

## Artículos Originales

Instituto de Farmacia y Alimentos  
Universidad de La Habana

### DETERMINACIÓN DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN LA OBTENCIÓN DE 2 DERIVADOS DE QUITINA

Sol Amalia Fernández Monagas<sup>1</sup> y Orlando Bodes Ramil<sup>2</sup>

#### RESUMEN

---

Al aplicar un diseño factorial fraccionario  $2^{7-4}$  se determinó que las variables más significativas para la introducción de grupos carboxilo en la molécula de quitina son: el tiempo de reacción con ácido monocloroacético, la concentración de ácido monocloroacético, la temperatura de pretratamiento de la quitina con el hidróxido de sodio y la concentración de hidróxido de sodio. Las variables más significativas en la formación de grupo amino resultaron ser la concentración de ácido monocloroacético, la temperatura de reacción con ácido monocloroacético, la temperatura de pretratamiento de la quitina y la concentración de hidróxido de sodio.

*DeCS:* DISEÑO DE DROGAS; TECNOLOGIA FARMACEUTICA; QUITINA/  
/análogos & derivados; HIDROXIDO DE SODIO; COMPOSICION DE  
MEDICAMENTOS.

---

Es conocido que las sustancias poliméricas presentan una amplia utilización en el campo farmacéutico. Tal es el caso de la quitina y la quitosana. Estos polímeros han encontrado variada aplicación en industrias como la textil, la alimentaria y fundamentalmente la farmacéutica.<sup>1-4</sup>

La quitina es una sustancia insoluble en la mayoría de los disolventes, mientras

que la quitosana se disuelve en ácidos diluidos, lo cual resulta un inconveniente para incorporar estos polímeros a diferentes formas farmacéuticas. Debido a esto muchos autores han trabajado en la obtención de diversos derivados solubles de la quitina, entre los que se encuentran la carboximetilquitina y la carboximetilquitosana.<sup>5-8</sup>

---

<sup>1</sup> **Máster en Tecnología y Control de Medicamentos.**

<sup>2</sup> **Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.**

La quitina utilizada para obtener los derivados ha sido obtenida fundamentalmente de diferentes especies de cangrejo y krill, aunque también han sido empleadas otras fuentes, no se encuentran entre ellas la quitina obtenida del exoesqueleto de la langosta *Panulirus argus*, utilizada en el presente trabajo, que tiene como objetivo determinar cuáles de las variables que intervienen en el proceso de obtención de carboximetilquitina y carboximetilquitosana, resultan significativas, aspecto que hasta el momento no aparece reportado en la literatura.

## MÉTODOS

Se utilizó quitina obtenida en la Empresa Laboratorios Farmacéuticos “Mario Muñoz”, la cual se hizo reaccionar con ácido monocloroacético después de un pretratamiento con hidróxido de sodio. Los derivados obtenidos fueron precipitados en una mezcla de acetona/etanol (1:1). Para la determinación de las variables significativas

en la obtención de los derivados se utilizó un plan factorial fraccionario  $2^{7-4}$ , donde:

$X_1$  = concentración de hidróxido de sodio (40 y 50 %).

$X_2$  = temperatura de pretratamiento de la quitina (35 y 50 °C).

$X_3$  = tiempo de pretratamiento de la quitina (1 y 3 h).

$X_4$  = concentración de ácido monocloroacético (100 y 200 g/L).

$X_5$  = tiempo de reacción con ácido monocloroacético (3 y 7 h).

$X_6$  = temperatura de reacción con ácido monocloroacético (40 y 60 °C).

$X_7$  = variable muda.

Se mantiene constante la relación quitina/volumen de solución de hidróxido de sodio, la relación quitina/volumen de solución de ácido monocloroacético y la velocidad de agitación.

Como rendimiento se tomó el porcentaje de grupos carboxilo y de grupos amino, los cuales fueron determinados por valoración potenciométrica, con la utilización de un medidor de pH Metrohm Herisau E 510.

TABLA. Matriz de experimentos utilizada en el diseño factorial  $2^{7-4}$

Experiencia	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	$X_6$	$X_7$
1	-1	-1	-1	-1	1	1	1
2	1	-1	-1	1	-1	-1	1
3	-1	1	-1	1	-1	1	-1
4	1	1	-1	-1	1	-1	-1
5	-1	-1	1	1	1	-1	-1
6	1	-1	1	-1	-1	1	-1
7	-1	1	1	-1	-1	-1	1
8	1	1	1	1	1	1	1
9	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
10	1	-1	-1	1	1	1	-1
11	-1	1	-1	1	1	-1	1
12	1	1	-1	-1	-1	1	1
13	-1	-1	1	1	-1	1	1
14	1	-1	1	-1	1	-1	1
15	-1	1	1	-1	1	1	-1
16	1	1	1	1	-1	-1	-1

En la tabla se muestra la matriz de experimentos empleada.<sup>9</sup>

## RESULTADOS

Tomando como rendimiento el porcentaje de grupos carboxilo fueron calculados los coeficientes significativos, obteniendo los resultados siguientes:

$$\begin{aligned} b_0 &= 55,44 \\ b_1 &= -4,81 \\ b_2 &= -4,81 \\ b_3 &= 1,19 \text{ (n.s.)} \\ b_4 &= 10,94 \\ b_5 &= -11,69 \\ b_6 &= -3,44 \\ b_7 &= -2,44 \text{ (error)} \end{aligned}$$

No se toman como significativos los coeficientes menores que el error, en este caso es  $b_3$ , que corresponde al tiempo de pretratamiento de la quitina.

Para analizar el efecto de las interacciones fueron obtenidos los bloques de interacciones confundidas, de los cuales se subraya el más importante. Fueron eliminadas las interacciones de la variable 7, por ser muda.

$$\begin{aligned} b_{25} + b_{36} &= -8,31 \\ b_{15} + b_{46} &= 0,28 \text{ (n.s.)} \\ b_{16} + b_{45} &= -4,44 \\ b_{35} + b_{26} &= 4,56 \\ b_{12} + b_{34} &= -2,81 \\ b_{13} + b_{24} &= 5,44 \\ b_{23} + b_{14} + b_{36} &= -1,31 \text{ (n.s.)} \end{aligned}$$

Para el porcentaje de grupos amino se obtuvieron los coeficientes siguientes:

$$\begin{aligned} b_0 &= 32,37 \\ b_1 &= 4,99 \\ b_2 &= 8,82 \\ b_3 &= 1,71 \text{ (n.s.)} \\ b_4 &= -10,90 \\ b_5 &= 0,87 \text{ (n.s.)} \\ b_6 &= 10,18 \\ b_7 &= -3,5 \text{ (error)} \end{aligned}$$

Y para los bloques de interacciones confundidas:

$$\begin{aligned} b_{25} + b_{36} &= -5,15 & b_{15} + b_{46} &= -2,42 \text{ (n.s.)} & b_{16} + b_{45} &= 0,33 \text{ (n.s.)} \\ b_{35} + b_{26} &= -4,59 & b_{12} + b_{34} &= -3,89 & b_{13} + b_{24} &= 2,8 \text{ (n.s.)} \\ b_{23} + b_{14} + b_{36} &= -1,04 \text{ (n.s.)} & & & & \end{aligned}$$

## DISCUSIÓN

Analizando los resultados obtenidos para el porcentaje de grupos carboxilo se puede observar que el efecto más importante es el de la variable  $X_5$  (tiempo de reacción con ácido monocloroacético), que debe mantenerse en su nivel más bajo (3 h). En segundo lugar se encuentra el efecto de la variable  $X_4$  (concentración de ácido monocloroacético), que debe mantenerse en su valor más alto (200 g/L). A continuación aparecen los efectos de las variables  $X_2$  (temperatura de pretratamiento) y  $X_1$  (concentración de hidróxido de sodio), las cuales deben mantenerse en su nivel más bajo (35 °C y 40 %, respectivamente).

Estos resultados están en perfecta correspondencia con el tipo de modificación química analizada, ya que la variable que debe mantenerse en su nivel más alto es la concentración de ácido monocloroacético, lo cual incrementa el porcentaje de grupos carboxilo introducidos en la molécula original. Las restantes variables deben permanecer en su nivel más bajo para facilitar la carboximetilación, pues durante el proceso de obtención de estos derivados, están presentes 2 procesos que compiten: la introducción de grupos carboximetilo y la desacetilación de la quitina.

El análisis de las interacciones resulta complejo y se destaca el efecto de las interacciones  $b_{25} + b_{36}$  y  $b_{13} + b_{24}$ , que por aparecer confundidas no pueden ser asignadas a una u otra interacción.

Del conjunto de resultados obtenidos para el porcentaje de grupos amino se observa que los coeficientes más importantes son los correspondientes a  $X_4$  (concentración de ácido monocloroacético), el cual debe mantenerse en el nivel más bajo (100 g/L),  $X_6$  (temperatura de reacción con ácido monocloroacético), mientras que  $X_2$

(temperatura de pretratamiento) y  $X_1$  (concentración de NaOH) deben mantenerse en su nivel más alto (60 °C, 50 °C y 50 %, respectivamente).

Aquí se pone de manifiesto lo planteado anteriormente con respecto a la presencia de 2 procesos que compiten, por lo que si se quiere aumentar el porcentaje de grupos amino presentes en el derivado obtenido, es necesario disminuir la concentración de ácido monocloroacético, mientras que las restantes variables

significativas deben permanecer en su nivel más alto, lo cual favorece el proceso de desacetilación de la quitina, elevando el contenido de grupos amino del polímero.

Nuevamente el análisis de las interacciones resulta complejo y se destaca el efecto de las interacciones  $b_{25} + b_{36}$  y  $b_{35} + b_{26}$ . Aunque las variables  $X_3$  y  $X_5$  resultaron no significativas, sus interacciones con las variables  $X_2$  y  $X_6$  sí resultan significativas (las variables 2 y 6 son altamente significativas).

## SUMMARY

---

After applying a fraction factor design  $2^{7-4}$ , it was determined that the most significant variables for the introduction of carboxyl groups in the chitin molecule were time of reaction with monochloroacetic acid, the concentration of this acid, the pre-treatment temperature of chitin with sodium hydroxide, and the concentration of sodium hydroxide. The most significant variables in the formation of the amino group were the concentration of monochloroacetic acid, the reaction temperature with monochloroacetic acid, the pre-treatment temperature of chitin and the concentration of sodium hydroxide.

*Subject headings:* DRUG DESIGN; TECHNOLOGY, PHARMACEUTICAL; CHITIN/analogues & derivatives; SODIUM HYDROXIDE; DRUG COMPOUNDING.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watanabe K. 6-0-carboxymethylchitin as a drug carrier. *Chem Pharm Bull* 1990;38(2):506-9.
2. Muzzarelli RAA. N-carboxybutyl chitosan and fibrin glue in cutaneous repair processes. *J Bioact Compat Polym* 1990;5(4):396-411.
3. Miyazaki S. Chitosan and sodium alginate based bioadhesive tablets for intraoral drug delivery. *Biol Pharm Bull* 1994;17(5):745-7.
4. Chorvatovicova D, Sandula J. Effect of carboxymethyl glucan on cyclophosphamide induced mutagenicity. *Mutat Res* 1995;346(1):43-8.
5. Muzzarelli RAA. Carboxymethylated chitins and chitosans. *Carbohydr Polym* 1988;8:1-21.
6. Hirano S, Moriyasu T. N-(carboxyacyl) chitosans. *Carbohydr Res* 1981;92:323-7.
7. Muzzarelli RAA. N-carboxymethylidene chitosans and N-carboxymethyl chitosans: novel chelating polyampholytes obtained from chitosan. *Carbohydr Res* 1982;107:199.
8. \_\_\_\_\_. Chitin and its derivatives: new trends of applied research. *Carbohydr Polym* 1983;3:58-75.
9. López R. *Diseño Estadístico de Experimentos*. Mérida: Universidad Autónoma de Yucatán, Universidad de La Habana; 1994.

Recibido: 18 de diciembre del 2001. Aprobado: 15 de enero del 2002.

M.Sc. *Sol Amalia Fernández Monagas*. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. San Lázaro y L, El Vedado, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.