol) en capas intestinales de la célula epitelial con o sin una capa del moco y en un modelo in situ de la perfusión del íleo de la rata. Los efectos de los quitosanos en morfología y el lanzamiento epiteliales de la deshidrogenasa del lactato (LDH) en el perfusado fueron investigados en el modelo in situ. Las observaciones sugieren que los quitosanos hubieran pronunciado efectos sobre la permeabilidad de las capas moco-libres del Caco-2 y realizado la impregnación del atenolol, con diversa cinética de la absorción para diversos quitosanos, de acuerdo con resultados anteriores, y ésta no era el caso con la absorción del atenolol a través de la rata. El lanzamiento de LDH de los tejidos

inundados con los quitosanos no aumentó, indicando que los quitosanos fueron utilizados en las concentraciones no tóxicas. La examinación morfológica de los tejidos iléicos inundados reveló más descarga del moco de los tejidos expuestos a los quitosanos que de los controles, que sugirieron que el moco descargado pueda inhibir el atascamiento del quitosano a la superficie epitelial y por lo tanto para disminuir el efecto de absorción-aumento. Esta hipótesis fue apoyada por estudios con las células de copa epiteliales intestinales HT29-H cubiertas con moco. El enlace del quitosano a la superficie de la célula epitelial y subsiguiente incremento efectos de absorción fueron significativamente reducidos en cultivos de moco cubiertas con HT29-H. Cuando el moco fue quitado antes de la adición de quitosano, los efectos superficiales del atascamiento y del absorción-aumento de la célula de los quitosanos fueron aumentados. Estos estudios extensos los llevaron a concluir que los efectos de absorción-aumento modestos de las soluciones informuladas del quitosano en el íleo inundado de la rata son un resultado de la barrera del moco en este tejido. Este efecto puede ser superado aumentando las concentraciones locales de quitosano y de fármaco, es decir, con la formulación del quitosano en una forma de dosificación de partículas. Las formulaciones del quitosano también se han utilizado para la relevación del dolor de la brecha en los enfermos de cáncer.⁴

2.3. Transdérmico

Las enfermedades de la piel se suelen tratar con cremas. Esta es una forma convencional de liberar el medicamento de forma rápida, es fácilmente eliminable, pero de administración imprecisa. Otra forma son las inyecciones intramusculares y subcutáneas que se llevan utilizando desde hace tiempo con una gran variedad de fármacos, aunque este tipo de terapia es intermitente. También se emplean soluciones oleaginosas, suspensiones, emulsiones e implantes. La ventaja de estas últimas rutas de administración es que la duración del efecto puede ser no sólo de horas o días, sino incluso semanas, meses o años.

La liberación transdermal, donde el sistema de liberación se adhiere externamente a la piel, es una de las rutas de administración de fármacos comercialmente más aceptadas. Mediante estos sistemas es posible obtener efectos sistémicos, evitando el

efecto de primer paso por el metabolismo hepático (una de las principales desventajas de los sistemas de liberación orales).

La piel funciona como una barrera contra los virus y otros invasores potenciales, es relativamente impermeable y por tanto una vía de entrada pobre para terapias sistémicas. El paso a través de la piel es un proceso complejo, por lo que las sustancias capaces de atravesarla requieren cumplir una serie de características: (1) Deben tener un bajo peso molecular, (2) Adecuada liposolubilidad del fármaco, que difunda con facilidad a través de la piel, (3) El medicamento debe ser potente, es decir, ejercer su acción terapéutica a dosis bajas, y (4) No irritante para la piel.

El proceso de absorción transdermal depende de muchos factores, como la concentración del fármaco, el tipo de sistema, el área superficial de contacto, la oclusión, la región anatómica de aplicación, las condiciones de la piel, edad, metabolismo en la piel, grado de irrigación sanguínea en la misma, etc.

Aunque la ventajas de la medicación transdermal son evidentes, existen ciertas limitaciones. Entre las limitaciones de estos sistemas cabe destacar la inducción de ciertas reacciones de irritación o sensibilización de la piel. Éstas pueden deberse al fármaco o al material empleado en la fabricación del dispositivo transdermal, algunos ensayos realizados en parches empleados para administración transdermal han revelado que algunas de estas reacciones de la piel son producidas por el dispositivo transdermal y no por los fármacos empleados.

Un importante avance para evitar o minimizar los efectos adversos sobre la piel es el uso de biopolímeros compatibles y no antigénicos, tal es el caso de ciertos hidrogeles poliméricos. Los hidrogeles, desde que fueron introducidos en el campo de la Biomedicina, han demostrado tener muy buenas características de biocompatibilidad, debido a sus propiedades físicas, que los hacen semejantes a los tejidos vivos, especialmente por su alto contenido en agua, sus consistencia blanda y elástica y su baja tensión interfacial.

Los dispositivos transdermales, en líneas generales constan de los siguientes componentes: envase sellado o lámina soporte, reservorio para el fármaco, membrana controladora de la liberación (opcional), capa adhesiva que se pegue a la piel y una lámina protectora o de revestimiento.

Los sistemas transdermales necesitan poseer determinadas características para poder traspasar la epidermis, si se tiene en cuenta que la permeabilidad de la piel no es idéntica en toda su superficie y que varía de unos individuos a otros.

Con los nuevos sistemas se regula la penetración a través de la piel conjugando la permeabilidad y la regulación de liberación del principio activo. La absorción de fármacos a través de la piel es muy compleja y ocurre en varias etapas: (1) Liberación del principio activo y difusión hasta la superficie cutánea, condicionado por las características del principio activo, (2) Penetración en la capa superficial y permeabilización en la epidermis, y (3) Incorporación a la microcirculación dérmica.

La liberación transdermal ofrece una serie de ventajas y desventajas frente a la administración convencional, entre las que cabe destacar:

Ventajas:

1. Liberación controlada
2. Se evita el efecto metabólico de primer paso.
3. Duración de acción prolongada.
4. Aumento del intervalo de tiempo de actividad, reducción de dosis y por tanto, de reacciones adversas.
5. Comodidad de administración.
6. De gran interés en aquellos fármacos con una corta semivida de eliminación.
7. Posibilidad de eliminar el sistema de administración de forma instantánea.
8. Eliminación de la variabilidad asociada a la vía oral.

Desventajas:

1. Reducido número de fármacos que pueden atravesar la piel.
2. Reacciones adversas locales en la zona de administración.

La entrega transdérmica de fármacos en la circulación sistémica han generado mucho interés durante la última década. Los sistemas de envío transdérmicos de la

fármaco (TDDS) ofrecen muchas ventajas sobre las formas de dosificación convencionales o los sistemas de envío perorales del lanzamiento controlado. TDDS proporciona los niveles de sangre constantes (1-7 días), evita el metabolismo de primer paso, conformidad paciente creciente, y la dosis que descarga nunca ocurre. La opción de los fármacos entregadas transdermicamente, las necesidades clínicas, y la farmacocinética del fármaco son algunas de las consideraciones importantes en el desarrollo de TDDS. Aunque los acercamientos nuevos tales como iontoforesis y ultrasonido estén ganando importancia pues los medios de aumentar la impregnación del fármaco en la circulación sistémica, los productos clínicos basados en estos acercamientos son todavía lejanos. La importancia de la selección modelo animal apropiada en el desarrollo y la evaluación de TDDS no puede ser no hecha caso. El costo por el miligramo del fármaco entregado transdermicamente es más costoso que la ruta peroral. El costo agregado podría ser justificado si TDDS mejora la conformidad del paciente y reduce la toxicidad.

Un sistema de entrega transdérmica quitosano-base fue desarrollado usando membranas de quitosano y gel reticulado de quitosano donde estaba el dispositivo que controlaba y el gel de la membrana que actuaba como depósito: la densidad de la reticulación de la membrana dictó la permeabilidad del fármaco. Semejantemente, los resultados fueron divulgados cuando una combinación del quitosano con el colágeno fueron utilizadas como membrana control-tiempo. Sin embargo, el gel del alginato fue utilizado como el depósito del fármaco en vez del gel del quitosano. Se ha sugerido que los fármacos solubles en agua impregnan principalmente a través de los poros en la membrana del quitosano, mientras que los fármacos hidrofóbicas se impregnan por los mecanismos de la partición y del poro. Una forma de dosificación transdérmica de la película de captopril fue preparada del quitosano plastificado con polivinílico (glicol de etileno). Un remiendo del quitosano que contenía el magnesio 20 del fármaco mejoró disponibilidad del fármaco cuando estaba probado en la piel trasera de la rata albino masculino comparada con una dosis oral de 4.3 mg/kg. No se observó ninguna reacción irritante significativa en la piel.

Muchos estudios anteriores han demostrado disminuciones del quitosano midiendo la resistencia eléctrica transporte-epitelial. Esto es acompañada por un aumento en la permeabilidad de las capas monomoleculares a los marcadores hidrofílicos inertes de la proteína tales como inulina o manitol. Un aumento en permeabilidad del quitosano-mediado al marcador inerte señala al transporte pasivo que es posible solamente a través del espacio paracelular.

El quitosano se ha utilizado como una ayuda a la entrega transdérmica del fármaco in vitro e in vivo en estudios numerosos. La capacidad del quitosano de ayudar a la impregnación de varios fármacos a través de la piel suprimida de la especie numerosa se ha demostrado. La difusión del buprenorfina, del nonivamida, y del clorhidrato del propranolol de hidrogeles del quitosano a través de la piel dorsal suprimida fue demostrada para ser mayor que la difusión pasiva de medios del control. La entrega de la capsicina a través de la piel desnuda del ratón fue realizada perceptiblemente por su incorporación en un gel del quitosano comparado con cremas disponibles comercialmente. Esto significa que los sistemas de entrega del fármaco transdérmica de quitosano-base tienen el potencial para ser más eficaces que otros sistemas de entrega conocidos. El uso del quitosano como el vehículo de entrega dio lugar a la entrega mejorada comparada a otros hidrogeles del polímero. Iontoforesis (el uso de una corriente eléctrica para ayudar al paso de los fármacos a través del epitelio) junto con el uso cutáneo de los hidrogeles de quitosano-fármaco dio lugar a un mayor flujo del fármaco a través de la barrera de piel comparada a cualquier métodos individualmente, es decir, sobre un aumento de diez veces del flujo transdérmico del fármaco comparado al control. Este resultado puede estar de interés clínico.

La capacidad del quitosano de facilitar la disponibilidad sistémica de fármacos transdermicamente aplicadas se ha demostrado in vivo. La entrega del fármaco bromocriptina de hidrogeles de quitosano a través de la piel del conejo in vivo dio lugar a una concentración similar de fármaco circulada como observado después de la administración de la dosificación oral estándar. La alta fracción de este fármaco perdido por el metabolismo hepático que seguido rayas por la administración oral la necesidad para esta entrega por una ruta transdérmica. La entrega transdérmica del clorhidrato del oxprenolol de β -bloqueador de las películas

del quitosano fue demostrada para tener un efecto sistémico en ratas: la presión arterial reducida fue observada. Estos datos implican que la eficacia farmacológica de fármacos no es deteriorada por entrega de este modo y que el quitosano puede facilitar la entrega transdérmica de los fármacos para el efecto sistémico.

2.3.1. Papeles del quitosano en afectar a la barrera de piel

La entrega transdérmica eficaz del fármaco implica la impregnación del fármaco a través de un número de barreras el sistema de envío sí mismo, la epidermis, el dermis, y en el caso de membranas celulares endoteliales de los fármacos sistémicas y en la corriente de la sangre. El corazón del estrato ha sido probablemente la barrera primaria para narcotizar la entrega en la piel humana durante muchos años, y el factor de limitación de entrega transdérmica del fármaco se ha mirado generalmente como la velocidad de difusión a través de esta estructura. La función de la barrera de la cornea del estrato es probablemente dependiente sobre la presencia de lípidos extracelulares dentro del espacio paracelular. Gránulos laminares, vesículas con lípidos, fusible en la membrana de plasma, dando por resultado la protuberancia de los lípidos en el espacio extracelular. Los lípidos covalente están limitados a la superficie externa de las membranas celulares, dando por resultado la creación de un sobre del lípido que haga que la cornea del estrato relativamente impermeable. La presencia de grandes cantidades de lípido extracelular significa que los fármacos lipofílicas pueden difundir bajo una trayectoria lipofílica continua con la cornea del estrato más fácilmente que los fármacos hidrofílicas.

El quitosano puede aumentar la permeabilidad de la cornea del estrato posiblemente en la obstrucción. En segundo lugar, el uso del quitosano puede dar lugar a la interrupción de las ensambladuras apretadas inmediatamente debajo de la cornea del estrato, permitiendo la impregnación del fármaco a través en las capas subyacentes de la epidermis. El fármaco entonces difundiría bajo su gradiente de concentración en los tejidos subyacentes. La permeabilidad del corneum del estrato y la presencia de quitosano interrumpen las ensambladuras apretadas subyacentes, así aumentando la impregnación del fármaco a través de ambas barreras

simultáneamente. Este modelo nuevo puede proporcionar una nueva dirección para investigar los sistemas de entrega transdérmica del quitosano-mediados futuro.

2.4. Implantes

En diferentes ensayos realizados *in vitro* se ha demostrado una buena histocompatibilidad de este material, ya que el quitosano permite el crecimiento y proliferación de células vasculares, neuronales, epiteliales, fibroblastos, osteoblastos y condrocitos. Esta es una característica fuertemente dependiente de la forma física empleada y de las características físico-químicas del quitosano. Por ello se ha considerado un componente temporal muy prometedor en ingeniería de tejidos. En general, los materiales derivados de quitosano provocan una reacción de cuerpo extraño mínima. La respuesta habitual es la formación de tejido granular con una angiogénesis acelerada. En experimentos *in vivo* realizados los implantes de quitosano se integran en el tejido receptor y los resultados obtenidos indican un alto grado de biocompatibilidad y aceptación tisular para los diferentes modelos de aplicación.

Las características del quitosano permiten no solo la implantación de diferentes estructuras de quitosano, sino también la formación de copolímeros y complejos polielectrolitos. En este sentido, se han estudiado tanto estructuras tridimensionales formadas por quitosano con otros materiales como recubrimientos de quitosano sobre materiales implantables. Estas aproximaciones se realizan con el objetivo de complementar las características favorables de cada uno de los componentes.

Se espera que los dispositivos implantables sean inteligentes, no tóxicos, no trombogénicos, no carcinogénicos, y fácilmente implantable con memoria, estabilidad del fármaco, biodegradabilidad, y esterilizabilidad adecuados. La tendencia actual de usar materiales naturales como dispositivos implantables es justificada por dos razones importantes: (1) los materiales naturales han demostrado mejor la cicatrización a una velocidad más rápida y exhiban mayor compatibilidad con los humanos y (2) para los propósitos de la ingeniería del tejido donde las células se siembran sobre los implantes del biomaterial. La quitina y el quitosano se han

utilizado en usos ortopédicos y periodontales. El quitosano y el quitosano hidroxipropil presentaron la implantación subcutánea *in vitro* y de siguiente enzimática de la degradación en ratas. Una combinación de estas dos formulaciones fue estudiada como implantes parecidos a la película que contenían el uracilo que demostró el lanzamiento continuo del fármaco en ratas. El quitosano era implantes tan locales también probados bajo la forma de microesferas y fibras como los depósitos continuos del lanzamiento para los factores de crecimiento endoteliales. Los factores de crecimiento endoteliales de la célula tienen un período relativamente corto. Este factor angiogénico se debe por lo tanto administrar con frecuencia para alcanzar una concentración eficaz. Las matrices del fármaco-cargada implantadas subcutáneamente en ratas demostraron un efecto violento; sin embargo, el lanzamiento continuó por más de 3 semanas. El *N*-Succinil-quitosano-mitomycin C como implante para el lanzamiento controlado del fármaco, y su actividad anti-tumores se evaluaron.

Los implantes continuos del lanzamiento de los extractos de hierba usando una matriz de quitosano-gelatina fueron desarrollados. Los estudios de la degradación *in vitro* e *in vivo* usando lisozimas y ratas femeninas de Wistar fueron realizados, respectivamente. No se observó ningún efecto secundario sobre los implantes *in vivo*, sugiriendo su uso como aparatos médicos. La biodegradabilidad de estos implantes es otra ventaja, pues no hay retiro quirúrgico de los implantes agotados necesario.

Los implantes de quitosano en forma de microesferas con tamaño partícula pequeña, cristalinidad baja, y buena esfericidad fueron preparados por un método de deshidratación por aspersion seguido por la reticulación con el genipin; las microesferas reticuladas aldehído glutárico fueron utilizadas como controles. El estudio histológico del genipin reticuló las microesferas del quitosano inyectadas en el músculo esquelético de una rata que el modelo demostró una reacción menos inflamatoria que sus contrapartes reticuladas aldehído glutárico. Por una parte, los estudios de la degradación sugieren que el aldehído glutárico reticulara las partículas comenzadas para degradar por 12 semanas, mientras que las partículas reticuladas genipin estaban intactas hasta 20 semanas; esto sugiere que estos implantes sean convenientes para los usos de largo plazo.

Recientemente, el quitosano y los implantes del hialuronato del sodio para el lanzamiento controlado de la insulina fueron estudiados. Las condiciones óptimas para la formación compleja del polyion entre el quitosano y el hialuronato fueron investigadas y encontraron para influenciar el lanzamiento de la insulina; sin embargo, la compresión ejercida para fabricar el implante no tenía ningun papel a jugar en la cinética del lanzamiento.

2.5. Otras rutas

Existen otras rutas de administración de fármacos como la pulmonar, ocular, rectal, cerebral, etc. En principio, sus mecanismos de liberación son similares a los de otras rutas, y se basan en disolución y difusión de los fármacos.

Sin embargo, deben tenerse en cuenta algunos aspectos fisiológicos y anatómicos, como el pH, el volumen de fluido, presencia de enzimas, propiedades adhesivas y la velocidad del flujo sanguíneo en la zona de administración.

Biomedicina: membrana de hemodiálisis, suturas biodegradables, sustituyentes artificiales de la piel, agente cicatrizante en quemaduras, sistemas liberadores de fármacos, liberación de insulina, transporte de agentes anticancerígenos, tratamiento de tumores (leucemia), control del virus del SIDA, etc.³

Con los metodos tradicionales de liberacion de medicamentos se obtienen controles muy pobres sobre los niveles de farmaco optimos terapeuticos que demandan los tratamientos. Estas imprecisiones provocan que el medicamento, que en principio puede ser efectivo para tratar la enfermedad, no se administre ni en la cantidad ni el tiempo ni el lugar esperado para que el tratamiento sea eficaz. De otro lado, el avance creciente en los ultimos años sobre hidrogeles con facultades de liberadores trae nuevas alternativas para que un control preciso pueda ser aplicado en la administracion de medicamentos.¹²

El quitosano es un polímero biocompatible, biodegradable, no-tóxico y mucoadhesivo, lo que la hace atractiva para aplicaciones en medicina y farmacia. Es degradada por la lizosima y la quitosanasas. La primera está presente en los mamíferos, y la segunda se encuentra en los insectos y plantas. La lipasa, una enzima presente en la saliva y los fluidos gástrico y pancreático humanos, también degrada la quitosana. Los productos de la degradación enzimática de la quitosana no son tóxicos. El quitosano es un buen hemostático, pero sus derivados sulfatados exhiben actividad anticoagulante. Se sabe que el quitosano es hipocolesterolémica e hipolipidémica, posee actividad antimicrobiana, antiviral y antitumoral. La actividad inmunoadyuvante del quitosano ha sido también reconocida. Todas estas interesantes características conducen al desarrollo de numerosas aplicaciones del quitosano y sus derivados en biomedicina, tales como hilos de sutura, esponjas y vendas biodegradables, matrices (en microesferas, microcápsulas, membranas y tabletas comprimidas) para dosificación de fármacos, en ortopedia y en estomatología, entre otros.²

El quitosano presenta actividad cicatrizante, y se ha sugerido que el mecanismo por el cual el ejerce esta acción es mediante la activación de neutrofilos y macrófagos, la migración de polimorfo nuclear y células mononucleares, acelerando la regeneración de tejido conectivo y angiogénesis. Es posible que las moléculas positivamente cargadas de quitosano adsorban algunas sustancias implicadas en la proliferación de célula y la migración, como factores de crecimiento y citocinas, del plasma en la sangre o exudado en la herida y que las sustancias adsorbidas estimulan la proliferación de célula y la migración.⁵

Hoy en día se sabe que el quitosano han sido usados desde la antigüedad para acelerar el sanamiento de heridas. Por ejemplo, los antepasados de los coreanos usaban el quitosano en el tratamiento de abrasiones (obteniéndola a partir de las plumas del calamar) y los antepasados de los mexicanos aplicaban quitosano para la aceleración de la cicatrización de heridas (obteniéndolo de las paredes celulares de algunos hongos). En la actualidad, entre los usos médicos más sencillos de estos materiales podemos mencionar: Producción de suturas quirúrgicas a partir de quitosano, producción de gasas y vendajes tratados con quitosano y cremas

bactericidas para el tratamiento de quemaduras.¹

El quitosano y sus derivados constituyen unos polímeros frecuentemente utilizados en Tecnología Farmacéutica bien como promotores de la absorción de fármacos a través de diversas mucosas como la nasal, pulmonar y también como vehículos no virales para la liberación de material genético y vacunas.

El quitosano se ha revelado como un excelente vehículo para la administración de macromoléculas a través de mucosas, particularmente la oral y nasal. Ello se debe no solo a su propiedad promotora de la absorción sino también a sus propiedades bioadhesivas. En particular destacan los trabajos realizados para la administración de vacunas genéticas por vía nasal ya que no solo se obtiene una respuesta humoral y celular sino también una inmunización a nivel de la mucosa en la que ésta constituye la puerta de entrada de patógenos.

El quitosano permite una liberación controlada por lo que es presumible mantener una duradera expresión de la proteína. Por otra parte, los derivados del quitosano también se presentan como vehículos adecuados para la administración de vacunas genéticas vía mucosas si bien es necesario establecer en cada caso cuando se inicia una inmunidad humoral o celular y que citoquinas están implicadas en una determinada vacuna.

La administración de macromoléculas por vía nasal también es objeto de interés desde hace algunos años lo que ha llevado a que formulaciones conteniendo macromoléculas como la insulina, hormona de crecimiento, leuprolide, paratohormona se encuentren en distintas fases de investigación clínica. Recientemente se ha propuesto un método para la preparación de nanocápsulas oleosas recubiertas con quitosano como vehículo para estabilizar macromoléculas y favorecer la absorción nasal.

Entre los diversos nanosistemas estudiados destacan aquellos en los que interviene el quitosano o éste asociado al glucomanano el cual aumenta la estabilidad de las nanopartículas en los fluidos gastrointestinales y facilita su interacción con los receptores de manosa existentes en el epitelio intestinal. Los nanosistemas a base quitosano o sus derivados permiten incrementar la absorción oral de péptidos por un mecanismo de bioadhesión, por la modificación de las uniones tight de las células epiteliales del intestino y por una protección frente a la degradación enzimática.⁷

CAPITULO III
CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Por lo tanto se puede concluir que:

El uso del quitosano representa un camino para la utilización de desechos industriales.

Posee una gran versatilidad debido a sus características químicas y físicas que le permite ser transformado en membranas, fibras, películas, micro o nanopartículas e hidrogeles también como soportes, lo que permite su aplicación dentro de los campos de liberación de fármacos, debido tanto a sus propiedades mecánicas como a su baja tasa de biodegradación.

La liberación del fármaco es asunto de interés principalmente de las modificaciones químicas, de la biodegradación, de efectos sobre varios tejidos, de la distribución a los varios órganos del cuerpo, de la mucoadhesión, de la asociación del quitosano con los compuestos inorgánicos, y de transformaciones tecnológicas avanzadas.

Las consideraciones dominantes que justifican este interés son que el quitosano son biocompatibles y no sacan reacciones adversas cuando entran en contacto con las células humanas. El quitosano se puede degradar por las enzimas ubicuas en el cuerpo humano.

Los sistemas de liberación de fármacos están formados por un principio activo y un sistema transportador que puede dirigir la liberación del fármaco al sitio adecuado de manera específica y en la cantidad apropiada. Las características que

cumplen estos vehículos son la baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte y la liberación del fármaco y vida media larga.

Existen varias formas de la administración sistémica de medicamentos a través de las membranas nasales (ruta nasal), de las membranas mucosas de la boca (ruta oral), del ojo (ruta oftálmica), de la piel (ruta transdermal), entre otras.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Cristóbal Lárez Velásquez. 2006. "Quitina y quitosano: materiales del pasado para el futuro y el presente". *Avances en química* 1(2): 15-21.
2. Carlos Andrés Peniche Covas. 2006. "Estudios sobre Quitina y Quitosano". *Universidad La Habana*. Cuba, 2-95.
3. Cristóbal Lárez Velásquez. 2003. "Algunos usos del quitosano en sistemas no acuosos". *Revista Iberoamericana de Polímero*. Vol 4(2): 1-19.
4. M. N. V. Ravi Kumar. 2004. "Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives". *Chem. Rev.* 104, 6017-6084.
5. Teonila García Zapata. "Industrialización de los crustáceos para la obtención de Quitosano en ungüento". 2008. *Revista de la Facultad de Ingeniería Industrial*. UNMSM. Vol. 11(2): 24-32
6. Virginia Sáez. 2003. "Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones Biomédicas". *Revista Iberoamericana de Polímero*. Vol 4(2): 1-12.
7. Jose Luis Vila Jato. 2006. "Nanotecnología Farmacéutica: Una galénica emergente". *Instituto de España Real Academia Nacional de Farmacia*. 45-56.
8. Sunil A. Agnihotri. 2004. "Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery". *Journal of Controlled Release*. 100: 5 –28.
9. Andrés Sánchez. 2007. "Síntesis y caracterización de hidrogeles de quitosano obtenido a partir del camarón langostino con potenciales aplicaciones biomédicas". *Revista Iberoamericana de Polímero*. Vol 8(4): 1-27.
10. Ander Abarrategui López. 2008. "Estudio del quitosano como biomaterial portador de rhBMP-2: Caracterización y aplicabilidad en regeneración de tejido óseo". *Universidad Complutense de Madrid-Facultad Biológicas*. 97-143.
11. José Manuel González. 2006. "nanomedicina". *El Círculo de Innovación en Biotecnología (CIBT)*. 1-123.
12. Alejandro Arredondo Penaranda. 2009. "Hydrogels potenciales biomaterials for controlled drug delivery". *Revista Ingeniería Biomedica*. Vol 3(5): 83-94.