

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



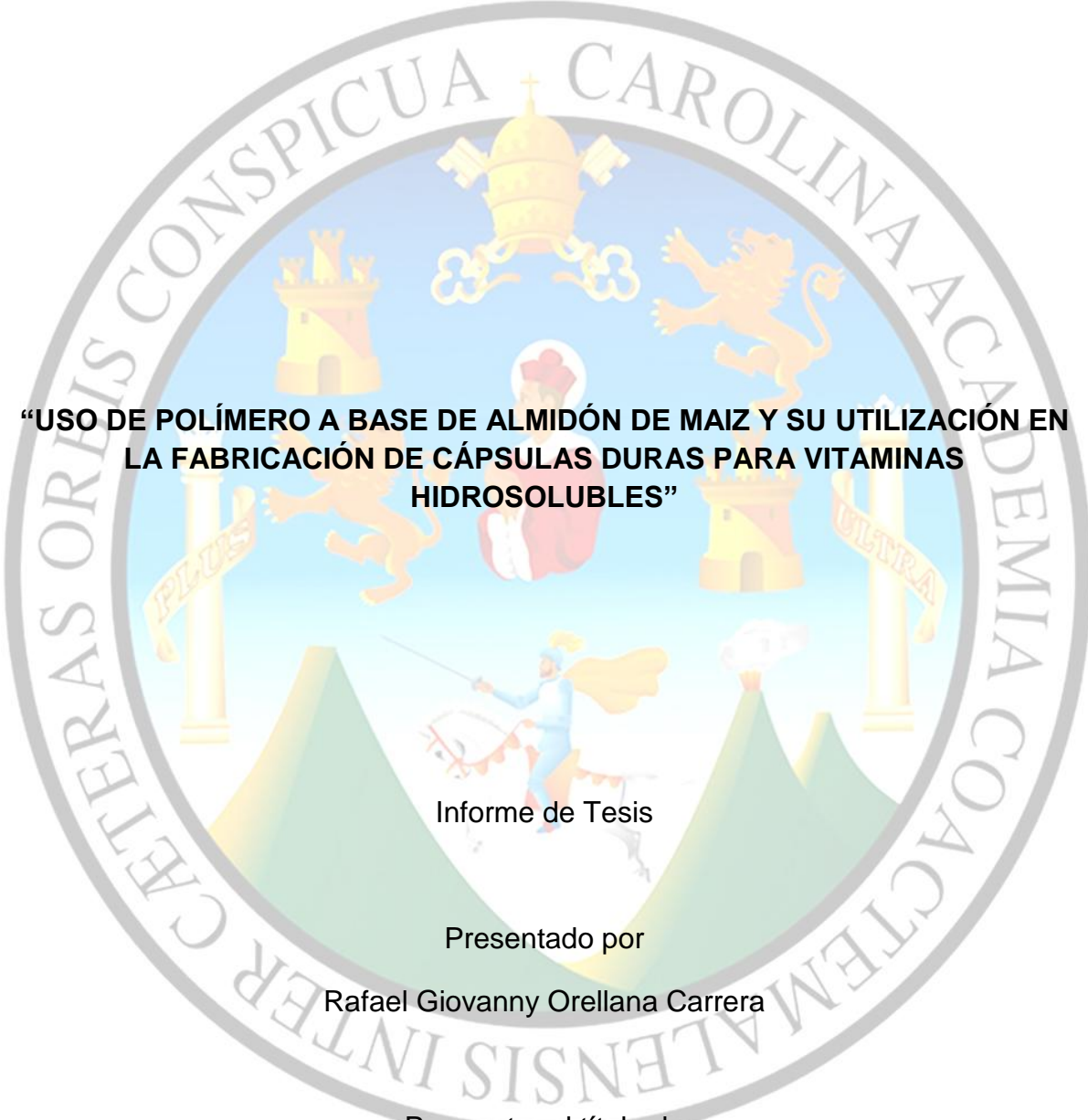
“USO DE POLÍMERO A BASE DE ALMIDÓN DE MAIZ Y SU UTILIZACIÓN EN LA FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DURAS PARA VITAMINAS HIDROSOLUBLES”

Rafael Giovanni Orellana Carrera

Químico Farmacéutico

Guatemala, Mayo de 2015

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man in a blue and yellow outfit riding a white horse, holding a staff. Above him is a golden crown with a cross on top. To the left and right are golden lions and castles. The background is a light blue sky with a green mountain range at the bottom. The Latin motto "CETERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER" is written around the perimeter of the seal.

**“USO DE POLÍMERO A BASE DE ALMIDÓN DE MAIZ Y SU UTILIZACIÓN EN
LA FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DURAS PARA VITAMINAS
HIDROSOLUBLES”**

Informe de Tesis

Presentado por

Rafael Giovanni Orellana Carrera

Para optar al título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, Mayo de 2015

JUNTA DIRECTIVA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
Licda. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza, M.A.	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Br. Michael Javier Mó Leal	Vocal IV
Br. Blanquí Eunice Flores de León	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A Dios

*Por ser mi guía y mi fortaleza y porque gracias a su infinitas bendiciones,
hoy alcanzo una nueva meta en mi vida.*

A mis Padres

*Tomas y Cristina, gracias por su esfuerzo y dedicación, por confiar en mí.
Todo lo que soy se los debo a ustedes.*

A mis Hermanas

*Marcia y Habibi, por su apoyo y consejos. Por ser las fuerzas que me
permitieron alcanzar mis metas y por confiar en mí.*

A mi Familia

*Primos, Wilfredo, Emilio, Francisco, Mariela y especialmente a mis tíos
Miguel Ángel, Delia Verónica y Rosa Amanda, por su apoyo incondicional. Y
a la Familia Castillo Sandoval por toda su confianza y atenciones.*

A mi Novia

*Madeleine por ser mi compañera, mi amiga y mi inspiración. Gracias por
todo tu apoyo, comprensión y por siempre confiar en mí.*

A mis amigos

Por todos los momentos agradables compartidos.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, en especial a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

A mi asesor, Lic, Julio Chinchilla por su enfoque al desarrollo humano a través de la investigación.

A mi revisor, Lic. Estuardo Serrano, por sus observaciones y correcciones que enriquecieron este trabajo de tesis.

Al departamento de Farmacia Industrial.

A mis compañeros de promoción y amigos.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	3
3.1. Almidón	3
3.2. Propiedades fisicoquímicas del almidón	4
3.3. Proceso de gelatinización	9
3.4. Factores que requieren control durante la gelatinización	12
3.5. Gelificación y estabilización durante el enfriamiento del almidón	14
3.6. Cápsulas de gelatina dura un mercado creciente	15
3.7. Monografías farmacopeicas	19
3.8. Polisacáridos como alternativa a polímeros sintéticos y recubrimientos en la industria farmacéutica	20
4. JUSTIFICACIÓN	22
5. OBJETIVOS	23
6. HIPOTESIS	24
7. MATERIALES Y MÉTODOS	25
7.1. Universo de trabajo	25
7.3. Métodos	26
7.4. Diseño de la investigación	32
7.5. Diseño estadístico de la investigación	33
8. RESULTADOS	34
8.1. Ensayo de desintegración cápsulas de almidón de maíz y cápsulas de gelatina dura	34
8.1. Ensayo de disolución cápsulas de almidón de maíz y cápsulas de gelatina dura	35
8.3. Prueba de variación de peso suplementos dietéticos	38
8.4. Prueba de contenido de humedad suplementos dietéticos	40
8.5. Prueba de análisis microbiológico	42

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	43
10. CONCLUSIONES	46
11. RECOMENDACIONES	47
12. REFERENCIAS	48
13. ANEXOS	51

1. RESUMEN

El almidón es un compuesto ampliamente utilizado en la fabricación de distintas formas farmacéuticas, sin embargo las propiedades físico-químicas del almidón permiten la síntesis de polímeros que presentan una opción viable en la fabricación de capsulas. La presente investigación se determinaron y se cuantificaron distintas propiedades físico-mecánicas importantes para las formas farmacéuticas solidas aplicadas a cápsulas fabricadas a base de un polímero de almidón de maíz y su utilización como forma de dosificación para vitaminas hidrosolubles, específicamente en ácido ascórbico.

Ensayos de desintegración, disolución, variación de peso, contenido de humedad y análisis microbiológico fueron las pruebas de control de calidad a las que fueron sometidas tanto a cápsulas de almidón de maíz como a cápsulas de gelatina dura, con el objetivo de comparar el desempeño de cada una de las formas de dosificación y establecer si las cápsulas fabricadas a partir de almidón de maíz pueden ser equivalentes como forma de dosificación a las cápsulas de gelatina dura.

Las cápsulas de almidón de maíz presentaron un comportamiento similar a las cápsulas de gelatina dura al someterse a pruebas de desempeño farmacopeicas para suplementos dietéticos, determinándose que no existe diferencia estadística significativa en las características físico-mecánicas entre las cápsulas de almidón de maíz y cápsulas de gelatina dura.

2. INTRODUCCIÓN

El almidón es un carbohidrato de reserva, probablemente no existe otro compuesto orgánico tan ampliamente distribuido en las plantas. Múltiples investigaciones han sido realizadas durante la última década con el objetivo de desarrollar la aplicabilidad de este compuesto en nuevos productos como una alternativa alimenticia hasta su implementación en el desarrollo películas, empaques, espesantes y texturizantes en la industria farmacéutica. Investigaciones con distintos tipos de almidón ricos en amilosa como el almidón de maíz demuestran el buen desempeño en el moldeo y formación de película de este polisacárido con el potencial como sustituto de cápsulas de gelatina o a base de proteína animal y para ser utilizado distintas con aplicaciones en la industria farmacéutica. Por otra parte el desarrollo de nuevas tecnologías han permitido avances significativos en la desarrollo de nuevos productos; un polímero a base de almidón de maíz podría tener la versatilidad y adaptabilidad necesaria para fijar un punto de partida en nuevas investigaciones para la industria farmacéutica, con su bajo costo, su disponibilidad y propiedades fisicoquímicas ya demostradas como excipiente principalmente en la formulación de distintas formas farmacéuticas sólidas como sus principales atractivos.

La investigación pretende llevar a cabo la manufactura de cápsulas de almidón de maíz gelatinizado por método de moldeo, posteriormente realizar pruebas de control de calidad para cápsulas de suplementos dietéticos descritos en Farmacopea de los Estados Unidos XXXVI. Las pruebas a realizar son determinación de contenido de humedad, variación de peso, desintegración y disolución de las cápsulas conteniendo gránulos de vitamina hidrosoluble (ácido ascórbico) y análisis microbiológico para las cubiertas de almidón de maíz gelatinizado; las mismas pruebas se realizarán para las cápsulas comerciales de gelatina dura. Por último se evaluarán y se analizarán los resultados por medio de la prueba de hipótesis binomial y se determinará la posible utilización de las cápsulas de almidón de maíz gelatinizado como forma de dosificación.

3. ANTECEDENTES

3.1 ALMIDÓN

El almidón es un carbohidrato de reserva; probablemente no existe otro compuesto orgánico tan ampliamente distribuido en las plantas como él. Se produce en grandes cantidades en las hojas verdes, en forma de almacenamiento temporal de los productos de la fotosíntesis. Existe como reserva alimenticia permanente de la planta, en las semillas, en los frutos, rayos medulares y en la corteza de los troncos y raíces de las plantas perennes. Representa del 50% al 65% del peso seco de los cereales y hasta el 80% de la materia seca de los tubérculos de papa. A pesar que el almidón está ampliamente distribuido en el reino vegetal, son relativamente pocas las plantas de las cuales se obtiene a gran escala. Además del maíz, otros cereales como el arroz y el trigo; tubérculos de papa; rizomas de arrurruz de Indonesia y las raíces de mandioca son fuentes de almidón comercial. Se presentan en gránulos con estriaciones, que al igual que el hilio, la forma y el tamaño de los gránulos es característicos en muchas especies de plantas y pueden utilizarse como medio microscópico para identificar el origen botánico del almidón. De esta manera puede establecerse la identidad de muchos alimentos y drogas de origen vegetal. (Tovar, 2008)

En las últimas décadas, la investigación realizada a este carbohidrato es con la finalidad de encontrarle nuevos usos. Básicamente puede ser usado para cuatro propósitos generales.

a. Conferir ciertas características organolépticas a los alimentos como textura y consistencia, la cual es dada por sus componentes poliméricos de alto peso molecular. La cantidad y tipo de almidón utilizado se convierten en puntos críticos para obtener las características organolépticas deseables. (Bello, 2000)

b. Para la nutrición humana y/o animal, ya que es la fuente de energía más importante, representa el 80% de la ingesta calórica mundial. También para producir edulcorantes de alta intensidad y sustitutos de grasas, ya que este tipo de productos son utilizados en la elaboración de alimentos bajos en calorías. (Bernal, 2006)

c. Para ciertas aplicaciones industriales como la fabricación de pegamentos, pinturas, espesantes y texturizantes en las industrias del papel y textil. (Delville, 2002)

d. En la producción de bioenergéticos (bioetanol). (Thomas, 1999)

3.2 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL ALMIDÓN

Químicamente el almidón es una mezcla de dos polisacáridos estructuralmente distintos; uno de ellos es la amilosa, la cual es una molécula lineal compuesta de 250-300 unidades de la 1, 4 α -D-glucopiranososa en forma helicoidal. El segundo polisacárido, la amilopectina consta de 1000 o más unidades de 1, 4 α -D-glucopiranososa con casi el 4% de 1,6 α -D-glucopiranososa en los puntos de ramificación. (Tovar, 2008) Debido a estas diferencias químicas la amilosa es más soluble en agua que la amilopectina, por eso puede utilizarse como medio para separar dos componentes. La proporción de estos dos polímeros varía según la fuente botánica y su organización física dentro de la estructura granular, confiriéndole propiedades fisicoquímicas y funcionales únicas. (Tabla 1) (Biliaderis, 1991)

El almidón se presenta en forma de polvo o masas angulares e irregulares, de color blanco, pero se observan muy ligeras diferencias del tono según origen (gris pálido en el trigo y un ligero tinte amarillo en la papa). El almidón es insoluble en los solventes orgánicos y en agua fría pero forma una solución coloidal al hervirse con 15 veces su peso en agua, debido a que los gránulos se hinchan y finalmente se rompen. Esta solución al enfriarse

produce una jalea firme transparente. El almidón se gelatiniza cuando se trata con hidróxido de potasio, solución concentrada de cloruro de calcio o zinc o hidrato cloral. Tiene gran densidad, que varía de 1,62 a 1,65, y la suspensión en agua da un color azul con una solución de yodo, que desaparece a calentarse a 93°C pero reaparece por enfriamiento. (Tovar, 2008)

Tabla 1.

Propiedades fisicoquímicas de los componentes del almidón

Propiedad	Amilosa	Amilopectina
Estructura molecular	Lineal	Ramificada
Longitudinal		
Promedio de cadena	10 ³ DA	20-25 DA
Grado de polimerización	10 ³ DA	10 ⁴ – 10 ⁵ DA
Complejo con yodo	Azul (650nm)	Púrpura (550nm)
Afinidad de yodo	19-20%	1%
Valor azul	1.4	0.05
Estabilidad en solución acuosa	Retrograda fácilmente	Estable
Hidrolisis con β-amilasa	70%	55-60%
Hidrolisis con β-amilasas y dextrinaza	100%	100%
Propiedades de película	Fuerte	Quebradiza

Fuente: Biliaderis, 1991

Los almidones ricos en amilosa mantienen su forma cuando se moldean gelifican, mientras los almidones *sin* amilosa espesan pero no gelifican. Ejemplos del contenido de amilosa de almidón de diversas procedencias incluyen granos de cereal: 26-28%, raíces y tubérculos: 17-13% y variedades de cereas de almidón: 0%. (Tovar, 2008) Las moléculas de amilopectina suponen aproximadamente tres cuartos de los polímeros en un granulo de almidón. La cadena de glucosa de la amilopectina contiene uniones α-1,4 con ramificaciones α-1,6 cada 15-30 unidades de glucosa de la cadena. Las

uniones son entre el carbono 1 de la glucosa y el carbono 6 de la ramificación. Solamente la amilosa forma gel. Los almidones con alto porcentaje alto de amilopectina espesaran una mezcla pero no formarán un gel porque a diferencia de la amilosa, las moléculas de amilopectina no se asocian y forman enlaces químicos. (Vaclavik, 1998)

3.2.1 Amilosa

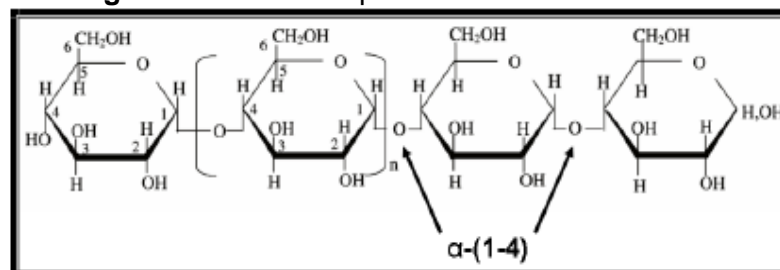
La amilosa (Figura 1), es un polímero lineal formado por D-glucopiranosas que se encuentran unidas entre sí por enlaces α -(1-4) que representan un 99% de su estructura; también se ha comprobado la presencia de ciertas ramificaciones unidas por enlaces α -(1-6). (Mua, 1997) Dichas ramificaciones se encuentran de manera espaciada e infrecuente, lo que permite observar su comportamiento esencialmente lineal, tiene una masa molar aproximada de 105-106 kDa, un grado de polimerización (GP, número de unidades de glucosa que se encuentran unidas en una cadena) por número (GPn) de 324-4920 con alrededor de 9 a 20 puntos de ramificación equivalentes a 3-11 cadenas por molécula. (Gallant, 1986) Cada cadena contiene aproximadamente 200 o 700 residuos de D-glucopiranosas. (Tester, 2004)

Los almidones “waxy” derivan de algunas variedades naturales de cebada, maíz, arroz y sorgo. También se pueden entrecruzar para que funcionen mejor. Los almidones “waxy” comienzan a espesar a temperaturas más bajas pero espesan menos y sufren menos retrogradación que las variedades no céreas. El almidón de maíz “waxy”, no tiene las mismas propiedades de formación de geles que el almidón de maíz. No contiene amilosa capaz de formar geles y está compuesto por amilo-pectina. (Vaclavik, 1998)

- a. El almidón de maíz céreo o “waxy” no contiene amilosa, es todo amilo-pectina y no gelifica.
- b. El almidón de maíz ordinario contiene 27% de amilosa y forma gel.
- c. El almidón de maíz rico en amilosa contiene 55% de amilosa y forma gel.

La naturaleza lineal, flexible y de gran longitud de la cadena de amilosa, le confiere la capacidad de enrollarse formando una estructura helicoidal con seis unidades de D-glucopiranososa por giro, de esta forma dentro de la hélice se propicia un entorno hidrofóbico, con la capacidad de formar complejos con yodo, alcoholes o ácidos orgánicos. (Morrison, 1995) Se ha considerado que las regiones helicoidales son relativamente rígidas y se presentan de 10 a 15 giros por región. (Whistler, 1984)

Figura 1. Estructura química de la amilosa



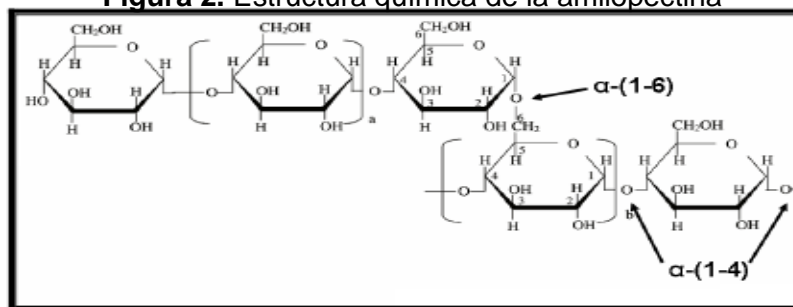
Fuente: Tester & Karkalas, 2004

3.2.2 Amilopectina

La amilopectina (Figura 2), es un polímero semi-cristalino y altamente ramificado, formado por aproximadamente 595,238 unidades de D-glucopiranosas unidas mediante enlaces α -(1-4) que representan un 92-96%; con puntos de ramificación unidos mediante enlaces α -(1-6) que representan un 5-6% de su estructura. Dichas ramificaciones se localizan aproximadamente cada 15 o 25 unidades de D-glucopiranosas, aunque el rango puede excederse a 19 o 31 unidades dependiendo del contenido de amilosa en el almidón. (Tang, 1998)

La amilopectina tiene un peso molecular mucho mayor que la amilosa, alrededor de 107-109 kDa. Dependiendo de la fuente botánica, la amilopectina es el principal componente en la mayoría de los almidones (70-80%), alcanzando en ciertos casos, niveles de hasta 98-99% en los almidones tipo cerosos. El GPn está típicamente en el intervalo de 9600-15900 pero comprende tres especies predominantes con GPn de 13400-26500, 4400-8400 y 700-2100. (Buléon, 1998) La amilopectina está compuesta de cadenas A o cadenas cortas, con un GP de 15 a 20, cadenas B o cadenas largas con un GP entre 40-50, aunque en diversos almidones pueden alcanzar valores mayores hasta de 80 y un grupo reductor o cadena C. (Tester, 2004)

Figura 2. Estructura química de la amilopectina



Fuente: Tester & Karkalas, 2004

3.3 PROCESO DE GELATINIZACIÓN

Los gránulos de almidón son insolubles en agua fría, pero se hidratan al calentarse en un medio acuoso, a este proceso se le conoce como gelatinización. Esto origina la pérdida del orden molecular (colapso molecular) que se manifiesta dentro del gránulo, cambia de una forma semi-cristalina a una forma eventualmente amorfa. (Biliaderis, 1991)

El almidón en su estado nativo es insoluble en agua. Forma una suspensión temporal de grandes partículas, que no se disuelven en el medio que las rodea y se depositaran en el fondo de un recipiente con líquido a menos que se agite. Las partículas pueden embeber una pequeña cantidad de agua, pero, generalmente, la formación de una suspensión supone un cambio mínimo del almidón. La captación de agua por el almidón es reversible si el almidón se seca mientras no se ha cosido.

La molécula de almidón no cocido presenta una formación de cruz de Malta, o birrefringencia, en el granulo, en el granulo cuando se ve bajo la luz polarizada con un microscopio electrónico, ya que es una estructura cristalina muy ordenada y la luz se refracta en dos direcciones. Cuando se calienta el almidón en presencia de agua, se produce inhibición, o incorporación de agua en el granulo. Esto se produce primero en las áreas menos densas y, posteriormente, en la regiones más cristalinas de la molécula de almidón.

Esta es una etapa reversible en el proceso de gelatinización. A medida que el calentamiento continúa, los gránulos de almidón captan más agua irreversiblemente y se hinchan; algunas cadenas cortas de amilosa salen de los gránulos. Este proceso, llamado gelatinización, es responsable del espesamiento de los sistemas alimenticios. Las soluciones de almidón gelatinizado son opacas y frágiles, y la estructura cristalina ordenada del almidón se pierde. A medida que el almidón sale de los gránulos hinchados, la

mezcla se convierte en un *sol*. Un *sol* es un sistema de dos fases constituido por una fase líquida continua y una fase sólida dispersa. Se puede verter y tiene baja viscosidad. (Vaclavik, 1998).

La gelatinización puede ser sinónimo de formación de una pasta, aunque la gelatinización y la formación de la pasta pueden ser consideradas como acontecimientos secuenciales. El proceso de gelatinización conlleva una pérdida de la estructura cristalina ordenada del almidón, que se observa como una desaparición de la formación de la cruz de Malta cuando el almidón se ve bajo la luz polarizada con un microscopio electrónico. Bien como proceso separado o como continuación de la gelatinización, se produce la formación de una pasta con el calentamiento continuado de los granos de almidón gelatinizado. La temperatura a la que los diversos almidones gelatinizan es realmente un intervalo de temperaturas específico para cada almidón. Los gránulos dentro de un almidón se hincharán y espesarán mezclas a temperaturas ligeramente diferentes, hinchándose antes los gránulos más grandes que los gránulos pequeños. (Vaclavik, 1998)

3.3.1 Etapas del proceso de gelatinización

a. La gelatinización se alcanza dependiendo del tipo de almidón, aproximadamente a 60-71°C (140-160°F).

b. La energía cinética de las moléculas de agua caliente rompe los puentes de hidrógeno entre las moléculas de almidón. A medida que se forman puentes de hidrógeno, el agua es capaz de penetrar más profundamente en el gránulo de almidón y tiene lugar el hinchamiento. Debe estar presente suficiente agua para entrar y agrandar el gránulo de almidón.

c. Se produce la difusión de algunas cadenas de amilosa a medida que salen de los gránulos de almidón.

d. Se pierde la birrefringencia y la estructura cristalina ordenada del granulo de almidón nativo. Es claramente más translucido porque el índice de refracción del granulo expandido está próximo al del agua.

e. El hinchamiento del granulo aumenta a medida que aumenta la temperatura. Los gránulos de almidón más grandes son los primeros en hincharse.

f. Los gránulos de almidón hinchado ocupan más espacio y la mezcla espesa a medida que los gránulos se agrandan liberando amilosa y posiblemente amilopectina.

g. La pasta de almidón continúa haciéndose más espesa, más viscosa y resistente al flujo a medida que se gelatiniza.

Cociendo el almidón gelatinizado durante 5 minutos o más desarrolla flavor. Un exceso de agitación hace menos espesa la mezcla de almidón cocido a medida que los gránulos de almidón hinchados implosionan y se rompen y pierden algo de líquido que retienen en el interior de los gránulos agrandados. (Vaclavik, 1998)

El proceso de gelatinización puede estar influenciado por diversos factores (tiempo, temperatura, humedad, almacenamiento y/o preparación del material), por ello se utilizan diferentes técnicas para su investigación como: punto final de birrefringencia, viscosidad, difracción de rayos-X, valoración azul del complejo amilosa/yodo, digestibilidad enzimática, resonancia magnética nuclear, entre otras como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), que es una de las técnicas más empleadas. (Fukuoka, 2002)

3.4 FACTORES QUE REQUIEREN CONTROL DURANTE LA GELATINIZACIÓN

Se deben controlar varios factores durante la gelatinización para producir un almidón gelatinizado de alta calidad. Estos factores incluyen los siguientes:

3.4.1 Ácido

La hidrólisis acida durante la cocción de los gránulos de almidón da lugar a la formación de dextrinas o polímeros de cadena corta. Como el ácido y un producto menos firme. La hidrólisis de la molécula de almidón también da lugar a una mejor absorción de agua por el granulo de almidón; por tanto, lo mejor es añadir el ácido al final de la mezcla, después que el almidón haya sido gelatinizado y comience a espesar. Si se añade a una mezcla de almidón tanto azúcar como acido, hay menos hinchamiento debido a la presencia de azúcar, que compite con el almidón por el agua y hay menos hidrólisis por el ácido. (Vaclavik, 1998)

3.4.2 Agitación

La agitación, tanto inicialmente como durante el proceso de gelatinización, permite a los gránulos de almidón hincharse independientemente y crear una mezcla uniforme, sin grumos. Sin embargo, la agitación excesiva después de que se completa la gelatinización puede romper gránulos y, en consecuencia, aumentar la fluidez del almidón. (Vaclavik, 1998)

3.4.3 Enzimas

El almidón puede ser hidrolizado por las enzimas que lo rompen α -amilasa, β -amilasa y β -glucoamilasa. Las endoenzimas como la α -amilasa actúan en cualquier punto de la cadena de almidón y los gránulos de almidón no dañados para degradar el almidón. Los productos de la hidrolisis de la α -amilasa son glucosa, maltosa y dextrinas, dependiendo de la intensidad con la que se produzca la hidrolisis. La exoenzima β -amilasa actúa sobre las uniones glicosídicas α 1,4 desde el extremo no reductor y sobre las cadenas de amilasa o amilopectina alteradas, hidrolizando del almidón dos moléculas de glucosa a la vez, produciendo así maltosa. La beta amilasa no puede hidrolizar el almidón más allá de los puntos de ramificación de la amilopectina. La enzima β -glucoamilasa hidrolizan las uniones α -1,4, produciendo glucosa, y lentamente hidroliza en el almidón α -1,6. (Vaclavik, 1998)

3.4.4 Temperatura

La gelatinización del almidón se completa a 88-90°C (190-194°F) y hasta 95°C (203°F), aunque los almidones varían según su temperatura de gelatinización. (Vaclavik, 1998)

3.4.5 Duración del calentamiento

Cuando se alarga el tiempo de calentamiento, la mezcla final puede ser menos espesa debido a la rotura de los gránulos agrandados. Alternativamente, la cocción durante un tiempo más largo en una caldera destapada puede evaporar el agua que de otra forma aclararía la mezcla. (Vaclavik, 1998)

3.2.6 Tipo de calentamiento

El calor húmedo es necesario para que se produzca la gelatinización. El calor seco causa hidrólisis del almidón, formando cadenas más cortas de dextrina y volviéndose más soluble en el agua de cocción. Los tiempos y las temperaturas a las que varios almidones se espesan o gelifican se pueden medir por un instrumento registrador o viscosímetro. (Vaclavik, 1998)

3.5 GELIFICACIÓN Y ESTABILIZACIÓN DURANTE EL ENFRIAMIENTO DEL ALMIDÓN

La gelificación es la formación de un gel con el enfriamiento de una pasta de almidón gelatinizada. Un gel es un sólido elástico, un sistema de dos fases con una fase continua sólida de polímeros de amilosa que forma una red tridimensional para retener una fase dispersa líquida. El proceso en que el almidón gelatinizado revierte o se retrograda a una estructura más cristalina en el enfriamiento, se conoce como retrogradación.

En el enfriamiento se forman puentes cruzados de hidrógeno intermitentes entre la amilosa y se reasocian en intervalos al azar de amilosa formando un gel. Esta disociación puede estar acompañada por pérdida inaceptable de agua o sinergis. Las moléculas de amilopectina del granulo de almidón presentan menos tendencia que la amilosa a reasociarse. (Guzmán, 1992)

El comportamiento térmico de almidón de maíz se estudió por calorimetría diferencial de barrido (DSC). El pico endotérmico observado en el perfil de DSC está asociado con la transición desde gelatinización del almidón. La fase inicial del proceso y el rango que se produce, está regulada principalmente por la concentración de la solución de almidón. La

investigación muestra que los parámetros relacionados con el método de observación en un Análisis de la influencia de LSD en la determinación del almidón de maíz gelatinización. Por lo tanto, la temperatura pico de la transición y la entalpía de gelatinización rango de temperatura de gelatinización son parámetros estudiados cuando varía si la humedad de la muestra y la velocidad de calentamiento con un tamaño de grano homogéneo.

Para el análisis, la humedad valores usados fueron 60, 65, 70, 75 y 80% (w/w) para una velocidad de calentamiento de 2 05:10 ° C / min. Del mismo modo, con una humedad fija (80%) se utiliza una velocidad de calentamiento de 2, 5, 7, 10 y 15 ° C / min. Los resultados indican que la cantidad de agua influye significativamente en el proceso de la entalpía de gelatinización, pero la temperatura pico endotérmico se mantiene constante. El valor de la entalpía disminuye a medida que aumenta la cantidad de agua. Las variaciones también son dependientes de la velocidad a la que se produce la transformación. El análisis confirma que esta transición en almidón, es dependiente de factores extrínsecos en el proceso. Este conocimiento acerca de la gelatinización del almidón es útil para optimizar derivados de procesos industriales de los mismos. (Pineda, 2010) Los geles que tienen una alta viscosidad no se pueden verter. Pueden ser espesos o rígidos y pueden enturbiarse dependiendo de la procedencia del almidón. (Ahmed, 2005)

3.6. CÁPSULAS DE GELATINA DURA UN MERCADO CRECIENTE

Las cápsulas de gelatina dura son una moderna forma de dosificación de uso medicinal, derivado del incremento en el énfasis farmacocinética del desarrollo reciente de fármacos. Se ha considerado que estas pueden expandir el abanico de posibles formulaciones utilizando cápsulas de gelatina dura como una forma de dosificación simple en administraciones orales. Hoy

en día las máquinas llenadoras pueden producir arriba de 200,000 cápsulas por hora además tienen la capacidad de realizar el llenado con un número diferente de sustancias en la ejecución de un solo proceso. Estos acontecimientos representan probablemente el hecho de que el uso de la capsula de gelatina dura ha crecido constantemente durante los últimos años. Entre 1970 y 1975, las cápsulas mostraron que las tasas en ventas de crecimiento van desde 8% a 21% en los mercados europeos. (Bhatt, 2007)

3.6.1 Cápsulas de gelatina dura como forma de dosificación

En el desarrollo de nuevos medicamentos, hay una variedad de problemas por resolver. Así también como la formulación, la importancia de la estabilidad y las características de liberación, control y reproducibilidad del proceso de producción son otros factores que deben de ser tomados en cuenta, cada vez más, los costos de investigación y desarrollo, los plazos también son cada vez más tomados en cuenta. Cuando se trata de una decisión al final de la fase II, que se desarrollará forma de dosificación para el mercado, los altos costos de producción de productos de cápsulas de gelatina dura en general suponen una limitación. Esta hipótesis es válida si los costos de producción se limitan a la comparación de sólo los costes de excipiente. Si se tiene en cuenta el total de los costes de fabricación, que incluyen los costos ocultos que vienen de equipos de proceso, BPM espacio requerido, el tiempo total de la producción, los controles durante el proceso, análisis, limpieza y trabajo de validación de la comparación fácil resulta a favor de la formulación en cápsula. (Cole, 1998)

Además los costos en el desarrollo de nuevos medicamentos continúan en aumento, y se ha vuelto imperativo obtener registro internacional para la formulación. Asegurar que todas las nuevas

instituciones estén de conformidad con las distintas farmacopeas y distintos requerimientos regulatorios es otra tarea para el científico formulador. Las compañías le apuestan una consistente reproducibilidad de productos de calidad para ser aceptados a escala mundial. La simplicidad de la formulación de las cápsulas de gelatina dura y manufactura así como también la versatilidad de la dosificación apoya sustancialmente estos requerimientos.

Las cápsulas son formas de dosificación sólidas en las que uno o más principios activos e ingredientes inertes son encapsulados en una pequeña cápsula usualmente hecha de gelatina. Existen dos tipos de cápsulas las “duras” y “blandas”. Las cápsulas también son llamadas de dos piezas que consisten en dos pequeños contenedores cilíndricos cerrados uno al otro, la pieza de la cápsula más pequeña se le llama tapa, en la cual va insertada la pieza más larga o cuerpo de la capsula. Las cápsulas están disponibles en distintos tamaños que proveen flexibilidad de dosificación. Sabores y olores desagradables pueden ser enmascarados por una capa sin sabor de gelatina. La administración de drogas líquidas y sólidas dentro de cápsulas de gelatina es una de las formas de dosificación más frecuentemente utilizadas. (Bowman, 2002)

3.6.1.1 Ventajas de las cápsulas

- Las cápsulas pueden enmascarar drogas de sabores y olores desagradables y ser fácilmente administradas.
- Proveen una apariencia atractiva.
- Al humedecerse son resbaladizas, y por lo tanto son fáciles de tragar con trago de agua.

- Comparadas con las tabletas se requieren menos sustancias adjuntas.
 - Las cápsulas son físicamente inertes y de fácil y rápida absorción gastrointestinal.
 - Son económicas, de fácil manejo y transporte.
 - Su capa puede ser fácilmente opacificada (con dióxido de titanio) o coloradas, para proveer protección de la luz.

3.6.1.2 Desventajas de las cápsulas

- Drogas higroscópicas pueden absorber agua de la cápsula y volverla frágil y por lo tanto no sería viable el llenado de las cápsulas.
- Soluciones concentradas en las que se requiere una dilución previa no son adecuadas para las cápsulas ya que si son administradas como tal puede conducir a irritación del estómago.

A medida que los costos de desarrollo de nuevos medicamentos siguen aumentando, cada vez es imprescindible para obtener el registro internacional de la formulación. Asegurar que todas las nuevas entidades se ajustan a las diferentes farmacopeas y los requisitos reglamentarios es otra tarea para el científico formulación. Las empresas están apuntando a lograr reproducibilidad, una consistencia de calidad de los productos aceptables a escala mundial. La simplicidad de la formulación de cápsula de gelatina dura y fabricación, así como la versatilidad de esta forma de dosificación apoya sustancialmente estos requisitos. (Stegemann, 2002)

3.7 MONOGRAFÍAS FARMACOPEICAS

Cuando nos referimos a cápsulas de gelatina dura, los polvos y granulados deben de estar en mente. Estos productos siguen representando la mayoría de cápsulas de gelatina dura en el mercado, por lo que la monografía sobre cápsulas por la Farmacopea Alemana DAB 10 (1996) describe el relleno para las cápsulas de gelatina dura como normalmente en forma sólida (polvo o gránulos). (Stegemann, 2002)

Históricamente, las primeras cápsulas de gelatina dura se desarrollaron en realidad para los medicamentos líquidos. Gracias a la cápsula de gelatina, se pudo formular una nueva forma de dosificación para líquidos bálsamo copaivae, que había sido utilizado durante las guerras napoleónicas como una cura para las enfermedades vasculares. Esto fue de gran importancia, ya que la sustancia provoca náuseas si se toma en forma de solución oral. (Jones, 1987)

La monografía alemana de cápsulas urgente revisión a la luz del creciente número de productos de gelatina dura de la nueva ola que llegan al mercado que incluyen rellenos en gránulos de liberación sostenida y en forma líquida y semisólida. (Stegemann, 2002)

La Farmacopea Europea (Ph. Eur.) describe cápsulas de la siguiente manera: "Las cápsulas son preparaciones sólidas con conchas duras o blandas de diferentes formas y capacidades, por lo general contiene una sola dosis de ingrediente activo. Que están destinados a la administración oral. También se incluye en su monografía es una descripción de cápsulas duras, cápsulas duras tienen conchas que consta de dos secciones cilíndricas, un extremo del cual está redondeado y cerrado, el otro abierto. El ingrediente o ingredientes activos, por lo general en forma sólida (polvo o gránulos) se introducen en una de las secciones que luego se cierra por el deslizamiento de

la otra sección del mismo. La seguridad del cierre puede ser reforzada por los medios adecuados.

En contraste con la monografía Europea, la USP también menciona almidón y otras sustancias utilizadas en la producción de la cubierta. (Stegemann, 2002)

Una descripción general similar de la cápsula también se puede encontrar en la Farmacopea de EE.UU. (USP XXXVI). Se define cápsulas como formas de dosificación sólidas en las que se sellan los ingredientes activos en un recipiente o cubierta dura o blanda. (USPXXXVI, 2013)

3.8 POLISACÁRIDOS COMO ALTERNATIVA A POLÍMEROS SINTÉTICOS Y RECUBRIMIENTOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Cubrimientos biodegradables fueron desarrollados utilizando almidón a partir de varias plantas evaluando sus propiedades físicas y químicas. Entre las muestras evaluadas, la patata, patata dulce, frijol mungo y castaña de agua poseen relativamente buenas propiedades físicas y mecánicas comparadas con la gelatina y HPMC y otras películas de LDPE. Las películas sintetizadas a partir de almidón proveen una mejor barrera contra el oxígeno, y mejoran las propiedades de barrera contra el agua que las películas de gelatina y HPMC. La patata, patata dulce, frijol mungo y castaña de agua fueron también utilizadas en el desarrollo de cápsulas duras para la industria farmacéutica. El desarrollo de cápsulas tiene buenas propiedades de moldeo y calidad de formación que las cápsulas duras de tecnología de recubrimiento por inmersión convencional. Las cápsulas de gelatina dura desarrolladas fueron claras, de superficie uniforme, y flexibles. Almidones con alto contenido de amilosa producen mejores películas y cápsulas que los almidones de bajo contenido de amilosa y alto contenido de amilopectina. Las cápsulas

obtenidas a partir de almidón no se disolvieron completamente dejando algunos restos en agua o solución de HCl. Cápsulas dura a base de almidón tienen potencial para ser utilizadas en la industria farmacéutica como sustituto de cápsulas de gelatina o a base de proteína animal. (Bae, 2007)

Las cápsulas de gelatina dura han sido utilizadas ampliamente. Sin embargo, recientemente, cápsulas de almidón han sido utilizadas en varios productos de liberación controlada como en uso general debido a la demanda creciente de productos de origen no animal. Las cápsulas de almidón son más fácilmente recubiertas. Las cubiertas de gelatina pueden suavizarse y solubilizarse cuando estas se humedecen pueden volverse más frágiles durante la etapa de secado. La densidad aparente superior de las cápsulas de almidón provee una cama de cubrimiento uniforme a las cápsulas. (Ravindra, 2012)

Las cápsulas de almidón son manufacturadas por un proceso de inyección en molde con rendimientos exactos y provee un excelente sellado de la tapa y el cuerpo. El llenado y el proceso de sellado son simultáneos, dando como resultado un producto final de buen sellado, seguro y relativamente resistente a futura manipulación. Almidón y HPMC (Hidroxi Metil Propil Celulosa) son buenos candidatos no solo para la fabricación de cápsulas duras sino además cápsulas blandas. Una de las limitaciones para su uso es el alto capital de inversión inicial. (Ravindra, 2012)

4. JUSTIFICACIÓN

La constante innovación y búsqueda de nuevas tecnologías supone una parte fundamental del desarrollo de la industria farmacéutica, la cual tiene una implicación global e interdisciplinaria que pretende producir nuevos conocimientos y emplearlos en el desarrollo y mejoramiento de medicamentos utilizados en la terapéutica actual. Las nuevas alternativas de producción son variadas e incluyen el desarrollo y utilización de materiales innovadores que suponen ventajas que van desde una mayor biodisponibilidad, atenuación de efectos adversos y reducción de costos que hacen posible la evolución constante de las distintas formas farmacéuticas. El almidón es un polisacárido de reserva energética de origen botánico, se puede encontrar en los frutos, semillas, hojas y tubérculos. Es insoluble en agua fría y se presenta en la naturaleza en forma de gránulos. Recientemente diversas investigaciones han enfocado el uso de este polisacárido en distintas aplicaciones industriales con resultados positivos como materia prima en la fabricación de polímeros biodegradables y distintos materiales de empaque.

La presente investigación tiene como objetivos principal la síntesis de un polímero a base de almidón de maíz y su utilización en la producción de cápsulas de gelatina dura para vitaminas hidrosolubles. Un polímero a base de almidón de maíz, el cual podría ser una alternativa más económica, viable y quizás con las mismas o mejores características de producción, compatibilidad y administración de formas farmacéuticas sólidas como las cápsulas de gelatina dura. Parte fundamental de investigación se centra en la realización de pruebas farmacopeicas de desempeño una vez que se hayan fabricado las cápsulas, conteniendo una o más vitaminas hidrosolubles y definir así las características y la utilización de polímero de almidón de maíz en cápsulas sólidas con el potencial como sustituto de cápsulas de gelatina o a base de proteína animal y para ser utilizado distintas con aplicaciones en la industria farmacéutica.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Establecer si las cápsulas fabricadas a partir de almidón de maíz gelatinizado pueden ser equivalentes a las cápsulas de gelatina dura como forma de dosificación.

5.2 ESPECÍFICOS

5.2.1 Determinar las características físico-mecánicas de las cápsulas de almidón gelatinizado por medio de pruebas de control de calidad (desintegración, variación de peso, contenido de humedad).

5.2.2 Determinar el comportamiento de la cápsula a través de la cantidad de principio activo liberado.

5.2.3 Determinar la susceptibilidad de las cápsulas de almidón de maíz gelatinizado a la contaminación microbiana.

5.2.4 Comparar descriptivamente las características de desempeño de las cápsulas de almidón de maíz gelatinizado y las cápsulas comerciales de gelatina dura y determinar su posible utilización como forma de dosificación.

6. HIPÓTESIS

Las cápsulas elaboradas a partir de almidón de maíz gelatinizado cumplen con las mismas características físico-mecánicas, microbiológicas y de disolución que las cápsulas de gelatina dura utilizadas como forma de dosificación para vitaminas hidrosolubles.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

7.1.1 Población: Todas las cápsulas fabricadas por moldeo de almidón de maíz gelatinizado.

7.1.2 Muestra: Las cápsulas elaboradas por moldeo de almidón de maíz gelatinizado llenadas con granulados de vitamina hidrosoluble (ácido ascórbico) y sometidas a pruebas de control de calidad o desempeño.

7.2. MATERIALES

7.2.1. Reactivos

- Solución amortiguadora de acetato 0.05M
- Solución de Yodo 0.1N VS
- Solución de Almidón TS
- Ácido clorhídrico 0.1N
- Ácido Sulfúrico 2N
- Naranja de metilo
- Agua des ionizada
- Glicerina
- Carregenina
- Almidón de maíz
- Hidróxido de potasio

7.2.2. Equipo

- Disolutor/Desintegrador
- Balanza analítica
- Balanza de humedad

- Horno de secado
- Estufa eléctrica
- Encapsuladora manual

7.2.3 Otros instrumentos

- Pines para moldeo de cápsulas
- Pinzas
- Tamiz
- Soporte universal

7.2.3. Cristalería

- Erlenmeyers
- Beakers
- Probetas
- Pipetas serológicas
- Pipetas volumétricas
- Varilla de agitación
- Bureta

7.3 MÉTODOS

7.3.1 Elaboración de cápsulas por moldeo

El método utilizado consistió en la humectación y gelatinización de moléculas de almidón de maíz de alto contenido de amilosa y la incorporación plastificante, preservante y demás componentes.

7.3.1.1 Fabricación de cápsulas por moldeo

El moldeo de cápsulas se realiza con pines de madera que confieren y controlan las dimensiones finales de la cápsula. Se someten a condiciones específicas de secado para obtener un porcentaje final de humedad de entre 13 y 16%. Se controla el grosor de la película de almidón por último se procede a desmoldar las cápsulas de los pines.

7.3.2 Preparación de polvos de vitamina hidrosoluble (ácido ascórbico)

El objetivo de preparar polvos de vitamina hidrosoluble es para prevenir la segregación de los componentes de la mezcla, haciéndolos más densos ocupando menos volumen por unidad de peso lo que permite un mejor llenado y dosificación de las cápsulas.

7.3.2.1 Procedimiento

- Tamizado de materias primas.
- Mezcla de polvos de ácido ascórbico con demás excipientes.
- Mezcla de polvos secos en mezclador V Blender por 7min a 40 rpm.
- Llenado de cápsulas con la mezcla de polvos.

7.3.3 Prueba de desintegración para suplementos dietéticos

El método utilizado es el descrito en la farmacopea de los Estados Unidos (The United States Pharmacopeia XXXVI). A los 30 minutos, levantar la canastilla del medio y observar las cápsulas: todas las cápsulas se desintegran, excepto los fragmentos de las cubiertas, si 1

ó 2 formas farmacéuticas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 formas farmacéuticas adicionales.

7.3.3.1 Preparación de reactivo

- Solución amortiguadora de acetato 0.05M, prepararla mezclando 2.99 g de acetato de sodio trihidrato y 1.66 mL de ácido acético glacial con agua para obtener 1000 mL de una solución con un pH de 4.50 ± 0.05 mantenida a $37 \pm 2^\circ\text{C}$ como medio de inmersión.

7.3.3.2 Procedimiento

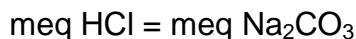
- Colocar 1 cápsula en cada uno de los tubos de la canastilla – gradilla.
- Agregar un disco a cada tubo.
- Poner el aparato en funcionamiento.
- Levantar canastilla a los 30 minutos.
- Observar cápsulas.

7.3.4 Prueba de disolución para suplementos dietéticos

El método utilizado es el descrito a en la farmacopea de los Estados Unidos (The United States Pharmacopeia XXXVI). Los requisitos se cumplen si no menos de 75% del contenido declarado de ácido fólico y no menos de 75% del contenido declarado de la vitamina indicadora o elemento indicador de las unidades analizadas, se disuelve en 1 hora.

7.3.4.1 Preparación de reactivo

Preparar 900 mL de ácido clorhídrico 0.1 N midiendo 3.88 mL de HCl concentrado y llevarlos a volumen con 900 mL de agua destilada. Valorar el HCl con Na_2CO_3 . La cantidad de Na_2CO_3 pesada (0.1 g) se pasará a un erlenmeyer, se disolverá con 250 mL de agua destilada y se añadirán 3 ó 4 gotas del indicador naranja de metilo. La disolución incolora adquirirá una coloración amarillenta. El indicador naranja de metilo presenta un pH de viraje de 3.1- 4.4 pasando de rojo a naranja.



7.3.4.2 Condiciones de disolución para vitaminas indicadoras

- Medio: Ácido clorhídrico 0.1N; 900 mL.
- Aparato 1: 100 rpm, para cápsulas.
- Tiempo: 1 hora.

7.3.5 Selección de vitaminas indicadoras y elementos indicadores

El método utilizado es el descrito en la farmacopea de los Estados Unidos (The United States Pharmacopeia XXXVI). El cumplimiento con los requisitos de disolución para los suplementos dietéticos que representan combinaciones de vitaminas hidrosolubles (Vitaminas Hidrosolubles, Cápsulas y Vitaminas Hidrosolubles, Tabletas) y combinaciones de vitaminas liposolubles e hidrosolubles (Vitaminas Oleosolubles e Hidrosolubles, Cápsulas y Vitaminas Liposolubles e Hidrosolubles, Tabletas) se determina midiendo la disolución de una sola vitamina indicadora de las vitaminas hidrosolubles presentes.

7.3.5.1 Procedimiento

- Combinar volúmenes iguales de las soluciones filtradas de las 6 muestras individuales tomadas,
- Determinar la cantidad disuelta de vitamina indicadora o elemento indicador, basada en el promedio de las 6 unidades sometidas a prueba.

7.3.5.2 Valoración de ácido ascórbico

- Determinar la cantidad disuelta de $C_6H_8O_6$ agregando 10 mL de ácido sulfúrico 1.0 N.
- Agregar 3 mL de almidón SR a 100 mL de la solución de prueba.
- Valorar con solución de yodo VS.
- Realizar corrección con blanco y hacer correcciones necesarias.
- Cada mL de yodo VS equivale a 8.806 mg de $C_6H_8O_6$.

7.3.6 Prueba de variación de peso de suplementos dietéticos

El método utilizado es el descrito en la farmacopea de los Estados Unidos (The United States Pharmacopeia XXXVI). Los requisitos se cumplen si cada peso individual está entre el 90% y 110% del peso promedio.

7.3.6.1 Procedimiento

- Pesar individualmente 20 cápsulas intactas y determinar el peso promedio.
- Si no todas las cápsulas están dentro de los límites mencionados, pesar individualmente las 20 cápsulas.

- Conservando la identidad de cada cápsula, retirar el contenido de cada cápsula con la ayuda de un pequeño cepillo o trozo de algodón.
- Pesar individualmente las cubiertas vacías y calcular para cada cápsula el peso neto de su contenido restando el peso de la cubierta del peso bruto respectivo.
- Determinar el contenido neto promedio a partir de la suma de los pesos netos individuales. Determinar la diferencia entre cada contenido neto individual y el contenido neto promedio: los requisitos se cumplen si (a) no más de 2 de las diferencias son mayores al 10% del contenido neto promedio y (b) en ningún caso la diferencia es mayor al 25%.

7.3.7 Prueba de contenido de humedad para suplementos dietéticos

El método utilizado consistió en determinar el porcentaje de humedad de las cápsulas de almidón mediante una balanza de humedad. Se someterán 6 cápsulas a la prueba, tomando como parámetro los reportes que indican que las cápsulas convencionales de gelatina dura son producidas con un contenido de humedad de entre el 11 y 16%. (Bowman, 2002)

7.3.7.1 Procedimiento

- Someter 5 cápsulas a secado en balanza de humedad.
- Secar las cápsulas por 3 minutos a 115°C.
- Calcular el valor de humedad obtenido en las 3 mediciones.
- El valor de humedad obtenido en cada medición no debe ser mayor al valor promedio de las 3 mediciones.

7.3.8 Análisis microbiológico

El método utilizado es el descrito en el Reglamento Técnico Centro Americano (RTCA). El análisis microbiológico se realizara con el fin de establecer la susceptibilidad a la contaminación microbiana de las cápsulas de almidón de maíz y compararlas con las cápsulas de gelatina dura.

7.3.8.1 Procedimiento

Se someterá un total de 5 muestras a análisis.

- Análisis de recuento aeróbico total (RAT).
- Análisis de mohos y levaduras.
- Análisis de *E. coli*.
- Análisis de *Salmonella sp*

7.4 DISEÑO DE LA INVETIGACIÓN

7.4.1 Formulación del polímero de almidón de maíz gelatinizado

Mediante el método de ensayo y error, se llevará a cabo la formulación del polímero de almidón de maíz gelatinizado variando los compuestos hasta obtener las características deseadas en las cápsulas de almidón de maíz gelatinizado.

7.4.2 Pruebas de control de calidad de las cápsulas

Se realizaron las siguientes pruebas control de calidad (pruebas de desempeño):

- Desintegración.

- Disolución.
- Variación de peso.
- Contenido de humedad.
- Microbiológico.

Las respuestas en todos los ensayos se pueden reducir a dos posibilidades: cumplimiento o no de la norma a seguir (United States Pharmacopeia - USP XXXVI y Reglamento Técnico Centro Americano).

7.5. DISEÑO ESTADISTICO DE LA INVESTIGACIÓN

Para determinar que las cápsulas cumplen con cada uno de los aspectos en forma significativa, se requiere la producción de 5 lotes distintos de cápsulas de almidón de maíz gelatinizado. Se evaluarán las cápsulas y se analizarán los resultados por medio de la prueba de hipótesis binomial para un nivel $\alpha=0.05$.

- $H_0: p \leq q \rightarrow p \leq 0.50$ (No cumplen con la especificación).
- $H_a: p > q \rightarrow p > 0.50$ (Si cumplen con la especificación).

Para rechazar H_0 , se requiere que los 5 resultados de las 5 pruebas a realizar cumplan con la especificación de la norma, de conformidad con la tabla de la distribución binomial. Se espera que todos los ensayos den satisfactorio, es decir, que cumplan.

7.5.1 Comparación con cápsulas comerciales de gelatina dura

Los ensayos son los mismos a realizar son los mismos descritos anteriormente para las cápsulas de almidón de maíz gelatinizado, la comparación se hará descriptivamente

8. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la investigación experimental, se organizaron de manera que se pueda comparar los resultados obtenido en cada una de las pruebas de desempeño a las que fueron sometidas tanto las cápsulas preparadas a partir de almidón gelatinizando como las capsulas de gelatina dura.

8.1. ENSAYO DE DESINTEGRACIÓN CÁPSULAS DE ALMIDON DE MAÍZ Y CÁPSULAS DE GELATINA DURA

La primera prueba de desempeño realizada fue el ensayo de desintegración, con el fin de determinar el tiempo de desintegración para formas farmacéuticas sólidas. En las siguientes tablas y graficas se reportan los resultados obtenidos en los ensayos de desintegración para las cápsulas de almidón de maíz y capsulas de gelatina dura.

Tabla No. 2

Ensayo de desintegración para capsulas de almidón de maíz

No. de Lote	Especificación	# cápsulas por ensayo	Dictamen
1	Desintegración < 30 min.	6 cápsulas	Cumple
2	Desintegración < 30 min.	6 cápsulas	Cumple
3	Desintegración < 30 min.	6 cápsulas	Cumple
4	Desintegración < 30 min.	6 cápsulas	Cumple
5	Desintegración < 30 min.	6 cápsulas	Cumple

Fuente: Datos experimentales

* Ensayo de desintegración cumple: (n=5, valor de significancia p=0.0313)

Tabla No. 3**Ensayo de desintegración para cápsulas de gelatina dura**

No. de Lote	Especificación	# cápsulas por ensayo	Dictamen
1	Desintegración < 30 min.	6 cápsulas	Cumple
2	Desintegración < 30 min.	6 cápsulas	Cumple
3	Desintegración < 30 min.	6 cápsulas	Cumple
4	Desintegración < 30 min.	6 cápsulas	Cumple
5	Desintegración < 30 min.	6 cápsulas	Cumple

Fuente: Datos experimentales

* Ensayo de desintegración cumple: (n=5, valor de significancia p=0.0313)

El valor p, en los ensayos de desintegración para ambos tipos de cápsulas fue menor al nivel de significancia estipulado $\alpha=0.05$ siendo una distribución binomial con una probabilidad de éxito a priori de 0.5. Esto indica que las cápsulas de almidón de maíz cumplen con la especificación de la norma para el ensayo de desintegración, al igual que las cápsulas de gelatina dura.

8.2. ENSAYO DE DISOLUCIÓN CÁPSULAS DE ALMIDON DE MAÍZ Y CÁPSULAS DE GELATINA DURA

A continuación se reportan los valores obtenidos en los ensayos de disolución tanto para cápsulas de almidón de maíz y capsulas de gelatina dura, liberando cuando menos el 75% del contenido declarado de vitamina indicadora; ácido ascórbico, según la normativa USP XXXVI.

Tabla No. 4

Resultado en % del contenido disuelto de ácido ascórbico por método de titulación yodométrica para cápsulas de almidón de maíz

No. de lote	% Disuelto						Media	Dictamen
	1	2	3	4	5	6		
1	92.45	88.22	96.53	85.24	85.91	87.05	87.77%	Cumple
2	84.23	87.03	91.34	85.23	81.73	83.36	85.49%	Cumple
3	86.43	92.65	82.67	89.11	85.21	86.23	87.05%	Cumple
4	84.33	94.62	91.86	96.53	83.02	92.17	88.83%	Cumple
5	90.31	80.84	83.05	84.25	92.26	83.79	85.75%	Cumple

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 5

Resultado en % del contenido disuelto de ácido ascórbico por método de titulación yodométrica para cápsulas de gelatina dura

No. de lote	% Disuelto						Media	Dictamen
	1	2	3	4	5	6		
1	87.34	95.06	92.74	89.83	91.32	97.23	92.25%	Cumple
2	93.42	91.32	95.86	88.23	95.55	97.21	93.60%	Cumple
3	89.54	97.21	92.94	92.12	86.07	89.01	91.15%	Cumple
4	87.64	92.04	89.63	94.19	88.87	90.35	90.45%	Cumple
5	86.84	88.45	94.74	89.62	90.06	89.62	90.25%	Cumple

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 6

Prueba T student para cápsulas de gelatina dura y cápsulas de almidón de maíz.

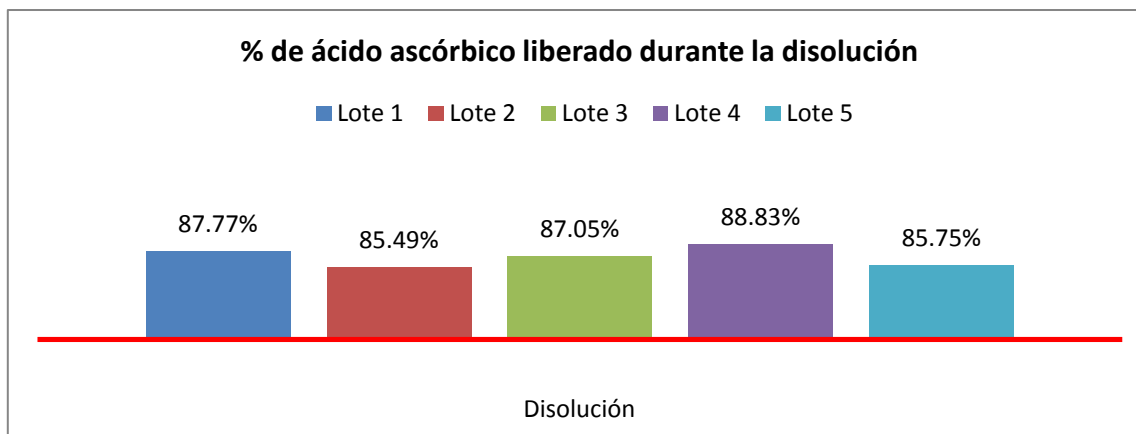
Prueba t Student	Cápsulas de Gelatina Dura	Cápsulas de almidón de Maíz
Media	91.5104	87.292
Varianza	11.44452067	18.63260833
Observaciones	30	30
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	58	
Estadístico t	3.845914043	
P(T<=t) una cola	0.000187705	
Valor crítico de t (una cola)	1.679427393	
P(T<=t) dos colas	0.00037541	
Valor crítico de t (dos colas)	2.014103359	

Fuente: Datos experimentales

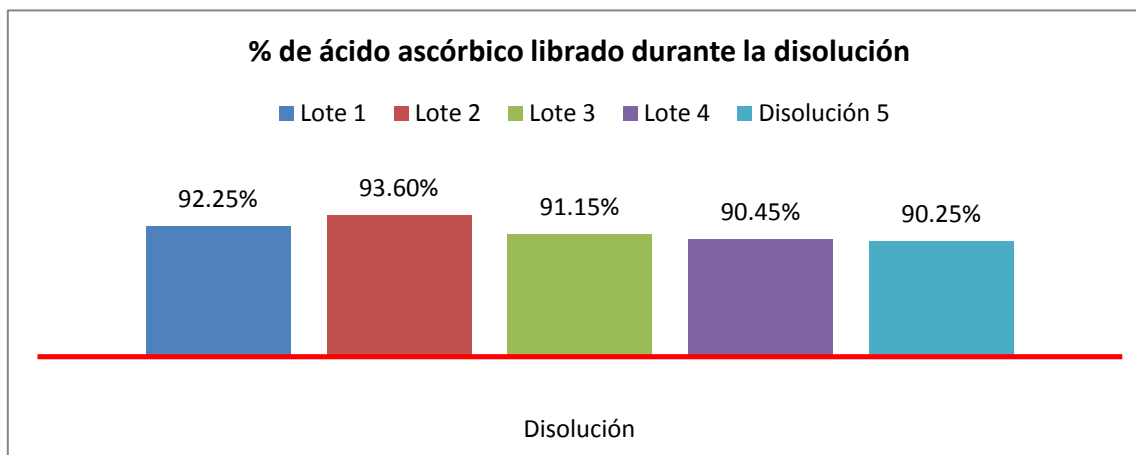
Se realizó la comparación de las medias de ambos ensayos de disolución utilizando una prueba T de student. El valor P obtenido indica que existe una diferencia significativa entre ambos ensayos de disolución y no se acepta la hipótesis nula.

Grafica No. 2

Cuantificación de ácido ascórbico por titulación yodométrica de cápsulas de almidón de maíz



Fuente: Datos experimentales

Grafica No. 3**Cuantificación de ácido ascórbico por titulación yodométrica de cápsulas de gelatina dura**

Fuente: Datos experimentales

8.3. PRUEBA DE VARIACIÓN DE PESO SUPLEMENTOS DIETETICOS

A continuación se reportan los resultados de la prueba de variación de peso para suplementos dietéticos (ácido ascórbico). Los requisitos se cumplen si cada peso individual está entre el 90% y 110% del peso promedio según la normativa USP XXXVI.

Tabla No. 7**Prueba de variación de peso para suplementos dietéticos en cápsulas de almidón de maíz**

No. de lote	Media	Resultado	Dictamen
1	1.219 g	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
2	1.216 g	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
3	1.210 g	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
4	1.212 g	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
5	1.211 g	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple

Fuente: Datos experimentales

* Ensayo de variación de peso cumple: (n=5, valor de significancia p=0.0313)

Tabla No. 8

Prueba de variación de peso para suplementos dietéticos en cápsulas comerciales de gelatina dura

No. de lote	Media	Resultado	Dictamen
1	1.119 g	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
2	1.122 g	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
3	1.118 g	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
4	1.119 g	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
5	1.121 g	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple

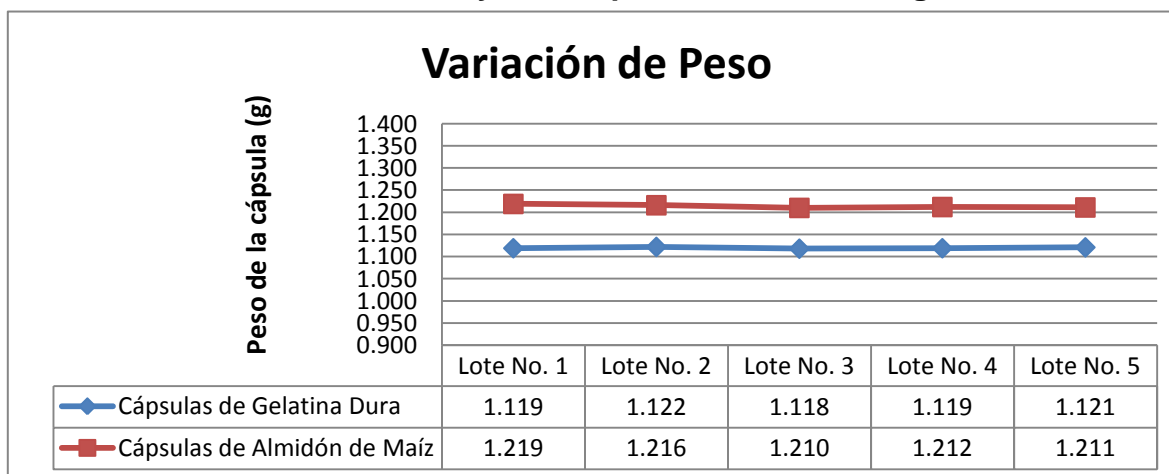
Fuente: Datos experimentales

* Ensayo de variación de peso cumple: (n=5, valor de significancia $p=0.0313$)

El valor p obtenido en la prueba de variación de peso para ambos tipos de cápsulas fue menor al nivel de significancia estipulado $\alpha=0.05$ siendo una distribución binomial con una probabilidad de éxito a priori de 0.5. Esto indica que las cápsulas de almidón de maíz cumplen con la especificación de la norma para la prueba de variación de peso, al igual que las cápsulas de gelatina dura en suplementos dietéticos.

Gráfica No. 4

Prueba de variación de peso para suplementos dietéticos en cápsulas de almidón de maíz y cápsulas de gelatina dura



Fuente: Datos experimentales

8.4. PRUEBA DE CONTENIDO DE HUMEDAD SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

A continuación se detallan los resultados de la prueba de contenido de humedad para cápsulas de almidón de maíz y cápsulas de gelatina dura utilizadas en suplementos dietéticos. Los requisitos se cumplen si el contenido de humedad no es menor a 11% y mayor a 15% con respecto al peso de la cápsula.

Tabla No. 9

Prueba de contenido de humedad para suplementos dietéticos en cápsulas de almidón de maíz

No. de lote	Media	Resultado	Dictamen
1	12.35%	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
2	13.00%	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
3	12.87%	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
4	14.55%	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
5	12.10%	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple

Fuente: Datos experimentales

* Ensayo de contenido de humedad, cumple: (n=5, valor de significancia $p=0.0313$)

Tabla No. 10

Prueba de contenido de humedad para suplementos dietéticos en cápsulas de gelatina dura

No. de lote	Media	Resultado	Dictamen
1	11.46%	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
2	11.60%	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
3	11.21%	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
4	11.37%	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple
5	11.79%	Ninguna cápsula fuera de especificación	Cumple

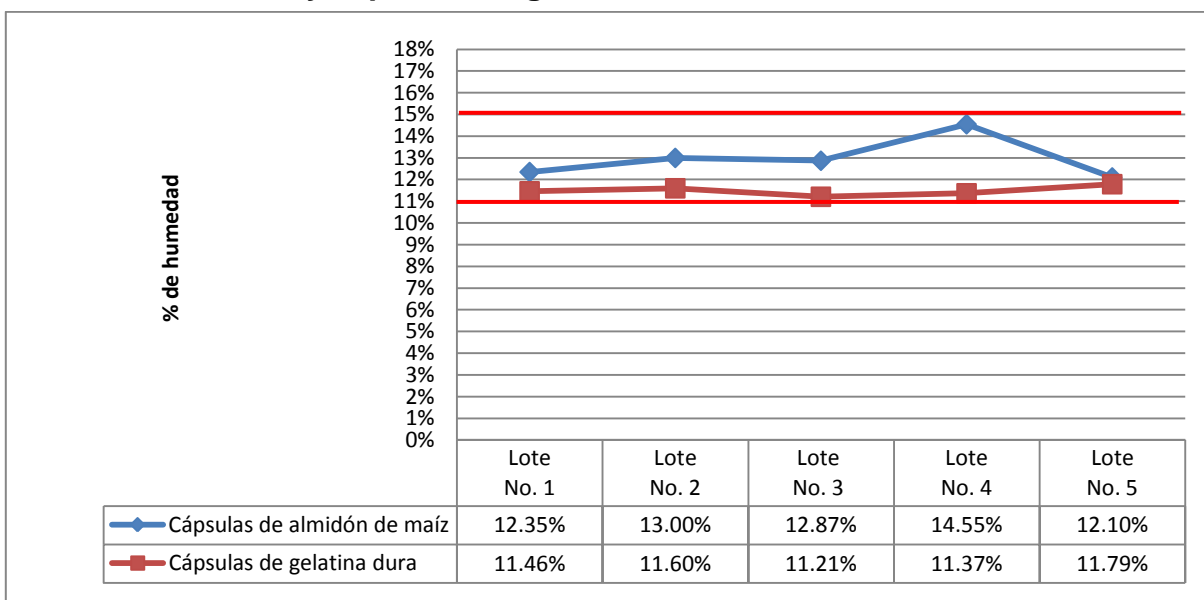
Fuente: Datos experimentales

* Ensayo de contenido de humedad, cumple: (n=5, valor de significancia $p=0.0313$)

El valor p obtenido en la prueba de contenido de humedad para las cápsulas de almidón de maíz fue menor al nivel de significancia estipulado $\alpha=0.05$ siendo una distribución binomial con una probabilidad de éxito a priori de 0.5. Esto indica que las cápsulas de almidón de maíz cumplen con la especificación de la norma para la prueba de contenido de humedad, al igual que las cápsulas de gelatina dura en suplementos dietéticos.

Gráfica No. 5

Prueba de contenido de humedad para suplementos dietéticos en cápsulas de almidón de maíz y cápsulas de gelatina dura



Fuente: Datos experimentales

8.5. PRUEBA DE ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

A continuación se presentan los resultados del análisis microbiológico en el que se evaluó la susceptibilidad a la contaminación microbiana tanto de las cápsulas de almidón de maíz como de las cápsulas de gelatina dura.

Tabla No. 11

Análisis microbiológico para cápsulas de almidón de maíz y cápsulas de gelatina dura.

Tipo de capsula		Recuento microbiano				
No. de lote						
Cápsulas de almidón de maíz	Mohos y levaduras	<i>E. coli</i>	<i>Pseudomona sp.</i>	<i>S. aureus</i>	Dictamen	
Lote 1	-	-	-	-	Cumple	
Lote 2	-	-	-	-	Cumple	
Lote 3	-	-	-	-	Cumple	
Lote 4	-	-	-	-	Cumple	
Lote 5	-	-	-	-	Cumple	
Cápsulas de gelatina dura	Mohos y levaduras	<i>E. coli</i>	<i>Pseudomona sp.</i>	<i>S. aureus</i>	Dictamen	
Lote 1	-	-	-	-	Cumple	
Lote 2	-	-	-	-	Cumple	
Lote 3	-	-	-	-	Cumple	
Lote 4	-	-	-	-	Cumple	
Lote 5	-	-	-	-	Cumple	

Fuente: Datos experimentales

* Ensayo de contenido de humedad, cumple: (n=5, valor de significancia p=0.0313)

**Recuento positivo (+); recuento negativo (-)

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En general el desempeño del almidón de maíz gelatinizado como medio de dosificación en cápsulas duras fue similar al desempeño ya demostrado por las cápsulas de gelatina dura durante todas las pruebas de control de calidad realizadas.

El ensayo de desintegración permitió determinar el tiempo necesario bajo condiciones específicas en las que se desintegraron las cápsulas, en las tabla No. 2 y No. 3 se muestra los resultados obtenidos durante el ensayo de desintegración para cápsulas de almidón de maíz y cápsulas de gelatina dura, ambos tipos de cubiertas se desintegraron en el tiempo menor establecido por la norma; por lo tanto ambos tipos de cubiertas cumplen con la especificación para el ensayo de desintegración de cápsulas duras en suplementos dietéticos.

Después de 30 minutos de desintegración las cápsulas de gelatina dura se desintegraron totalmente sin quedar en la canastilla restos de la misma, no así las cápsulas de almidón de maíz después de 30 minutos quedaron pequeños restos blandos de las cubiertas en las canastillas, esto debido a las propiedades físico-químicas del almidón que forma un gel con el enfriamiento formando una pasta de almidón gelatinizada. Distintos factores como la agitación, la temperatura y el tiempo de calentamiento modifican la gelificación del almidón así como las propiedades físico-mecánicas de las cubiertas fabricadas a partir de almidón de maíz lo cual explica la diferencia mostrada durante el ensayo de desintegración por ambos tipos de cápsulas.

El ensayo de disolución permitió determinar la cantidad liberada de ácido ascórbico por las cápsulas de almidón de maíz y capsulas de gelatina dura; con esta prueba se determinó que las cubiertas de las cápsulas fabricadas a partir de almidón de maíz gelatinizado presentan un comportamiento aceptable ante el ensayo de disolución, permitiendo la liberación de ácido ascórbico que al ser

cuantificado por valoración yodométrica directa, cumple con la especificación de la norma USP XXVI para el ensayo de disolución para suplementos dietéticos, liberando no menos del 75% del contenido de vitamina indicadora en una hora. Tal como se aprecia en la tabla No. 4 la media de los 5 ensayos de disolución para cápsulas de almidón de maíz se encuentra por arriba del 80% y ninguna disolución se encuentra fuera de especificación cumpliendo con los requisitos de disolución establecidos. De forma similar los ensayos de disolución realizados a las capsulas de gelatina dura cumplieron con la especificación a liberar más de 90% de acido ascórbico. (Ver tabla No. 5.)

En ensayo de disolución es importante en este tipo de vitaminas hidrosolubles pues permite medir determinar la tasa de liberación del contenido del agente activo en las cápsulas y su tasa de disolución en un medio específico, en este caso un medio acido que simula los fluidos gasticos (Ver grafica No. 1 y No. 2.), tanto las cápsulas de almidón de maíz como cápsulas de gelatina dura presentan un buen comportamiento durante el ensayo de disolución presentando valores de cuantificación por arriba del límite inferior indicado en la norma, resultando se las cápsulas de almidón de maíz resultan ser una forma de dosificación adecuada para suplementos dietéticos.

En la tabla No. 7 y No. 8 se presentan los resultados para el ensayo de variación de peso capsulas de almidón de maíz y cápsulas de gelatina dura respectivamente, los limites corresponden al 90 y 110% del peso promedio del contenido obtenido para cada tipo de cápsula obteniendo valores de peso dentro de la desviación permitida del peso promedio de cada muestra. Todas las cápsulas sometidas a la prueba se encuentran dentro de los límites permitidos, cumpliendo con la especificación. Existe una ligera diferencia en pesos del contenido de las cápsulas de almidón de maíz con valores obtenidos para cada unas de las medias de los 5 lotes de las cápsulas de gelatina dura, esta ligera variación de pesos se debe a las diferencias de fabricación de ambos tipos de cápsulas, pues aún con las limitaciones obvias para la fabricación de las cápsulas

de almidón de maíz, sus dimensiones y propiedades físicas similares permitieron obtener valores de variación de peso similares a los obtenidos a las cápsulas de gelatina dura, permitiendo una adecuada dosificación del contenido en cada una de las cápsulas

Se determinó que el contenido de humedad por las cubiertas de las cápsulas fabricadas a partir de almidón de maíz se encuentra ligeramente por arriba de los valores obtenidos de las cápsulas de gelatina dura, (Ver tabla No. 9 y 10.) Las cubiertas de las cápsulas de almidón de maíz cumplen con la especificación del contenido de humedad, lo anterior permite un adecuado moldeo, dosificación, acondicionamiento y estabilidad del principio activo encapsulado.

El análisis microbiológico permitió determinar que la susceptibilidad a la contaminación microbiana tanto de las cápsulas de almidón y cápsulas de gelatina dura es mínima al fabricarse bajo las condiciones controladas. El recuento microbiológico fue negativo para cada uno de los microorganismos evaluados (Ver tabla No. 11.), por lo tanto ambos tipos de cápsulas presentan resultados negativos para patógenos específicos y la ausencia de *E. coli*; característica importante de las formas farmacéuticas sólidas.

En el análisis estadístico, el valor P obtenido en cada una de las pruebas fue mayor al valor de significancia $\alpha = 0.05$ y al realizar la comparación estadística de las medias de ambos ensayos de disolución por medio de la prueba de T student, existe diferencia significativa rechazando la hipótesis nula. Por lo tanto se puede afirmar que ambos tipos de cápsulas se comportan de manera similar al someterlas a pruebas de control de calidad para suplementos dietéticos, siendo sus propiedades físico-mecánicas similares, por lo tanto, ambos tipos de cápsulas podrían utilizarse en suplementos dietéticos de ácido ascórbico, y se puede concluir que las cápsulas de almidón son equiparables a las cápsulas de gelatina dura como forma de dosificación

10. CONCLUSIONES

- La agitación, la temperatura y el tiempo de calentamiento modifican la gelificación del almidón y las propiedades físico-mecánicas de las cubiertas fabricadas a partir de almidón de maíz.
- Las cápsulas elaboradas a partir de almidón de maíz gelatinizado son equivalentes a las cápsulas de gelatina dura como forma de dosificación.
- Las cápsulas de almidón de maíz presentan un comportamiento similar a las cápsulas de gelatina dura al someterse a pruebas de desempeño farmacopeicas para suplementos dietéticos.
- Las cápsulas de almidón de maíz cumplen con el análisis microbiológico obteniendo resultados negativos para patógenos específicos y la ausencia de *E. coli*.
- No existe diferencia estadística significativa en las características físico-mecánicas entre las cápsulas de almidón de maíz y cápsulas de gelatina dura.

11. RECOMENDACIONES

- Determinar si el almidón de maíz gelatinizado es eficaz en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda.
- Determinar el cambio de las propiedades físicas y químicas de las cápsulas fabricadas a partir de almidón de maíz por medio de estudios de estabilidad.
- Determinar el comportamiento de las cápsulas de almidón de maíz al utilizarse en para otras aplicaciones farmacéuticas que no sean vitaminas hidrosolubles.
- Estudiar las variaciones reológicas, físico-mecánicas y químicas del almidón de maíz al modificarse la cantidad de almidón de maíz, la temperatura y tiempo de calentamiento.

12. REFERENCIAS

- Ahmed M. Salama. (2005). *Manual De Farmacognosia, Análisis Microscópico Y Fotoquímico De Plantas*. (1ra. Ed.) Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias.
- Bae, J., Cha, S., & Whiteside, S. (2007). *Film And Pharmaceutical Hard Capsule Formation Properties Of Mungbean, Waterchestnut, And Sweet Potato Starches*. ELSIEVER. Food Chemistry 106 (2008) 96–105. Pp 104.
- Bello, L., Agama, E., Sáyago, S., et al. (2000). *Some Structural, Physicochemical And Functional Studies Of Banana Starches Isolated From Two Varieties Growing In Guerrero, México*. Starch/Stärke. 52 (2-3): Pp. 68-73.
- Bernal, L., & Martínez, B. (2006). *Una Nueva Visión De La Degradación Del Almidón*. Revista del centro de investigación Universidad La Salle. 7 (25): Pp. 77-90.
- Biliaderis, G. (1991). *The Structure And Interactions Of Starch With Food Constituents*. Can J Physiol Pharmacol. 69: Pp. 60-78.
- Buléon A, et al. (1998). *Starch Granules: Structure And Biosynthesis*. Int J Biolog Macromol 23: Pp. 85-112.
- Bowman, B. J., & Ofner, C. M. III., (2002). *Hard Gelatin Capsules*. In A. Gennadios. Protein-based films and coatings. Boca Raton, FL: CRC press: Pp 367.
- Cole, G. (1998). *Evaluating Development And Production Costs: Tablets Versus Capsules*. Pharm Technol Eur 5: Pp. 17-26
- Delville J, et al. (2002). *Solid State Photocrosslinked Starch Bases Films: A New Of Family Of Homogeneous Modified Starches*. Carbohyd Polymers. 49: Pp. 71-81

- Fukuoka M, Ohta K & Watanabe H. (2002). *Determination Of The Terminal Extent Of Starch Gelatinization In A Limited Water System By Dsc*. J Food Eng. 53: Pp. 39-42.
- Tovar, B. (2008). *Caracterización Morfológica Y Térmica Del Almidón De Maíz (Zea Mays L) Obtenido Por Diferentes Métodos De Aislamiento*. Tesis Licenciado en Química de Alimentos. Universidad Autonomía del Estado de Hidalgo. Pachuca. Pp. 15-20.
- Gallant, D., & Bouchet, B. (1986). *Ultrastructure Of Maize Starch Granules: A Review*. J Food Microstructure. 5: Pp. 141-155.
- Guzmán, H. (1992). *Optimización De Un Procedimiento Enzimático Para La Licuefacción Y Sacarificación Del Almidón Mediante La Metodología De Superficie De Respuesta*. Tesis de Maestría. CINVESTAV-IPN. Irapuato, México.
- Jones, B. (1987). *The History Of The Gelatin Capsule. Hard Capsules*. Ed. Ridgway K., The Pharmaceutical Press.
- Morrison, W. (1995). *Starch Lipids And How They Relate To Starch Granule Structure And Functionality*. Cereal Foods World. 40: 437-446.
- Mua JP & Jackson DS. (1997). *Fine Structure Of Corn Amylose And Amylopectin Fractions With Various Molecular Weights*. J Agric Food Chem. 45: 3840-3847.
- Pineda, P, et al, (2010). *Papel Del Agua En La Gelatinización De Almidón De Maíz: Estudio Por Calorimetría Diferencial De Barrido*. Ingeniería y Ciencia, ISSN 1794–9165. 129-141.

- Ravindra, D. (2012). *Advancement In Manufacturing Of Non-Gelatin Capsule Shell A Review*. Dr.V.P.P.College of Pharmacy, Paithan road, Aurangabad, Maharashtra. ISSN: 2230-7583
- Stegemann, S. & Bornem, C. (2002). *Hard Gelatin Capsules Today And Tomorrow*. (2da Ed.) Capsugel Quality.
- Steven, G. (1995). *Recent Views On The Biosynthesis Of The Plant Starch Granule*. Glycosci Glycotechnol. 7 (37): Pp. 405-415.
- Tang, H., Watanabe, K., & Mitsunaga. T. (2002). *Characterization Of Storage Starches From Quinoa, Barley And Adzuki Seeds*. Carbohyd Polym. 49: Pp. 13-22.
- Tester, R, & Karkalas. (2004). *Starch-Composition, Fine Structure And Architecture*. J Cereal Sci. 39: Pp. 151-165.
- Thomas, D. & Atwell, W. (1999). *Starch Structure*. In: *Thomas Dj Y Atwell Wa Editors. Starches. Practical Guide For The Food Industry*. St Paul Minnesota USA: Eagan Press Handbook. Pp. 1-12.
- USP XXXVI. (2013). The United States Pharmacopeia. NF 31. The National Formulary.
- Vaclavik, V. (1998). *Fundamentos De Ciencias De Los Alimentos*. (3ra. Ed.) Editorial Acribia S.A. España. Pp. 45-54.
- Whistler, R., & Daniel, J. (1984). *Molecular Structure Of Starch*. Whistler Editors. Starch: Chemistry and Technology. New York, U.S.A. Academic Press. Pp. 154-180.

13. ANEXOS

13.1. Variación de peso para cápsulas de almidón de maíz

Variación de Peso para Cápsulas de Almidón de Maíz					
# de lote	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5
Cápsula #	1.093	1.865	1.384	1.232	1.245
1	1.023	1.078	1.093	1.007	1.563
2	0.998	1.006	1.234	1.027	1.289
3	0.902	0.997	0.987	0.923	0.938
4	1.123	0.956	1.382	0.973	1.293
5	1.245	1.543	1.219	1.123	1.002
6	0.976	0.876	1.084	1.243	1.389
7	1.678	1.457	1.121	1.832	0.943
8	1.049	1.098	0.973	1.263	1.532
9	0.997	1.568	0.992	0.892	0.987
10	0.978	1.479	1.343	1.348	0.993
11	1.112	1.234	1.332	1.212	1.224
12	1.112	0.996	0.982	0.983	1.631
13	1.243	0.994	1.238	1.327	1.231
14	1.384	1.679	1.283	0.992	1.159
15	1.092	1.543	1.283	1.283	1.375
16	1.632	0.867	1.382	1.529	0.994
17	1.093	0.993	1.219	0.976	1.223
18	0.912	1.065	0.963	1.372	0.964
19	0.874	1.243	0.927	1.254	1.235
20	1.201	0.995	1.992	1.654	1.228
Media	1.129	1.216	1.210	1.212	1.211

Fuente: Datos experimentales

13.2. Variación de peso para cápsulas de gelatina dura

Variación de Peso para Cápsulas de Gelatina Dura					
# de lote	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5
Cápsula #	0.902	1.003	1.202	1.292	1.245
1	1.123	0.983	1.023	1.219	1.002
2	1.008	0.992	0.963	0.948	1.224
3	0.987	1.254	0.927	1.302	0.973
4	1.238	1.028	1.992	0.993	1.098
5	1.283	1.382	1.084	1.264	0.996
6	1.283	1.219	0.982	0.952	1.078
7	1.123	0.992	1.093	1.165	1.184
8	1.219	1.113	1.343	1.012	1.143
9	0.943	1.028	1.293	1.263	0.993
10	1.102	1.345	1.078	1.283	0.995
11	1.375	1.293	1.023	1.037	1.254
12	0.994	1.002	0.876	1.239	1.219
13	0.956	0.987	0.992	1.084	1.207
14	1.209	1.238	0.993	1.382	1.093
15	0.996	1.283	1.245	1.093	1.245
16	1.243	1.219	1.023	1.024	0.987
17	1.093	1.201	1.197	0.973	1.072
18	1.105	1.093	0.987	0.983	0.993
19	1.234	0.978	0.964	0.992	1.289
20	1.081	0.938	1.203	1.003	1.243
Media	1.119	1.122	1.118	1.119	1.121

Fuente: Datos experimentales

13.3. Proceso de secado y moldeado del polímero de almidón de maíz



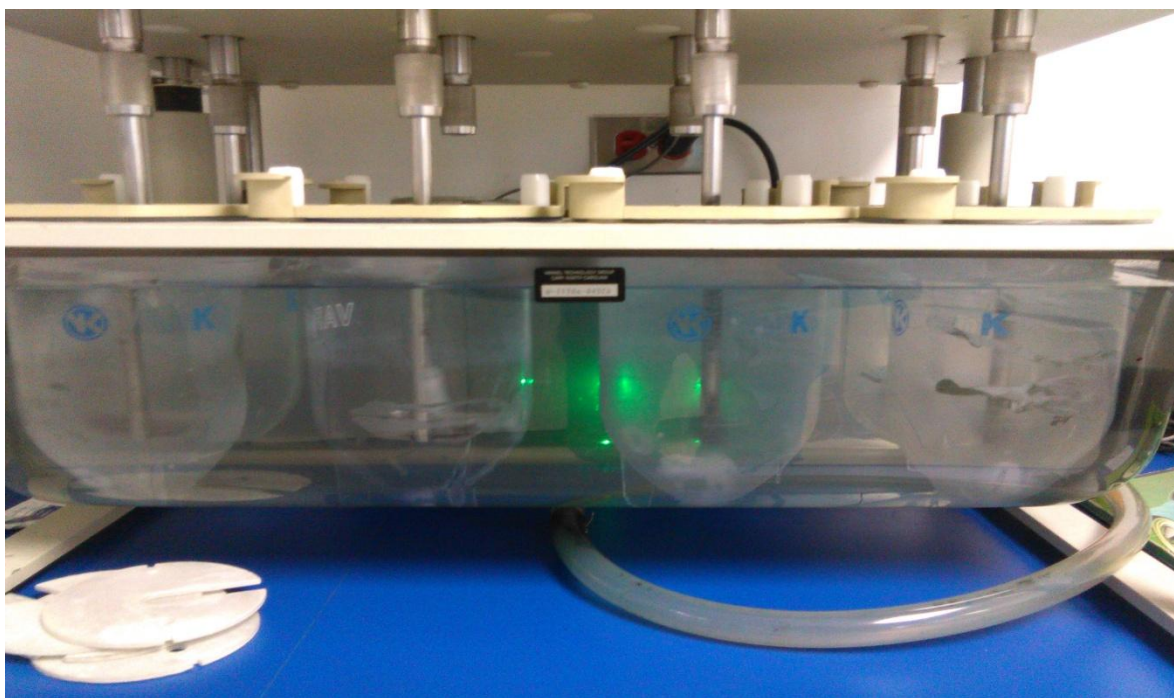
13.4. Desmoldado de cápsulas de almidón de maíz



13.5. Prueba de de desintegración para cápsulas de almidón de maíz y cápsulas de galantina dura



13.6. Ensayo de disolución para cápsulas de almidón de maíz



13.7. Prueba de contenido de humedad



13.8. Cápsulas de almidón de maíz y de gelatina dura conteniendo polvos de ácido ascórbico



Rafael Giovanni Orellana Carrera
Autor

Lic. Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi
Asesor

Lic. Francisco Estuardo Serrano Vives
Revisor

M.Sc. Hada Marieta Alvarado Beteta
Directora de Escuela

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda
Decano