



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCION  
FACULTAD DE FARMACIA**

**ELABORACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE POLI(ALQUILCIANOACRILATO)  
RECUBIERTAS CON QUITOSANO TIOLADO PARA LA ADMINISTRACIÓN  
ORAL DE LEUCINA-ENCEFALINA**

**Victor Haroldo Campos Requena  
Químico Farmacéutico**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE  
MAGISTER EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

**Profesor Guía: Dr. Carlos von Plessing**

Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia  
Universidad de Concepción

**Profesor Tutor: Prof. Gilles Ponchel**

UMR CNRS 8612, Physico-chimie, Pharmacotechnie, Biopharmacie  
Faculté de Pharmacie, Châtanay-Malabry, Université Paris-Sud XI

**2007**

## RESUMEN

En el presente trabajo se diseñó un sistema transportador para la entrega controlada de Leucina-Encefalina por vía oral, teniendo como base nanopartículas poliméricas de poli(alquilcianoacrilato) cubiertas con Quitosano de diferentes masas moleculares (30.000, 85.000 y 145.000 g·mol<sup>-1</sup>) elaboradas por polimerización aniónica y radical, obteniéndose nanopartículas en el rango nano de entre 28 y 58 nm de diámetro.

Para aumentar la bioadhesión de estas nanopartículas, se elaboraron formulaciones con quitosano tiolado, sintetizado por método de modificación con 2-iminotiolano (reactivo de Traut), cuya evaluación *ex vivo* mostró un aumento de 5 veces en la bioadhesión de las nanopartículas cuando se disminuye la masa molecular del quitosano utilizado ( $P < 0,025$ ); y aumentó en 6 veces cuando se incrementa el porcentaje de quitosano tiolado agregado a las nanopartículas ( $P < 0,01$ ).

Se validó una metodología para encapsular Leucina-Encefalina en estas nanopartículas, y una metodología para determinar de manera directa el porcentaje de encapsulación. Se evaluaron dos formas de encapsulación, alcanzándose entre 25-47% de encapsulación de principio activo, con un porcentaje de recuperación del método por sobre el 94%.

Se evaluó además el perfil de liberación *in vitro* de la Leucina-Encefalina desde las nanopartículas con diferentes formulaciones de quitosano, variando su masa molecular y su porcentaje de quitosano tiolado, obteniéndose controles de liberación de hasta 6 horas. Además se modificó la composición del núcleo polimérico adicionando un segundo polímero, metilmetacrilato, obteniéndose un importante “burst effect” en la liberación del fármaco.