

Universidad de La Habana
Instituto de Farmacia y Alimentos

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL ALMIDÓN OXIDADO PARA SU POSTERIOR EVALUACIÓN COMO AGENTE AGLUTINANTE EN TABLETAS

Milena Díaz Molina¹ e Irma Carreras Collazo²

RESUMEN

Se realizó un estudio sobre la oxidación del almidón de maíz, con el objetivo de caracterizarlo y posteriormente evaluarlo para su posible uso en la industria farmacéutica. Se efectuó un diseño experimental donde se midió la influencia de 3 variables: concentración del agente oxidante (permanganato de potasio en medio ácido), concentración de almidón y tiempo de reacción; las 3 variables resultaron significativas. El almidón oxidado fue caracterizado mediante la determinación del contenido de grupos carbonilos y carboxilos, determinaciones físico-químicas y reológicas. En este sentido, se apreciaron variaciones de sus propiedades en comparación con las del almidón nativo. Estadísticamente, se logró correlacionar el número de grupos carbonilos en el almidón oxidado con la disminución de la viscosidad y de la temperatura de gelatinización, así como con el aumento de la capacidad de hinchamiento.

Descriptor DeCS: ALMIDON/síntesis química; COMPRIMIDOS; EXCIPIENTES FARMACEUTICOS; INDUSTRIA FARMACEUTICA.

El almidón ha ocupado lugares cada vez más importantes en la industria química y farmacéutica. Para estos fines en muchos casos ha sido necesario modificar algunas de sus propiedades por vías químicas, físicas, microbiológicas o por una combinación de ellas, con el objetivo de

superar algunas de las limitaciones que posee. De este modo se obtienen compuestos de mayor utilidad en diferentes campos de la industria química, farmacéutica, alimentaria, entre otras.

En la industria farmacéutica mundial, los almidones modificados han sido

¹ Master en Química Farmacéutica. Aspirante a Investigadora.

² Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

utilizados ampliamente como sustancias auxiliares, agentes aglutinantes, desintegrantes y excipientes.

Con estos antecedentes y por la posibilidad que ofrece la oxidación como modificación química, nos planteamos la tarea de obtener esta modificación de almidón, pues al llevarse a cabo la oxidación en medio ácido, conjuntamente con la oxidación se produce parcialmente la hidrólisis de éste. Esto trae como consecuencia una disminución del peso molecular, con la consecuente disminución de la viscosidad, aumento de la transparencia de los geles, aumento del poder hidrofílico y disminución de la retrogradación. Esta variación de las propiedades, sugiere la posibilidad de la utilización de esta modificación de almidón como agente aglutinante en tabletas.

Así, con el presente trabajo nos trazamos como objetivos:

- Estudiar la influencia de la concentración de almidón, concentración de agente oxidante y el tiempo en la obtención del almidón oxidado mediante un diseño experimental²³.
- Caracterizar desde el punto de vista químico al almidón oxidado mediante la determinación del contenido de grupos carbonilos y carboxilos presentes.
- Realizar la determinación de las propiedades físico-químicas y reológicas del almidón oxidado.

MÉTODOS

La materia prima fundamental empleada en la elaboración del almidón oxidado fue el almidón de maíz, procedencia china, calidad comercial.

Método para la obtención del almidón oxidado. En un beaker de 600 mL

se preparó una suspensión acuosa de almidón nativo al 30-50 % de concentración y se colocó en un baño de agua termostataado modelo MLW, ajustándose la temperatura a 35 °C. Se mantuvo con agitación mecánica constante con agitador modelo RM3T, a una velocidad de 600 r. p.m. En estas condiciones, se añadió ácido sulfúrico al 30 % hasta un pH=1, añadiéndose entonces la cantidad de permanganato de potasio seleccionada (0,05-0,15 %). Transcurrido el tiempo de reacción (1-3 horas) se ajustó el pH con una solución de hidróxido de sodio al 3 % a un valor entre 5 y 6; la suspensión se filtró al vacío, y al sólido recolectado se le añadió 200 mL de solución de metabisulfito de sodio al 5 %, dejándolo en agitación durante 15 min. Se filtró y luego se lavó 3 veces con agua destilada y finalmente la torta húmeda se secó en estufa con circulación de aire a 60 °C.

Diseño experimental. Los experimentos se realizaron aleatoriamente siguiendo las condiciones establecidas en el diseño factorial seleccionado⁽²³⁾.

Determinación del contenido de humedad. Se determinó por desecación en estufa, manteniéndose las muestras a 105 °C durante un tiempo de 4 h, según el método reportado por *Cañizares E* en 1994.¹

Determinación del contenido de grupos carbonilos. Se llevó a cabo mediante una valoración potenciométrica con solución de hidróxido de sodio 0,05 N, después de 2 h de reacción de la suspensión de almidón con una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina al 2 %, según el método reportado por *Kvasnicka F y otros* en 1985.²

Determinación del contenido de grupos carboxilos. Se determinó por valoración potenciométrica con una solución de hidróxido de sodio 0,05 N. Antes de realizar la valoración fue necesario agitar la suspensión de almidón en 25 mL de ácido

clorhídrico 0,1 N para liberar los grupos carboxilos, filtrar y lavar con agua destilada hasta que no se detectaran iones cloruro en el agua de lavado, y finalmente llevar a cabo el proceso de gelatinización de la suspensión durante 20 min en baño de agua a ebullición. El gel formado fue entonces valorado potenciométricamente.²

Determinación de la temperatura de gelatinización. Se empleó el método yodométrico descrito por Durán E y otros en 1986.³

Determinación de la capacidad de hinchamiento. Se realizó según el método descrito por Schoch TJ en 1942.⁴

Determinación de la viscosidad aparente. La viscosidad aparente se determinó en un viscosímetro Brookfield LTV, con la utilización de un spindle N.1 a 35 °C de una suspensión de almidón al 2,5 % (base seca).

Determinación del contenido de manganeso remanente. La determinación del contenido de manganeso en las muestras de almidón oxidado y almidón nativo se llevó a cabo mediante espectrofotometría de absorción atómica. La medición se realizó en un equipo SOLAR 919 de la firma UNICAM, según el método de curva de calibración. Las condiciones instrumentales empleadas para la medición fueron:

- Longitud de onda: 279,6 nM
- Flujo de acetileno: 1 L/min.
- Flujo de aire: 4,6 L/min.
- Corriente de la lámpara: 10 mA.
- Altura del quemador: 10 mM.
- Ranura: 0,5 nM.

Análisis estadístico. Los resultados obtenidos según el diseño experimental empleado se procesaron con el programa de computación denominado FACT 2 A3, el cual hace uso de las matrices de regresión

características para este tipo de diseño. Los coeficientes significativos se determinaron mediante el análisis de varianza. Se consideraron significativos los coeficientes cuyos valores fueron mayores que 2Sb0.

Además se llevó a cabo el análisis de residuos y se aplicó la prueba de chi-cuadrado para comprobar si existía una distribución normal de éstos; en ambos casos se empleó el programa Microsta.⁵

Determinación de la relación existente entre las variables dependientes. Para estimar la posible existencia de una correlación lineal entre el contenido de grupos carbonilos y carboxilos, o sea, el nivel de sustitución y la temperatura de gelatinización, la viscosidad y el poder de hinchamiento, se determinaron los coeficientes de regresión correspondientes a cada caso, con el empleo del programa REGRESLI.⁵

Comportamiento reológico. El cálculo de los parámetros reológicos de las diferentes muestras se realizó con un programa NNF, el cual a partir de los datos de esfuerzo cortante y gradiente de velocidad, determinó mediante un análisis de regresión no lineal, los valores del índice de comportamiento de flujo e índice de consistencia, correspondiente a la expresión de Ostwald-Waale o ley de potencia.⁶

RESULTADOS

Los resultados de las determinaciones realizadas a las diferentes muestras de almidón oxidado y los correspondientes al almidón nativo se presentan en la tabla.

Los valores de humedad se encuentran dentro del rango reportado en la literatura para este tipo de producto.⁷

El nivel de oxidación alcanzado en el almidón puede apreciarse a través del

TABLA. Resultados de la caracterización del almidón oxidado

Muestra	Porcentaje de humedad	Contenido de grupos carbonilos (%)	Contenido de grupos carboxilos (%)	Viscosidad aparente (CP)	Capacidad de hinchamiento (mL)	Temperatura de gelatinización (°C)
Nativo	13,1	1,61	0,010	60,0	39,0	75
		1,60	0,012	60,0	38,5	76
1	14,9	1,75	0,013	53,0	40,0	73
		1,76	0,011	53,0	41,0	73
2	14,9	2,14	0,020	27,5	48,0	68
3	15,5	1,94	0,014	31,0	42,0	71
4	16,1	2,09	0,022	27,5	46,5	68
		2,11	0,026	30,0	46,0	70
5	16,0	1,86	0,019	56,0	41,0	72
6	14,6	2,13	0,021	19,0	48,0	68
7	15,1	1,87	0,017	51,0	44,0	72
8	14,9	2,19	0,026	25,0	47,0	66
		2,15	0,025	20,0	47,5	66

contenido de grupos carbonilos y carboxilos. En la medida que se incrementa el contenido de grupos carbonilos, también se incrementa el de grupos carboxilos; sin embargo, debe destacarse que estos últimos se encuentran en una proporción considerablemente menor.

Con respecto a la temperatura de gelatinización, se aprecia una disminución de sus valores en relación con el almidón nativo (76 °C); sin embargo, en la medida que se incrementa la oxidación se aprecia una evidente tendencia al incremento en el valor de la capacidad de hinchamiento.

Del análisis de los valores de viscosidad aparente (tabla) para cada una de las muestras se infiere una degradación o hidrólisis parcial del almidón durante el proceso de oxidación, ya que de manera general los geles de los almidones oxidados poseen viscosidades inferiores a la del almidón nativo.

Para determinar el contenido de manganeso remanente se tomaron 2 muestras como representativas, las cuales fueron oxidadas utilizando el nivel más bajo y más alto de agente oxidante, respectivamente. Los resultados obtenidos fueron:

- Almidón nativo: 0,4 p.p.m.
- Muestra 1: 0,7 p.p.m.
- Muestra 8: 7,5 p.p.m.

Los niveles obtenidos son muy inferiores a los valores permitidos para este tipo de compuestos para uso farmacéutico, donde se reporta como límite máximo el valor de 20 p.p.m.¹

El procesamiento estadístico de los resultados mostró el siguiente polinomio, cuando se toma como variable de respuesta el contenido de grupos carbonilos:

$$Y_{(C=O)} = 1,99 + 0,14 X_1 + 0,02X_2 - 0,02 X_1X_2 + 0,312X_1X_2X_3$$

donde:

- X_1 : Concentración de agente oxidante.
- X_2 : Concentración de almidón.
- X_3 : Tiempo de reacción.

En esta expresión han sido eliminados todos los coeficientes inferiores a 2Sbo (0,016).

Cuando se repitió este procedimiento tomando como variable dependiente el contenido de grupos carboxilos, se obtuvo el siguiente polinomio:

$$Y_{(COOH)} = 0,019 + 0,004 X_1 + 0,002X_3$$

En este caso también se eliminaron los coeficientes inferiores a 0,0014 que es el valor de $2S_{bo}$.

Posteriormente se realizó el análisis de regresión lineal entre el contenido de grupos carbonilos y carboxilos con la viscosidad, la capacidad de hinchamiento y la temperatura de gelatinización. Se obtuvo una relación lineal del contenido de grupos carbonilos con estas 3 variables, con valores de coeficientes de regresión por encima de 0,95 en todos los casos. Sin embargo, con respecto al contenido de grupos carboxilos los coeficientes obtenidos resultaron marcadamente inferiores.

Se estudió además el comportamiento reológico del almidón oxidado, registrándose la curva de fluidez (esfuerzo cortante *vs.* gradiente de velocidad) a concentraciones del 6 %.

Se apreció un comportamiento pseudoplástico ($n=0,5960$) para el almidón oxidado, mientras que el almidón nativo mostró un comportamiento newtoniano ($n=1,0040$).

DISCUSIÓN

Los valores obtenidos en cuanto al contenido de grupos carbonilos y carboxilos coinciden con lo reportado en la literatura, donde se afirma que el proceso de oxidación en medio ácido favorece la formación de grupos carbonilos, mientras que en medio básico se favorecen los grupos carboxilos.⁸

La disminución de la temperatura de gelatinización tiene su causa en el mayor contenido de grupos carbonilos y carboxilos, los cuales le imparten al almidón oxidado una mayor afinidad por el agua, razón por la cual los granos de almidón son capaces de hinchar de forma irreversible a una temperatura inferior.

Se apreció un incremento en la capacidad de hinchamiento, sobre todo para las muestras 2, 4, 6 y 8, que son las de mayor nivel de oxidación. Este resultado indica que la presencia de estos grupos funcionales es el factor que determina la elevada capacidad de absorción de agua que presenta el almidón oxidado en relación con el nativo y, por otra parte, el papel regulador sobre el resto de las propiedades del almidón.

Del análisis de los valores de viscosidad aparente para cada una de las muestras se infiere una degradación o hidrólisis parcial del almidón durante el proceso de oxidación, pues en general los geles de almidón oxidado poseen viscosidades inferiores al almidón nativo. El mayor descenso coincide con los experimentos donde se empleó la mayor concentración de agente oxidante, por lo que puede considerarse esta variable como determinante en el proceso de disminución de la viscosidad. Este proceso puede ser explicado por el efecto hidrolizante del ácido empleado como medio de reacción para la oxidación.

El resultado obtenido en el análisis estadístico plantea la conveniencia de incrementar las 3 variables para aumentar el nivel de oxidación, por lo que resulta particularmente importante la posibilidad de incrementar la concentración de almidón, ya que desde el punto de vista industrial permite aprovechar de forma más adecuada la capacidad de los reactores donde se llevaría a cabo el proceso.

Por otro lado, del análisis de correlación lineal entre el contenido de grupos carbonilos y carboxilos con la viscosidad, la capacidad de hinchamiento y la temperatura de gelatinización, se pudo comprobar que la presencia de grupos carboxilos al ser minoritaria, tiene un efecto menos marcado sobre las propiedades del almidón.

Puede resumirse que de manera general, la presencia de los grupos carbonilos es el factor principal que regula al resto de las propiedades del almidón, por lo tanto es de gran importancia la determinación de esta propiedad para la caracterización del almidón oxidado y como criterio de control para evaluar la efectividad del proceso de reacción. Las ecuaciones obtenidas constituyen herramientas de

utilidad para inferir de forma indirecta las propiedades que están relacionadas con el contenido de grupos carbonilos en los almidones oxidados.

Por otra parte, las propiedades físico-químicas y reológicas del almidón oxidado, permiten predecir la posibilidad de su empleo como agente aglutinante en formulaciones de tabletas para la industria farmacéutica.

SUMMARY

The oxidation of corn starch was studied to characterize it and assess its possible use in the drug industry. An experimental design allowed us to measure the effect of 3 variables: oxidizing agent concentration (sodium permanganate in acid medium); starch concentration and reaction time. The three variables were significant. The oxidized starch was characterized by the determination of carboxyl and carbonyl group content; physico-chemical and rheologic properties. In this regard, there were changes in the oxidized properties as compared to those of the natural starch. The number of carboxyl groups was statistically correlated to a reduction in viscosity and gelatinization temperature, and to a rise in swelling capacity.

Subject headings: STARCH/ chemical synthesis; TABLETS; PHARMACEUTIC AIDS; DRUG INDUSTRY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cañizares E. Obtención y evaluación de almidones modificados para su empleo como desintegrantes y aglutinantes en tabletas. Tesis en opción al grado científico de Doctor en ciencias farmacéuticas. La Habana, Cuba; 1994:37.
2. Kvasnicka F, Halmp J. Study of physico-chemical properties of oxidized starches. *Food* 1984;58:87-100.
3. Durán E. Caracterización de granos de almidón. Manual de prácticas de Farmacognosia. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1986:3-45.
4. Schoch TJ. Non-carbohydrate substances in the cereal starches. *J Am Chem Soc* 1942;64:2964.
5. López R. Diseño Estadístico de Experimentos. Coedición UH-Universidad Autónoma de Yucatán México: Editorial Yucatán; 1994:40-76.
6. Prohías J, Rosquete E. Coloideoquímica. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1986:267-70.
7. Kennedy JF. Evaluation of some methods of determination of starches for legislative purposes in the European Community. *Tetrahedron Asymmetry*, 1994;5-12,2571-92.
8. Rutenberg M, Solarek D. Starches Derivatives: production and uses. *Starch*. New York: Academic Press;1984:311-66.

Recibido: 7 de enero de 1999. Aprobado: 15 de febrero de 1999.

M.C. Milena Díaz Molina. Universidad de La Habana. Instituto de Farmacia y Alimentos. San Lázaro y L, El Vedado, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.