

**UNIVERSIDAD DE CONCEPCION
FACULTAD DE FARMACIA**



**EVALUACION DE LA INFLUENCIA DE DERIVADOS DE
QUITOSANO SOBRE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL DE
CAPREOMICINA SULFATO EN MODELOS *in vivo* E *in vitro***

**Pablo Miguel Torres Vergara
Químico Farmacéutico**

Tesis para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas

2009

RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó la influencia de un derivado semisintético del polímero catiónico Quitosano sobre la permeabilidad intestinal del antibiótico polipeptídico Capreomicina sulfato en modelos *in vitro* e *in vivo*. El cloruro de N-trimetilquitosano es obtenido por metilación sucesiva del grupo amino libre con yodometano en medio básico, obteniendo un producto que es soluble en un rango de pH más amplio que el polímero original. Con el fin de aumentar su carácter mucoadhesivo y su acción promotora de la permeación, se utilizó una vía sintética que alquila en forma selectiva la amina y no los hidroxilos del carbono 3 y 6, que producen una disminución en la potencia, llevando a utilizar cantidades mayores que limitan su potencial como excipiente. El derivado no metoxilado de N-trimetilquitosano disminuyó reversiblemente la resistencia eléctrica transepitelial de monocapas celulares CaCo-2 en concentraciones no superiores a 0,003 % p/v, indicando que al no haber impedimento estérico la potencia del polímero es mayor debido a la alta densidad de carga del grupo trimetilo, pero a costa de un intervalo de acción estrecho y alta toxicidad. Los resultados del estudio de permeación *in vitro* realizado en sistemas bicamerales “Transwell®” sugieren que la permeabilidad de Capreomicina sulfato es baja, aunque no se estableció si hay otros mecanismos involucrados, como transportadores de membrana. Al utilizar concentraciones crecientes de cloruro de TMQ en el rango de 0,001 – 0,003 % p/v se apreció un leve aumento en el transporte de Capreomicina pero con alta variabilidad. En ratas Sprague-Dawley hembra, al usar concentraciones de N-trimetilquitosano equivalentes a 0,005 y 0,01 % p/v, hubo un aumento errático de las concentraciones plasmáticas que puede atribuirse a las bajas concentraciones usadas y a una interacción previa del polímero con las mucinas del lumen intestinal.