



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: SISTEMAS NANOPARTICULADOS
BASADOS EN QUITOSANO EN BIOMEDICINA**

Autor: Raúl Mencía Sequera

Fecha: Julio 2020

Tutor: Inmaculada Aranaz Corral

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	9
MÉTODOS.....	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
CONCLUSIÓN	19
BIBLIOGRAFÍA	20

I. RESUMEN/ABSTRACT

El quitosano es un compuesto biocompatible, biodegradable y no presenta toxicidad, por lo que es de elección en biomedicina frente a otros polímeros catiónicos como polilisina o poliarginina. Es un excelente formador de películas, microesferas y nanopartículas. Además, sus grupos -OH y -NH₂ libres susceptibles a modificaciones químicas, lo hacen muy versátil, así como un muy buen candidato para aplicaciones cosméticas, alimentarias y farmacéuticas. Nos centraremos en la aplicación farmacéutica, puesto que el quitosano presenta múltiples propiedades biológicas, entre las que destacan la mucoadhesión y la promoción de la absorción, de forma que el fármaco de interés atraviesa membranas mucosas más fácilmente. Esta capacidad hace que usar quitosano para la formulación de nanopartículas que encapsulen fármacos sea muy interesante para la distribución de medicamentos y para la reducción de su toxicidad o degradación.

En el presente trabajo de fin de grado se ha llevado a cabo una revisión de la administración de nanopartículas de quitosano a través de las diferentes vías de administración no invasivas de interés (oral, nasal, pulmonar...). Para la síntesis de estas estructuras poliméricas existen dos grandes aproximaciones: la introducción de injertos hidrófobos que alteren el balance hidrofílico-lipofílico y la formación de complejos de polielectrolitos gracias a la unión del quitosano (policación) con distintos polianiones. Para finalizar, en el trabajo se abordarán las limitaciones en el uso de este material, así como la situación actual en cuanto a comercialización del producto y ensayos clínicos llevados a cabo.

Chitosan is a biocompatible, biodegradable and non-toxic compound, more suitable in biomedicine than other cationic polymers such as polylysine or polyarginine. It is an excellent biofilms, microspheres and nanoparticles former. In addition, its -OH and -NH₂ free groups can be modified, which makes chitosan a good candidate for cosmetic, food industry and pharmaceutical applications. This paper reviews mainly its applications in pharmacy since multiple biological properties that can be useful in drug administration are found in chitosan, like mucoadhesion and permeation enhancing effect. This means that when using chitosan to form nanoparticles in drug delivery, distribution improves while toxicity and degradation are significantly lower.

Chitosan nanoparticles are very useful in non-invasive administration routes (e.g., oral, nasal, pulmonary, ocular). Regarding to the synthesis, there are two main approaches: self-assembly by introduction of hydrophobic moieties by grafting in order to modify hydrophobic-hydrophilic balance, and also the formation of polyelectrolyte complexes with polyanions. To

conclude, chitosan limitations as well as its current situation and clinical trials taking place recently will be taken into consideration.

II. INTRODUCCIÓN

El quitosano es un polisacárido lineal formado por glucosamina y N-acetilglucosamina unidas por enlace $\beta(1\rightarrow4)$ glucosídico. Se obtiene por desacetilación parcial de la quitina, un polisacárido de origen natural compuesto, básicamente, por repeticiones de N-acetilglucosamina (Fig. 1). De esta forma, la quitina tiene una alta proporción de residuos acetilados, por lo que será insoluble en medios acuosos ácidos. Por otro lado, el quitosano, al tener menor cantidad de N-acetilglucosamina, dispone de más grupos amino primarios libres con capacidad de protonarse en medios ácidos, siendo el quitosano soluble en estos medios (criterio simple para su diferenciación con quitina).^[1] El grado de acetilación, por tanto, será fundamental para establecer la solubilidad del compuesto, así como el patrón de la acetilación (distribución de los residuos de glucosamina y N-acetilglucosamina a lo largo de la cadena) y el peso molecular. El grado de desacetilación (DD o “deacetylation degree”) en el quitosano es de, al menos, el 50%. Este valor puede calcularse mediante diferencia con el grado de acetilación o DA:

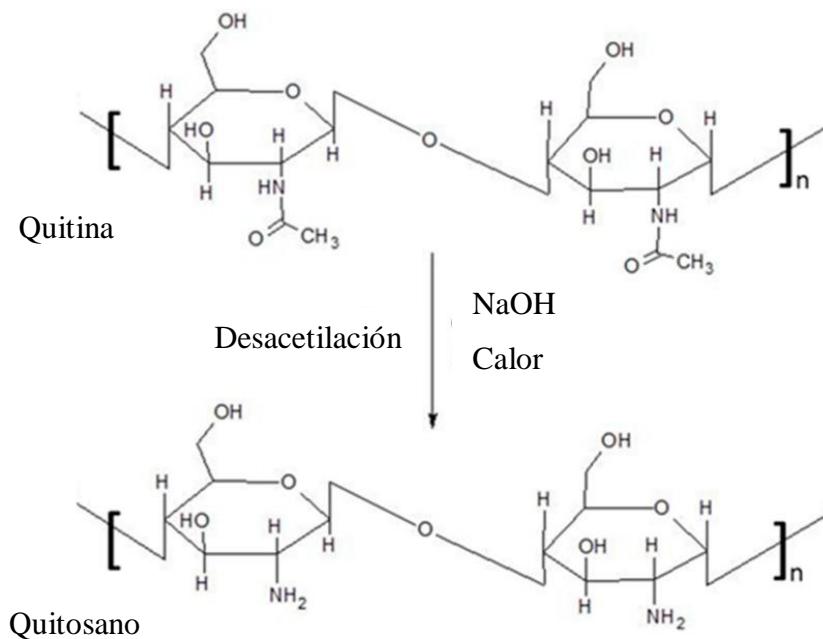
$$DD = 100 - DA.^{(3)}$$


Figura 1. Desacetilación de quitina a quitosano. Tomada de la referencia Mohammed, Munawar A et al. "An Overview of Chitosan Nanoparticles and Its Application in Non-Parenteral Drug Delivery." *Pharmaceutics* vol. 9,4 53. 20 Nov. 2017, doi:10.3390/pharmaceutics9040053

La quitina es el segundo polisacárido natural más abundante, después de la celulosa, y se localiza en muchos invertebrados como crustáceos (exoesqueleto) o insectos (cutícula), así como en la pared celular de los hongos, mientras que el quitosano solo se encuentra de forma natural en algunos hongos de la familia *Mucoraceae*. Mediante un método de extracción químico con tratamiento ácido seguido de una extracción alcalina, el carbonato cálcico y las proteínas presentes en la quitina se disuelven. Más adelante, se realiza un proceso de despigmentación para obtener un producto incoloro. Finalmente, el quitosano se obtiene por hidrólisis alcalina de los grupos acetamida de la quitina.⁽¹⁾

La mayoría de las propiedades biológicas del quitosano son debidas a su carácter catiónico, por lo que están directamente relacionadas con el grado de desacetilación, aunque también influyen otros factores como el peso molecular. Entre estas propiedades biológicas nos cabe destacar:^(1,2)

- **Biodegradabilidad**

La quitina y el quitosano pueden ser degradados por diferentes proteasas como lisozimas o pepsinas dando lugar a oligosacáridos no tóxicos. La cinética de degradación está inversamente relacionada con el grado de desacetilación (DD), es decir, cuando esta desacetilación es mayor, la velocidad con la que se degrada el polímero será más baja. También se relaciona la velocidad de degradación con el patrón de distribución de los grupos acetilo a lo largo de la cadena polimérica. Por otro lado, el peso molecular (Mw: "molecular weight") también juega un papel clave en esta degradación.

- **Biocompatibilidad**

Tanto la quitina como el quitosano se ven afectados por las enzimas intestinales, pero no son absorbidos cuando son administrados por vía oral. La LD₅₀ del quitosano es de 16g/kg, muy parecida a la de otras sustancias como la sal o la glucosa.

La toxicidad dependerá del grado de desacetilación y no de la masa molecular. Se ha visto que las moléculas de quitosano con un grado de desacetilación mayor de 35% tienen menor toxicidad. También directamente relacionado con el grado de desacetilación de la muestra está la citocompatibilidad: cuando la carga positiva de la molécula aumenta debido a los grupos

amino libres, también lo hace la interacción con las células, dependiendo en gran medida del tipo celular. Es muy favorable la interacción con fibroblastos porque muestran una clara carga negativa en superficie.

- **Hemostasia**

El quitosano presenta actividad anticoagulante *in vitro* relacionado, aparentemente, con la carga positiva que presenta, ya que los glóbulos rojos están cargados negativamente en su superficie.

- **Analgesia**

El principal efecto analgésico que presenta el quitosano es debido a la captación de protones liberados en un área de inflamación. Los grupos amino primarios se pueden protonar reduciendo el pH, principal causa del efecto analgésico. Se ha concluido que este efecto es consecuencia de la captación de bradicinina, una de las principales sustancias relacionadas con el dolor.

- **Mucoadhesión**

El mucus se compone de una glicoproteína llamada mucina, cargada negativamente debido a que contiene residuos de ácido siálico. Cuando el quitosano se protona en un ambiente ácido, como el del estómago, por ejemplo, puede entrar en contacto con la mucina (Fig. 2). Por tanto, el grado de desacetilación es muy relevante: a mayor desacetilación, más grupos aminos disponibles para ser protonados y poder interactuar con la mucina. Además, se ha comprobado que la penetración en la mucina o mucoadhesión aumenta con la masa molecular del quitosano.

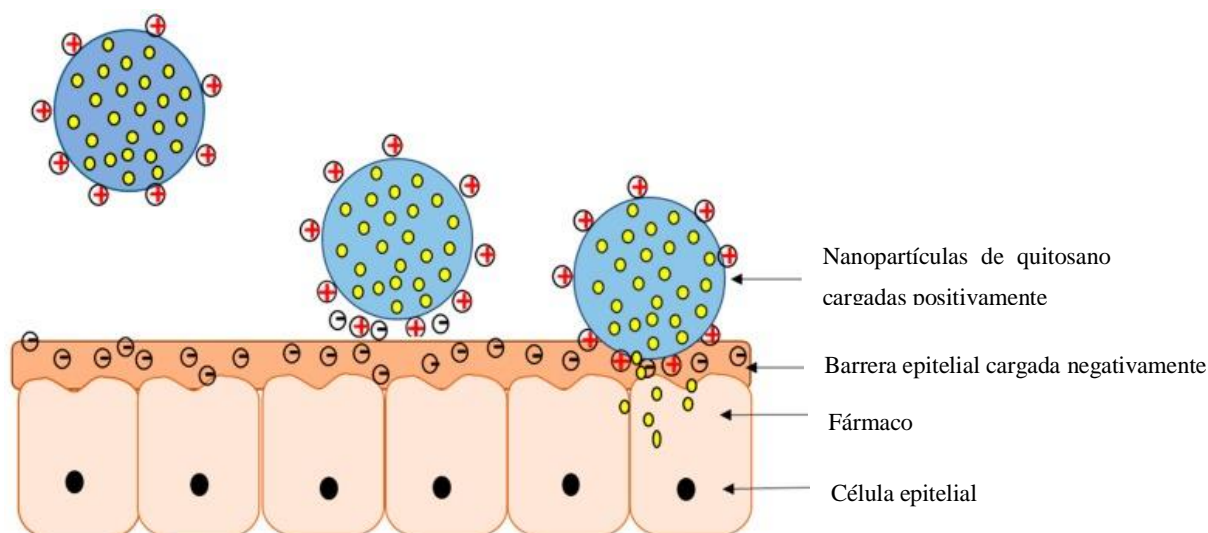


Figura 2. Interacción de nanopartículas de quitosano con la barrera epitelial. Tomado de la referencia Mohammed, Munawar A et al. "An Overview of Chitosan Nanoparticles and Its Application in Non-Parenteral Drug Delivery." *Pharmaceutics* vol. 9,4 53. 20 Nov. 2017, doi:10.3390/pharmaceutics9040053

- **Promotor de absorción**

Se ha visto que el quitosano favorece la absorción porque abre las uniones estrechas celulares de las membranas epiteliales por interacción con estas (Fig. 3).

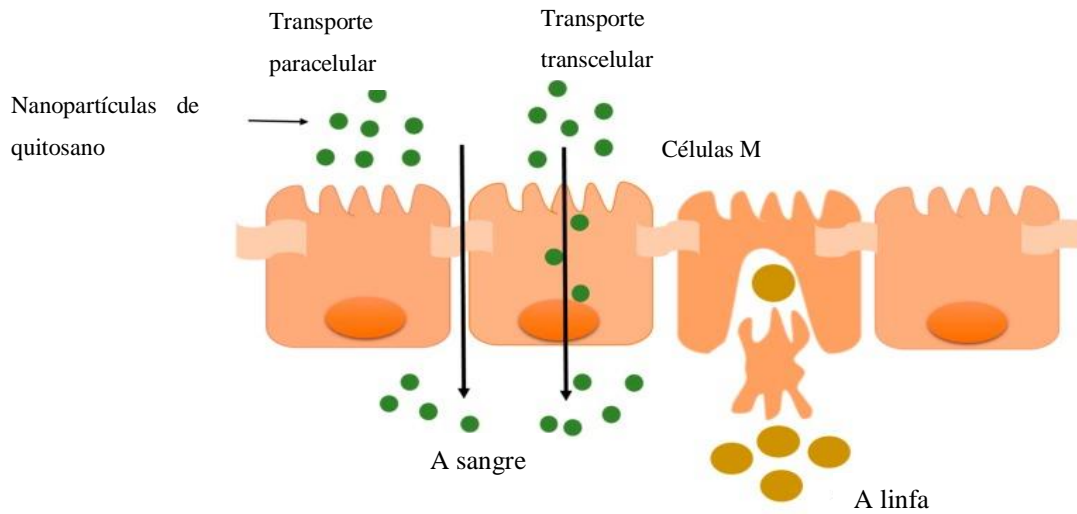


Figura 3. Mecanismo de transporte paracelular y transcelular de nanopartículas de quitosano a través de un epitelio. Tomado de la referencia Mohammed, Munawar A et al. “An Overview of Chitosan Nanoparticles and Its Application in Non-Parenteral Drug Delivery.” *Pharmaceutics* vol. 9,4 53. 20 Nov. 2017, doi:10.3390/pharmaceutics9040053

- **Anticolesterolemia**

La presencia de grupos amino capaces de protonarse hacen posible la interacción con aniones como los ácidos grasos o los ácidos biliares. De esta manera, se pueden formar sales que permitan el atrapamiento de colesterol, entre otras moléculas lipídicas, por medio de interacciones hidrofóbicas.

- **Antimicrobiano**

Se han estudiado diferentes mecanismos en relación a la capacidad antimicrobiana del quitosano. Por un lado, la interacción del mismo con determinadas membranas celulares cargadas negativamente hace que se forme una capa impermeable alrededor que impide el transporte de solutos. El lugar de acción de este mecanismo sería la membrana externa de las bacterias gram negativas.

El siguiente mecanismo hace referencia a la entrada del quitosano en la bacteria, concretamente en el núcleo, donde inhibiría la síntesis protéica. En este proceso es clave el peso molecular, solo podrán acceder quitosanos de bajo peso, concretamente de 5 a 8 kDa.

Otros autores proponen que la actividad antimicrobiana procede del poder quelante del quitosano al captar metales o nutrientes traza que necesitan determinados microorganismos para subsistir.

La siguiente tabla (Tabla 1) muestra la relación entre las propiedades biológicas del quitosano y sus características:⁽¹⁾

Tabla 1. Resumen de la relación entre propiedad biológica y característica del quitosano.

Propiedad	Característica
Biodegradabilidad	DD, PM, distribución de grupos acetilo
Biocompatibilidad	DD
Hemostasia	DD, PM
Analgesia	DD
Mucoadhesión	DD, PM
Promotor absorción	DD
Anticolesterolemia	DD, PM, viscosidad
Antimicrobiano	PM
Antioxidante	DD, PM

La modificación de la estructura del quitosano es clave para alterar determinadas propiedades de este como pueden ser la solubilidad o la mucoadhesión. Las modificaciones podrán ser físicas o químicas.

- Modificaciones físicas: el mezclado físico es la técnica más sencilla y económica. Por ejemplo, algunos de los polímeros hidrofílicos que pueden ser mezclados con quitosano para la administración oral de fármacos son el PVA (alcohol polivinílico) o el PVP (polivinilpirrolidona o povidona).^[2]
- Modificaciones químicas: en las modificaciones químicas se lleva a cabo la alteración de grupos funcionales. Los grupos amino primarios constituyen un sitio activo para modificación química, puesto que pueden reaccionar con sulfatos o fosfatos para aumentar la estabilidad y la eficiencia de encapsulación de determinado fármaco. Por ejemplo, para mejorar la solubilidad del quitosano en el medio intestinal (no ácido) se ha sintetizado el TMC, un derivado de quitosano trimetilado en los grupos amino.⁽²⁾

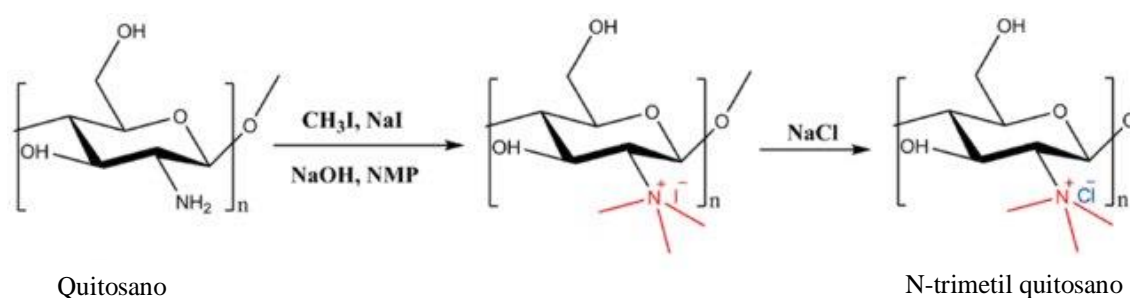


Figura 4. Síntesis de TMC a partir de quitosano. Tomado de la referencia Jiaojiao Xu, Behiua Xu et al. "Preparation and Evaluation of Vancomycin-Loaded N-trimethyl Chitosan Nanoparticles".

III. OBJETIVOS

Los objetivos de este Trabajo de Fin de grado son:

- Aportar una visión general en el conocimiento del quitosano y sus derivados, así como en sus principales propiedades y aplicaciones en biomedicina, que son múltiples, pero siempre destacando el transporte de fármacos, puesto que nos encontramos en el grado en Farmacia.
- Explicar, a grandes rasgos, los principales métodos de síntesis de nanopartículas de quitosano, así como los procesos de liberación de fármacos desde dichas nanopartículas y las vías de administración más utilizadas para formulaciones con este polímero. Se intentará además que todos estos puntos se encuentren bien ilustrados con ejemplos encontrados la literatura científica.
- Abordar el panorama actual de la investigación alrededor de este compuesto tan prometedor y, por otro lado, indicar sus limitaciones.

IV. MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha hecho una revisión bibliográfica exhaustiva en distintas bases científicas de datos como PubMed o Google Scholar y se han consultados los textos al completo disponibles en la biblioteca UCM. Con objetivo de llevar a cabo tal búsqueda bibliográfica se han utilizado como palabras claves las siguientes: "chitosan", "nanoparticle", "drug delivery", "mucoadhesion". Además, las búsquedas se han filtrado por año, de manera que el trabajo de ha centrado en artículos desde el año 2000 en adelante.

Además, se han consultado otros sitios web de apoyo como el de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el de la "Food and Drug Administration" americana (FDA), el de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) o la web clinicaltrials.gov.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido a las propiedades biológicas que presenta el quitosano, así como a la posibilidad de realizar diferentes modificaciones para obtener múltiples derivados, el quitosano se ha convertido en un polímero polivalente con aplicaciones biomédicas diversas, entre las que destacaremos el transporte de fármacos:

- **Tratamiento de heridas**

Algunos autores sostienen que las propiedades en la curación de heridas, como las quemaduras, se deben a la estimulación en la producción de fibroblastos. Sin embargo, estos productos basados en quitosano con expectativas de generar una piel artificial están todavía en fases tempranas de desarrollo.^(1,7)

- **Transporte de genes**

Gracias a su carga positiva, el quitosano tiene la posibilidad de interactuar con otras moléculas negativas, como el ADN. Por este motivo, se ha empleado como vector no viral en el transporte de genes. Presenta diversas ventajas frente a los vectores virales, puesto que al usar el quitosano no se produce recombinación endógena, ni tampoco efectos oncogénicos o reacciones inmunes no deseadas que a veces suceden con los otros vectores. Además, el proceso es considerablemente más barato y se han visto elevadas eficiencias de transfección al usar moléculas de quitosano de alrededor de 10kDa.⁽¹⁾

- **Transporte de fármacos mediante nanopartículas**

En el desarrollo de formulaciones farmacéuticas novedosas, se está intentando dejar a un lado la vía parenteral para centrarse en vías de administración alternativas y así evitar los efectos negativos propios de la inyección. Dentro de estas vías no invasivas nos encontramos con la nasal, pulmonar, oral o vaginal. Dentro de los sistemas particulados, las nanopartículas tienen un futuro prometedor en el transporte de fármacos en vías no parenterales. Debido a la facilidad de formación de nanopartículas con CHT el quitosano es un polímero con gran potencial en este campo.⁽⁶⁾

Existen diferentes métodos en cuanto a síntesis de nanopartículas de quitosano, entre los que destaca el **autoensamblaje** (Fig. 5), que consiste en la asociación del quitosano con otras moléculas de modo que se forma una red tridimensional. Las interacciones intermoleculares podrán ser de enlaces de hidrógeno, fuerzas van der Waals, interacciones iónicas o hidrofóbicas. El propio autoensamblaje puede ser desencadenado por la introducción de un resto hidrofóbico

con la carga del polielectrolito en exceso, mientras que si polianión y policación están en la misma proporción, se forman partículas sin carga que forman agregados no útiles (Fig. 6).⁽³⁾

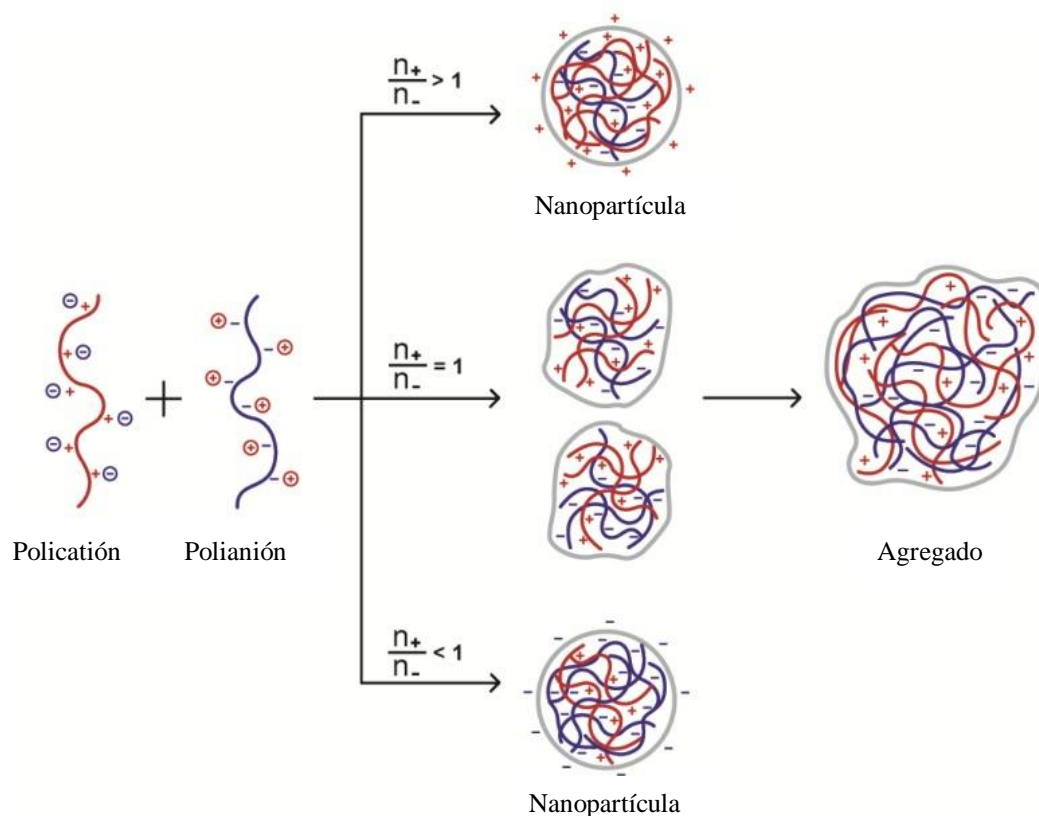


Figura 6. Efecto de la carga de los polielectrolitos en los complejos finales formados. Tomado de la referencia Quiñones, J. P., Peniche, H., & Peniche, C. (2018). Chitosan Based Self-Assembled Nanoparticles in Drug Delivery. *Polymers*, 10(3), 235. <https://doi.org/10.3390/polym10030235>.

En cuanto a la liberación del fármaco desde las nanopartículas, existen diversos mecanismos que se citan a continuación.^[2] Cabe destacar, que las liberaciones en los sistemas nanoparticulados de quitosano están condicionadas por el pH del medio debido a la influencia que tiene este en la solubilidad del quitosano. Este material es capaz de alterar la liberación del medicamento desde la nanopartícula, lo que le convierte en un candidato ideal para formulaciones con perfil de liberación controlado.

- **Difusión:** el fármaco atraviesa la nanopartícula desde el interior de la matriz polimérica hacia el medio externo. El grosor de la membrana será fundamental para determinar la velocidad de liberación. Normalmente se asocia con procesos de hinchamiento y erosión. La difusión del fármaco vendrá representada por la ley de Fick, donde “F” es el flujo de liberación, “c” la concentración del fármaco y “D” el coeficiente de difusión.

$$F = -D \frac{\partial c}{\partial x}$$

Para que se cumpla esta ley de Fick se asume: durante la liberación del medicamento se mantiene un estado estacionario y que en el medio externo se encuentra en condiciones “sink”.

- **Hinchamiento:** se caracteriza por la captación de agua por parte del polímero estando la liberación del fármaco condicionada por la solubilidad del quitosano en el medio biológico en el que se encuentre. Sin embargo, no siempre tiene por qué producirse la disolución completa del polímero, puesto que puede producirse primero un hinchamiento y luego difusión.
- **Erosión y degradación:** la erosión incluye hinchamiento, difusión y disolución del quitosano, y podrá ser una erosión homogénea o heterogénea. En la homogénea, la erosión se produce a la misma velocidad en toda la matriz polimérica, mientras que en el proceso heterogéneo, la erosión se produce empezando en la superficie hacia el interior. Por otro lado, los procesos de degradación suelen darse debidos a la presencia de determinadas enzimas en el medio.

Como se ha comentado anteriormente, el uso de quitosano en la administración de fármacos se está intentado aplicar fundamentalmente a vías de administración no invasivas que se detallan a continuación:^(2,4,5)

- **Vía oral**

La administración oral es, por norma general, la más aceptada en la población por su facilidad en la toma. Sin embargo, esta vía de administración se enfrenta a varios retos propios de la fisiología humana: el pH altamente ácido del estómago, la presencia de enzimas, o el efecto de primer paso hepático que limitan la absorción del fármaco hacia circulación sistémica y que, por lo tanto, reducen la biodisponibilidad del mismo.

La nanotecnología es capaz de superar con éxito estos retos gracias a que las nanopartículas aumentan la estabilidad del fármaco en el medio gastrointestinal y los hace menos susceptibles a la acción de enzimas. Un ejemplo en el que se está empleando esta tecnología es en la administración oral de insulina, la cual se desnaturaliza fácilmente por esta vía, o diferentes vacunas encapsuladas en quitosano de forma que los antígenos no sean fácilmente degradados en el tracto gastrointestinal. De hecho, se ha podido estudiar cómo las nanopartículas de quitosano y carboximetil quitosano son excelentes transportadores de una vacuna contra *Vibrio anguillarum*, una bacteria patógena de animales marinos que supone grandes pérdidas económicas.

- **Vía nasal**

Esta vía se utiliza para alcanzar el sistema respiratorio, el cerebro o circulación sistémica de forma poco invasiva. Los fármacos hidrófilos, proteínas y péptidos, ácidos nucleicos y polisacáridos presentan dificultades debido a su baja permeabilidad a través del epitelio nasal. Para que dicha permeabilidad sea eficaz, habrá que tener en cuenta el peso molecular, la lipofilia y la carga del fármaco. Es clave que el fármaco vaya incluido en un sistema mucoadhesivo, por lo que el quitosano es un muy buen candidato: es biodegradable, biocompatible, presenta una baja toxicidad y una elevada mucoadhesión. Además, abre las uniones estrechas entre las células del epitelio nasal.

Entre los fármacos empleados por esta vía nos encontramos con la carbamazepina, un medicamento utilizado contra la epilepsia que necesita atravesar la barrera hematoencefálica. Las nanopartículas de carboximetil quitosano son capaces de aumentar su biodisponibilidad y concentración alcanzada en el cerebro a través de la administración nasal. Por otro lado, se ha comprobado que la administración de nanopartículas de quitosano con estradiol, una hormona sexual utilizada en el tratamiento del Alzheimer, alcanza concentraciones en el cerebro mayores en comparación con la vía oral.

- **Vía pulmonar**

Las ventajas de la administración pulmonar son diversas, como evitar el efecto de primer paso hepático, la elevada superficie de absorción, así como la elevada vascularización de la zona, lo que hace que las biodisponibilidades de los fármacos administrados por esta vía sean elevadas. También presenta limitaciones como la barrera mucosa bronquial, y degradación proteolítica o por macrófagos.

Las nanopartículas de quitosano, gracias a su carga superficial positiva, presentan una buena mucoadhesión al epitelio pulmonar, aumentando su absorción, siendo particularmente útiles en infecciones pulmonares: algunos ejemplos de formulaciones de nanopartículas inhaladas con resultados positivos son los polvos secos de rifampicina (fármaco antituberculoso) e itraconazol (fármaco antifúngico).

- **Vía ocular**

La elevada mucoadhesión del quitosano lo hace idóneo para esta vía ya que, de esta forma, se aumenta considerablemente el tiempo de retención del fármaco en la superficie ocular. Además, estas formulaciones diseñadas para que se produzca un fenómeno de gelificación “in situ”, de manera que cuando se aplica en forma líquida en el ojo se va transformando para formar el gel y quedarse así adherido. Dicho proceso hace que se aumente de forma significativa la eficacia de determinados fármacos por esta vía al ser mayor el tiempo de retención de los mismos en el ojo.

Algunos autores reflejan cómo los resultados en experimentación animal han sido muy esperanzadores y concluyentes con algunos principios activos: las nanopartículas de quitosano o derivados no irritan la mucosa ocular, aumentan los tiempos de contacto entre el fármaco y el ojo, y la biodisponibilidad se eleva en el humor acuoso. Por tanto, se ha concluido que este tipo de formulaciones constituyen una potencial alternativa para la administración de fármacos poco solubles.

- **Vía vaginal**

La vía vaginal puede ser muy útil puesto que se pueden buscar, a través de ella, efectos locales o sistémicos, además presenta diversas ventajas como evitar el bajo pH gástrico o el efecto de primer paso hepático.

Gracias a las propiedades mucoadhesivas del quitosano se consigue que la penetración de determinados fármacos en las células, a través de esta vía, se vea aumentada. De hecho, se han preparado nanopartículas que contienen clotrimazol, un antifúngico de los más utilizados por la población femenina contra infecciones fúngicas causadas por hongos como *Candida albicans*. En el estudio se pudo comprobar cómo el quitosano, no solo favoreció el transporte del medicamento, sino que aumentó su poder antifúngico frente a otras formulaciones convencionales.

A continuación, se incluye una tabla resumen (Tabla 2) con algunos ejemplos de fármacos que han sido encapsulados eficazmente en nanopartículas de quitosano, tanto liposolubles como hidrosolubles, lo que muestra su gran versatilidad:

Tabla 2. Ejemplos de fármacos en sistemas nanoparticulados basados en quitosano.

Fármaco	Vía de administración	Resultados
Insulina⁽⁹⁾	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Excelente administración oral “in vivo” y “in vitro”. • “In vitro” a pH 7,4 se produce descarga inicial del 60% en 1 hora seguido de liberación sostenida. • En ratas se ha determinado un incremento de absorción intestinal.
Ciclosporina A	Ocular	<ul style="list-style-type: none"> • Fármaco inmunosupresor de carácter lipófilo, estrecho margen terapéutico y absorción errática e incompleta.⁽¹⁰⁾ • “In vitro” liberación rápida en 1 hora seguido de liberación sostenida durante 24 horas.⁽¹¹⁾ • En conejos se alcanzaron concentraciones terapéuticas en córnea y conjuntiva durante mínimo 48 horas, mientras que en cuerpo ciliar, humor acuoso y sangre el fármaco era indetectable.⁽¹¹⁾
Rifampicina⁽¹²⁾	Pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Antituberculoso en tratamientos de larga duración. Numerosos efectos secundarios. • Formulaciones nanoparticulares de polvo seco para administración pulmonar. • Liberación sostenida del 90% del contenido total en 24 horas y nula toxicidad en las células pulmonares.

Cabe destacar, que el quitosano no es un compuesto que únicamente se encuentre en fase de investigación, existen presentaciones ya aceptadas por organismos como la FDA para su uso como “medical device”, si bien es cierto que no existen fármacos comercializados con quitosano como excipiente principal.⁽¹³⁾ Esto podría explicarse por el hecho de que la aprobación del quitosano como excipiente se produjo en el año 2011, es decir, es de muy reciente incorporación. Dentro de estos “medical devices” encontramos algunos ejemplos:

- “Celox®”: aprobado por la FDA para controlar la hemostasis en situaciones de emergencia para el control de sangrado tópicos severos. Se presenta en forma de gránulos.^(14,16)
- “HemCon®”: este dispositivo se presenta en forma de láminas y es igualmente eficaz en el control de hemorragias. Es el más comúnmente usado en el recubrimiento de heridas, probablemente porque lleva más tiempo en el mercado que el anterior. Al colocarlo, forma una barrera física mucoadhesiva sobre la lesión que permite detener el sangrado y proteger la zona.^(15,16)
- “Chitopack C^P®”: apósito para el tratamiento de heridas a base de quitosano aprobado tan solo, en este caso, en Japón.⁽¹⁷⁾
- “Betalfatrus®”: se trata de una laca ungueal hidrosoluble que ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la psoriasis ungueal. Indicado para uñas con malformaciones, dolor local y fragilidad. Está formado por una combinación de compuestos entre los que destacan el hidroxipropil-quitosano (HPCH) y un aminosacárido procedente de la quitina del cangrejo, que actúan formando una película invisible protectora que permite a otros compuestos activos de la formulación regenerar las uñas.⁽¹⁸⁾

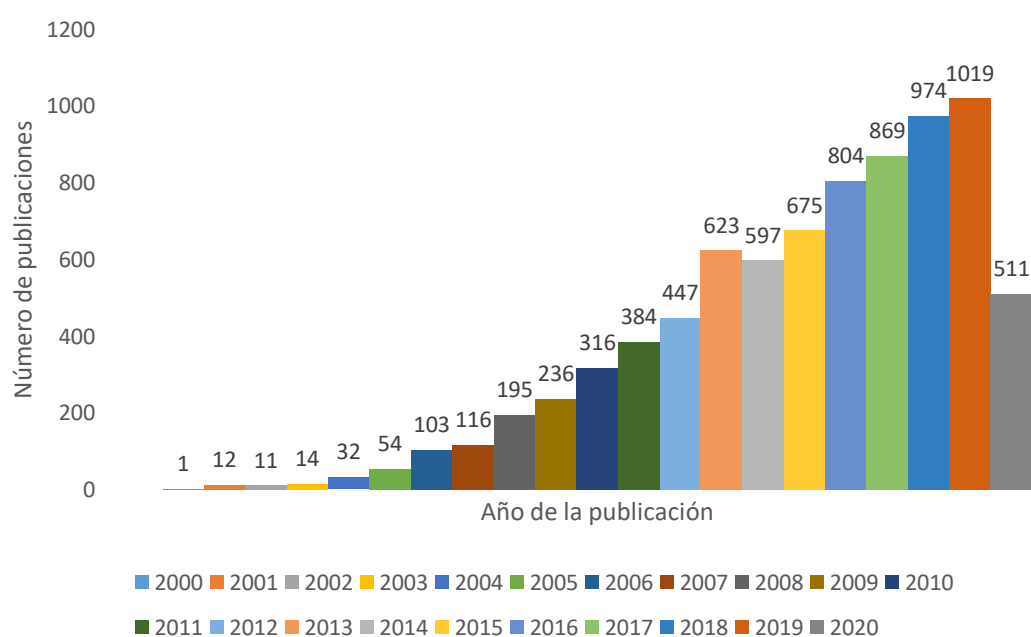
En la actualidad, varios ensayos clínicos para comprobar la efectividad del quitosano están llevándose a cabo en diferentes partes del mundo. A continuación, se presenta una tabla (Tabla 3) con varios ejemplos de estos ensayos clínicos, en la que se puede comprobar la versatilidad de este compuesto:

Tabla 3. Ejemplos de fármacos basados en nanopartículas de quitosano en desarrollo clínico.

Fármaco	Características fármaco	Descripción ensayo
Morfina (Rylomine®)	Es una base débil ionizada a pH fisiológico gracias a sus dos grupos hidroxilo. Es una molécula relativamente hidrofílica. ⁽¹⁹⁾	En fase 2 en la Unión Europea y en fase 3 en EE.UU. ⁽²⁰⁾ Formulación nasal que ha demostrado eficacia y seguridad en dosis de 7,5 y 15 mg. Efectos secundarios sistémicos similares a los que se producen por vía intravenosa y locales leves. En desarrollo para el tratamiento del dolor de moderado a severo. ^(21,22)

Metazolamida ⁽²³⁾	Fármaco lipófilo inhibidor de la anhidrasa carbónica utilizado en el tratamiento del glaucoma.	Se está ensayando la encapsulación en nanopartículas de quitosano para aumentar el tiempo de residencia de la formulación en el ojo y prolongar así el efecto farmacológico.
Quitosano y clorhexidina	El quitosano, como se ha mencionado anteriormente, presenta propiedades antimicrobianas, al igual que ocurre con la clorhexidina.	Comparación de la capacidad antimicrobiana del quitosano frente a la de la clorhexidina para combatir bacterias que causan infección en la pulpa dentaria, como el caso de <i>Enterococcus faecalis</i> o <i>Escherichia coli</i> . ⁽²⁴⁾ Todavía no se han llegado a evidencias claras puesto que el ensayo se encuentra en una fase inicial.

La relevancia que está teniendo el quitosano en estos últimos años es notable, y es que, la popularidad y conocimiento de este polímero están en claro auge. Este hecho se evidencia mediante el siguiente gráfico de la evolución en el número de publicaciones encontradas al realizar una búsqueda con las palabras clave “chitosan” o “chitosan nanoparticles”:



Por último, es necesario mencionar las limitaciones que puede llegar a presentar este polímero natural a la hora de ser trabajar con él:⁽²⁾

- Presenta una mala solubilidad a pH neutro y alcalino.
- Presenta una alta variabilidad en sus propiedades fisicoquímicas, que se reflejan en sus propiedades tecnológicas. Las empresas podrían tener dificultades para proveerse de quitosanos con propiedades reproducibles.
- Si bien es cierto que se ha comprobado que el quitosano no es, en absoluto, un compuesto tóxico, aún se está investigando la toxicidad potencial de algunos de sus derivados.
- Hasta la fecha, no se han reportado casos de toxicidad producidos por quitosano ni efectos secundarios graves en voluntarios sanos, pero falta aún mucho camino por recorrer en cuanto a investigación clínica se refiere, puesto que se trata de una molécula relativamente nueva en la terapéutica.
- Aunque ya hay productos dietéticos y productos de vendaje o tratamiento de heridas y sangrados, como vimos anteriormente, aún no hay ningún medicamento aprobado en el mercado actual.

VI. CONCLUSIÓN

El quitosano es una molécula con un futuro muy prometedor en la terapéutica, teniendo en cuenta todos los factores que hemos visto a lo largo del trabajo: alta eficacia para transportar determinados tipos de fármacos a sitios específicos por numerosas vías diferentes (oral, nasal, pulmonar, vaginal...) y aumentar su absorción o mejorar sus cinéticas de liberación.

Es posible que, una vez exista algún producto de este tipo listo para lanzarse al mercado, la industria se encuentre con problemas a la hora de obtener un proveedor de quitosano con propiedades reproducibles. Esto es debido a que el quitosano es un compuesto de origen natural que presenta una alta variabilidad en cuanto a propiedades fisicoquímicas.

Actualmente, al hacer una búsqueda de ensayos clínicos de quitosano se encuentran alrededor de los 100 estudios, lo que pone de manifiesto que es un compuesto de alto interés científico y, por otro lado, económico, porque es de esperar que vayan saliendo de forma constante este tipo de productos al mercado.⁽²⁴⁾ Sin embargo, el hecho es que la investigación clínica aún se encuentra en un estado inicial y el mercado del medicamento expectante de que llegue por fin algún fármaco basado en nanopartículas de quitosano; el hecho real es que esto aún no se ha producido.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Aranaz I, Mengibar M, Harris R, Panos I, Miralles B, Acosta N, et al. Functional Characterization of Chitin and Chitosan. *Current Chemical Biology* 2009 May 1,;3(2):203-230.
- (2) Mohammed MA, Syeda JTM, Wasan KM, Wasan EK. An Overview of Chitosan Nanoparticles and Its Application in Non-Parenteral Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2017 Nov 20,;9(4):53.
- (3) Quiñones JP, Peniche H, Peniche C. Chitosan Based Self-Assembled Nanoparticles in Drug Delivery. *Polymers* 2018 Feb 26,;10(3):235.
- (4) Ali A, Ahmed S. A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery. *International journal of biological macromolecules* 2017 Dec 14,;109:273.
- (5) Garg U, Chauhan S, Nagaich U, Jain N. Current Advances in Chitosan Nanoparticles Based Drug Delivery and Targeting. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 2019 Jun 1,;9(2):195-204.
- (6) Rampino A, Borgogna M, Blasi P, Bellich B, Cesàro A. Chitosan nanoparticles: Preparation, size evolution and stability. *International Journal of Pharmaceutics* 2013 Oct 15,;455(1-2):219-228.
- (7) Ravi Kumar MNV. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers* 2000;46(1):1-27.
- (8) Stoker DG, Reber KR, Waltzman LS, Ernst C, Hamilton D, Gawarecki D, et al. Analgesic Efficacy and Safety of Morphine-Chitosan Nasal Solution in Patients with Moderate to Severe Pain Following Orthopedic Surgery. *Pain Medicine* 2008 Jan;9(1):3-12.
- (9) Pan Y, Li Y, Zhao H, Zheng J, Xu H, Wei G, et al. Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin in vivo. *International Journal of Pharmaceutics* 2002;249(1):139-147.
- (10) Soy, D., L F, F ABrunet, M., L F, et al. Importancia clínica de los metabolitos de ciclosporina a (CsA) en trasplante de órganos. Determinación analítica por cromatografía líquida de alta eficacia.
- (11) De Campos AM, Sánchez A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A. *International Journal of Pharmaceutics* 2001;224(1):159-168.
- (12) Rawal T, Parmar R, Tyagi RK, Butani S. Rifampicin loaded chitosan nanoparticle dry powder presents an improved therapeutic approach for alveolar tuberculosis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2017 Jun 1,;154:321-330.
- (13) Baldrick P. The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010;56(3):290-299.
- (14) CDRH, 2006. Center for Devices and Radiological Health (CDRH)'s approval of Celox Topical Hemostatic Granules as a medical device (K061079). Available from: (accessed July 2009).

- (15) Kozen BG, Kircher SJ, Henao J, Godinez FS, Johnson AS. An Alternative Hemostatic Dressing: Comparison of CELOX, HemCon, and QuikClot. *Academic Emergency Medicine* 2008 Jan;15(1):74-81.
- (16) Tan Rongwei, Wang Mingbo, She Zhending, inventors. Anonymous Chitosan-based medical dressing. CN101816802A. 2010 Sep 1,.
- (17) Davis SP. Chitosan. Hauppauge: Nova Science Publishers, Incorporated; 2011.
- (18) Collgros Totosaus H, Sánchez-Regaña M. Distrofias ungueales. *Etiología y novedades terapéuticas*. 2011; XXII (3) : 116 – 121.
- (19) Andersen G, Christrup L, Sjøgren P. Relationships Among Morphine Metabolism, Pain and Side Effects During Long-Term Treatment: An Update. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003;25(1):74-91.
- (20) Bellich, B.; D'Agostino, I.; Semeraro, S.; Gamini, A.; Cesàro, A. "The good, the bad and the ugly" of chitosans. *Mar. Drugs* 2016, 14, 99.
- (21) Christensen KS, Cohen AE, Mermelstein FH, Hamilton DA, McNicol E, Babul N, et al. The Analgesic Efficacy and Safety of a Novel Intranasal Morphine Formulation (Morphine plus Chitosan), Immediate Release Oral Morphine, Intravenous Morphine, and Placebo in a Postsurgical Dental Pain Model. *Anesthesia and analgesia* 2008 Dec;107(6):2018-2024.
- (22) Stoker DG, Reber KR, Waltzman LS, Ernst C, Hamilton D, Gawarecki D, et al. Analgesic Efficacy and Safety of Morphine-Chitosan Nasal Solution in Patients with Moderate to Severe Pain Following Orthopedic Surgery. *Pain Medicine* 2008 Jan;9(1):3-12.
- (23) Wang F, Chen L, Zhang D, Jiang S, Shi K, Huang Y, et al. Methazolamide-loaded solid lipid nanoparticles modified with low-molecular weight chitosan for the treatment of glaucoma: vitro and vivo study. *Journal of Drug Targeting* 2014 Nov;22(9):849-858.
- (24) Medical University Of South Carolina, Charleston. *Tenders & Projects Information* 2018 Nov 6,.