Evaluación del Glicolato sódico de almidón como agente desintegrante eficaz en tabletas de liberación inmediata

Cruz Valiente C.R. [1], Melián Pérez K.[1], Sánchez Creagh O.[1], Fariñas Suárez O.[1], León Fernández V.[2], Dopico Ramírez D.[2]

1. Laboratorios MedSol. 5ta Avenida, No 9002 e/ 90 y 92, Miramar, Playa. La Habana, Cuba
2. Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar (ICIDCA). UEB Bioprocesos Cuba 10. Calle 4 entre 3 y 5 s/n Pablo Noriega, Quivicán, Mayabeque, Cuba.

Fecha de recepción: 02/03/2026 Fecha de aceptación: 22/04/2026
DOI: (Se mostrará en el documento final)

RESUMEN

Objetivos: Desarrollar y caracterizar glicolato sódico de almidón (SSG) sintetizado a partir de almidón de maíz y evaluar su funcionalidad como desintegrante en tabletas de liberación inmediata.

Métodos: Se sintetizó SSG mediante eterificación en medio heterogéneo, utilizando hidróxido de sodio y ácido monocloroacético, seguida de reticulación con epiclorhidrina. El material fue caracterizado fisicoquímica, microbiológica y tecnológicamente según la USP. Se evaluaron cuatro formulaciones de tabletas de liberación inmediata con el SSG en estudio. Se comprobaron los parámetros de calidad del producto terminado. Para Metformina, se realizó un estudio comparativo de disolución frente a un producto de referencia comercial. Los análisis microbiológicos incluyeron conteo total de aerobios, hongos y levaduras, y búsqueda de patógenos específicos.

Resultados: El desintegrante presentó un grado de sustitución de 3,71% (base anhidra) y un pH de 7,0; ambos dentro del rango farmacopeico. En todas las formulaciones, las tabletas cumplieron con las especificaciones de calidad. Los tiempos de desintegración fueron significativamente inferiores a los límites requeridos, oscilando entre 1 y 12 minutos. El perfil de disolución de Metformina con el SSG de estudio fue equivalente al del producto de referencia (f_2 = 64,88; f_1 = 2,86). Todos los lotes cumplieron los criterios microbiológicos establecidos.

Conclusiones: Se demostró que el SSG es un desintegrante funcional y competitivo para formulaciones de liberación inmediata. Los datos de equivalencia en la disolución respaldan su potencial como excipiente alternativo para la fabricación nacional de medicamentos esenciales, promoviendo la sostenibilidad y la independencia tecnológica en la industria farmacéutica.

Palabras clave: : glicolato sódico de almidón, desintegrante, tabletas de liberación inmediata

Evaluation of sodium starch glycolate as an effective disintegrating agent in immediate-release tablets

ABSTRACT

Objectives: Develop and characterize sodium starch glycolate (SSG) synthesized from corn starch and evaluate its functionality as a disintegrant in immediate drug release.

Methods: SSG was synthesized by etherification in a heterogeneous medium using sodium hydroxide and monochloroacetic acid, followed by crosslinking with epichlorohydrin. The material was characterized physicochemically, microbiologically, and technologically according to USP. Four immediate-release tablet formulations were evaluated with the SSG under study. The quality parameters of the finished product were verified. For metformin, a comparative dissolution study was performed against a commercial reference product. Microbiological analyses included total aerobic, fungal, and yeast counts, and a search for specific pathogens.

Results: Disintegrant exhibited a substitution degree of 3.71% (anhydrous base) and a pH of 7.0, both within the pharmacopoeial range. In all formulations, the tablets met quality specifications. Disintegration times were significantly lower than the required limits, ranging from 1 to 12 minutes. The dissolution profile of metformin with the SSG under study was equivalent to that of the reference product ($f_2 = 64.88$; $f_1 = 2.86$). All lots met the established microbiological criteria.

Conclusions: SSG was shown to be a functional and competitive disintegrant for immediate-release formulations. Dissolution equivalence data support its potential as an alternative excipient for the domestic manufacture of essential medicines, promoting sustainability and technological independence in the pharmaceutical industry.

Keywords: sodium starch glycolate, disintegrant, immediate-release tablets

vleon0969@gmail.com; vivian.leon@icidca.azcuba.cu

INTRODUCCIÓN

Las tabletas constituyen una de las formas farmacéuticas más utilizadas debido a su estabilidad, facilidad de administración y aceptación por parte de los pacientes.[1] Sin embargo, su eficacia terapéutica depende de la capacidad del comprimido para desintegrarse y liberar el ingrediente farmacéutico o principio activo (IFA) en el sitio de absorción. En este contexto, los agentes desintegrantes farmacéuticos son esenciales, puesto que promueven la rápida fragmentación de la tableta, aumentan la superficie de contacto del fármaco con los fluidos gastrointestinales y favorecen su disolución.[2-4]

El almidón nativo fue uno de los primeros excipientes empleados como agente desintegrante, pero sus limitaciones en la capacidad de hinchamiento impulsaron el desarrollo de derivados modificados. Entre ellos, el glicolato sódico de almidón (SSG), un producto modificado en forma de sal sódica del éter carboximetilado. Se puede producir a partir de almidones de diversos orígenes como el de patata, arroz, trigo o maíz.[5] Este derivado se ha consolidado gracias a su elevada capacidad de absorción de agua, rápido hinchamiento y excelente compatibilidad con otros excipientes.[6] Además, cumple con estrictos estándares de calidad microbiológica y estabilidad, lo que garantiza su seguridad en aplicaciones farmacéuticas.

En este trabajo se presenta la caracterización y evaluación de la funcionalidad del glicolato sódico de almidón, sintetizado a partir de almidón de maíz. Para tales fines, fueron evaluadas cuatro formulaciones de tabletas de liberación inmediata.

MATERIAL Y MÉTODOS

Como materia prima para la síntesis del desintegrante se empleó almidón de maíz procedente del fabricante chino Weifang Shengtai Medicine. La carboximetilación del polímero se realizó adaptando el método de eterificación en medio heterogéneo por reacción en dos etapas, acorde a lo informado en la literatura.[7-9] En el primer paso se activaron los grupos hidroxilos por maceración con hidróxido de sodio bajo régimen de agitación constante. En la segunda, se adicionó ácido monocloroacético (AMCA) y epiclorhidrina (EPCH) en relación molar 1:1:0,05 (almidón: AMCA: EPCH), manteniendo la agitación por 2 h a 50 °C. Terminada la reacción, se enfrió hasta temperatura ambiente y se realizaron etapas de neutralización con ácido acético y purificación con mezcla hidroalcohólica. El precipitado se secó a la misma temperatura del proceso de síntesis, se molió y el polvo se envasó en bolsas herméticamente cerradas. Las características físico-químicas, tecnológicas y microbiológicas del producto se comprobaron según los análisis que en cada caso se regulan en la Farmacopea.[10]

Para evaluar la funcionalidad del glicolato sódico de almidón como agente desintegrante, se emplearon cuatro formulaciones de tabletas de liberación inmediata, de uso frecuente en terapias orales: Metformina, Glimepirida, Paracetamol y Metoclopramida. Los porcentajes de desintegrante utilizado, la metodología de fabricación, así como las referencias de calidad del producto terminado empleadas en cada una de las formulaciones evaluadas, se muestran en la tabla 1. En cada caso, las adiciones de SSG se hicieron en iguales cantidades a las que habitualmente se añaden en los laboratorios farmacéuticos cubanos cuando se producen esos medicamentos utilizando EXPLOTAB importado de JRS PHARMA.

Desde el punto de vista tecnológico se evaluaron los parámetros: dureza, peso, espesor y tiempo de desintegración de los comprimidos, todos ellos respaldados por los procedimientos de fabricación. Los test de disolución y los ensayos microbiológicos se determinaron según las farmacopeas oficiales reportadas en la tabla 1.

Tabla 1. Particularidades de las formulaciones evaluadas

Formulaciones	Método de fabricación	SSG (*) (%)	Referencia de calidad del PT(**)
Metformina 500 mg	Vía húmeda	3,00	USP-40
Paracetamol 500 mg	Vía húmeda	5,00	USP-35
Metoclopramida 10 mg	Compresión directa	6,30	USP-35
Glimepirida 4 mg	Vía húmeda	4,21	USP-40

(*): Glicolato sódico de almidón; (**): Producto terminado

A efectos de comparar los perfiles de liberación, se seleccionaron los comprimidos de Metformina; los mismos fueron formulados tanto con el producto en estudio como con el referente comercial. El trabajo fue realizado cuidando que las condiciones en que se prepararon las tabletas y se concibieron los ensayos, fuesen las mismas en ambos casos. Al contrastar los comportamientos fue posible relacionar la liberación del IFA directamente con el ¨efecto control¨ que ejercen las propiedades físico-químicas del material polimérico en cuestión. La similitud entre los perfiles se determinó calculando los factores de similitud (f2) y diferenciación (f1); se consideraron similares si $f2 \geq 50$ y $f1 < 15$, valores exigidos por la mayoría de las agencias regulatorias.

En cuanto al análisis microbiológico de los medicamentos, se realizó conteo de bacterias, hongos y levaduras. Además, se evaluó la presencia de Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli y Salmonella sp, todo ello siguiendo indicaciones de la citada farmacopea.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el primer periodo de análisis, se observó qEn la tabla 2 se resumen las propiedades del derivado junto a los límites reconocidos en la farmacopea para dicha materia prima. En la síntesis, se llevaron a cabo dos procesos de modificación química: la sustitución para aumentar la hidrofilicidad y la reticulación para reducir solubilidad al contacto con el agua. Estas modificaciones se evidencian a través del ensayo de valoración que está vinculado directamente con el grado de sustitución, que es un indicativo del número de grupos hidroxilo en la molécula que se reemplazan por grupos carboximetilo. Una sustitución demasiado baja puede provocar hinchamiento y desintegración inadecuados, mientras que una excesivamente alta induce elevada solubilidad y menor integridad mecánica del excipiente. Por lo tanto, que el resultado se encuentre en el intervalo establecido es crucial para que se logre un equilibrio ideal que garantice la desintegración eficaz de los comprimidos, manteniendo al mismo tiempo la estabilidad de la formulación.

La pérdida por desecación se desvió, al exhibir valores superiores al 10,0%. Por su parte, el límite microbiano resultó conforme. Sin embargo, hubo crecimiento de hongos muy cercano al límite superior.

Desde el punto de vista tecnológico, los valores aportados por los índices de Carr y Hausner aportan criterios de fluidez que permiten caracterizar a este parámetro de aceptable. Las densidades de vertido y asentamiento, resultaron inferiores al límite especificado. En tal sentido, se considera que dicho comportamiento puede estar asociado con los valores de humedad obtenidos en la evaluación físico-química.

Los resultados de la caracterización tecnológica de las tabletas con adición del desintegrante en estudio para cada uno de los medicamentos se muestran en la tabla 3, en ella se presentan los valores promedios calculados para la dureza, el espesor y el peso. Debajo de cada resultado aparecen los límites establecidos para cada parámetro. Igualmente aparece el comportamiento en cuanto a desintegración y el tiempo límite. Es posible apreciar que los valores promedios de los tres parámetros evaluados se encuentran dentro de los intervalos límites permitidos, cumpliéndose con las especificaciones de calidad que se establece en la Empresa Laboratorios MedSol para esos productos terminados. Asimismo, los tiempos de desintegración resultaron muy inferiores a los establecidos como reto tecnológico.

La evaluación físico-química de los comprimidos de Metformina, mostrada a través de los perfiles de disolución (tablas 4 y 5 y figura 1), recogen los por cientos de IFA disuelto para las seis tabletas individuales de cada estudio a diferentes tiempos, tanto del lote de ensayo como de la referencia comercial. Los perfiles de liberación permiten visualizar la disolución durante el tiempo de estudio y comparar la acción que ejercen ambos desintegrantes.

Es posible apreciar que el perfil de disolución del lote de ensayo mostró una significativa similitud con el comercial tomado como referencia. A los 5 minutos, en el lote comercial se liberó el 72,5% del principio activo, mientras que en el de estudio se había cuantificado el 62,5%. A los 15 min se alcanzó la liberación completa para ambos casos, evidenciándose la capacidad del desintegrante. El factor de similitud (f2) fue 64,88 y el de diferenciación (f1) 2,86; lo que indica que la liberación del IFA ocurre de forma similar para todas las tabletas.

Durante la producción de formas sólidas de medicamentos, el control microbiológico resulta esencial, al igual que en todos los procesos que se realizan en la industria farmacéutica, Por lo tanto, el límite microbiano es muy utilizado para definir la conformidad de las tabletas. En el caso de los lotes en estudio, el conteo de hongos y levaduras estuvo por debajo de 102 UFC/g y los aeróbicos fueron inferiores a 103 UFC/g. En cuanto al resto de los controles todos resultaron libres de Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli y Salmonella sp.

Tabla 2. Resultados de la evaluación físico-química, microbiológica y tecnológica del derivado

Evaluación	Especificaciones	Resultados	Límites
Físico-química	Descripción	conforme	Polvo blanco, insípido, inodoro, de fluidez relativamente libre
	Solubilidad	conforme	Una dispersión al 2% p/v en agua fría, se sedimenta en reposo, en forma de una capa altamente hidratada
	Identificación	conforme	Una solución levemente acidificada desarrolla un color azul a violeta con la adición de yodo y yoduro de potasio
	Valoración (%)	BH= 3,28 BA= 3,71	2,8 - 4,2
	pH	7,05	5,5 - 7,5
	Contenido de cloruro de sodio (%)	2,02	≤ 7,0
	Pérdida por desecación (%)	11,55	≤ 10,0
Microbioló-gica	Límite microbiano	conforme	E. coli, ausencia en 1 g.
		conforme	Salmonella spp, ausencia en 10 g.
		conforme	Conteo Total de aerobios mesófilos (ufc/g) ≤ 103.
		conforme	Conteo Total de hongos y levaduras (ufc/g) ≤ 102.
Tecnológica	Densidad de vertido (g/cm3)	0,512	0,650 - 0,850
	Densidad asentamiento (g/cm3)	0,645	0,750 - 1,000
	Índice de Carr (%)	21	-
	Índice de Hausner	1,26	-

Tabla 3. Resultados tecnológicos de los lotes de ensayo en las formuladas evaluadas

Medicamentos	Peso(*) (mg)	Dureza(*) (kgf)	Espesor(*) (mm)	Desintegración (min)
Metformina	683,0 ±4,1 [646,0 - 714,0]	9,57 ± 0,53 [8,0 - 10,0]	5,68 ± 0,04 [5,50 - 5,90]	12[≤ 30]
Paracetamol	621,8 ± 5,9 [589,0 - 651,0]	10,7 ± 0,5 [6,0 - 10,0]	4,30 ± 0,04 [4,15 - 4,45]	3 [≤ 15]
Metoclopramida	130,2 ± 1,2 [117,0 - 143,0]	6,6 ± 0,6 [5,0 - 7,0]	2,50 ± 0,02 [2,25 - 2,55]	3 [≤ 15]
Glimepirida	190,2 ± 1,57 [175,25 - 204,25]	6, 1± 0,65 [5,0 - 6,0]	3,64± 0,02 [3,50 - 3,60]	1 [≤ 15]

(*) Se reporta el valor promedio de 20 tabletas ± desviación estándar.
Entre corchetes, los límites establecidos para cada ensayo.

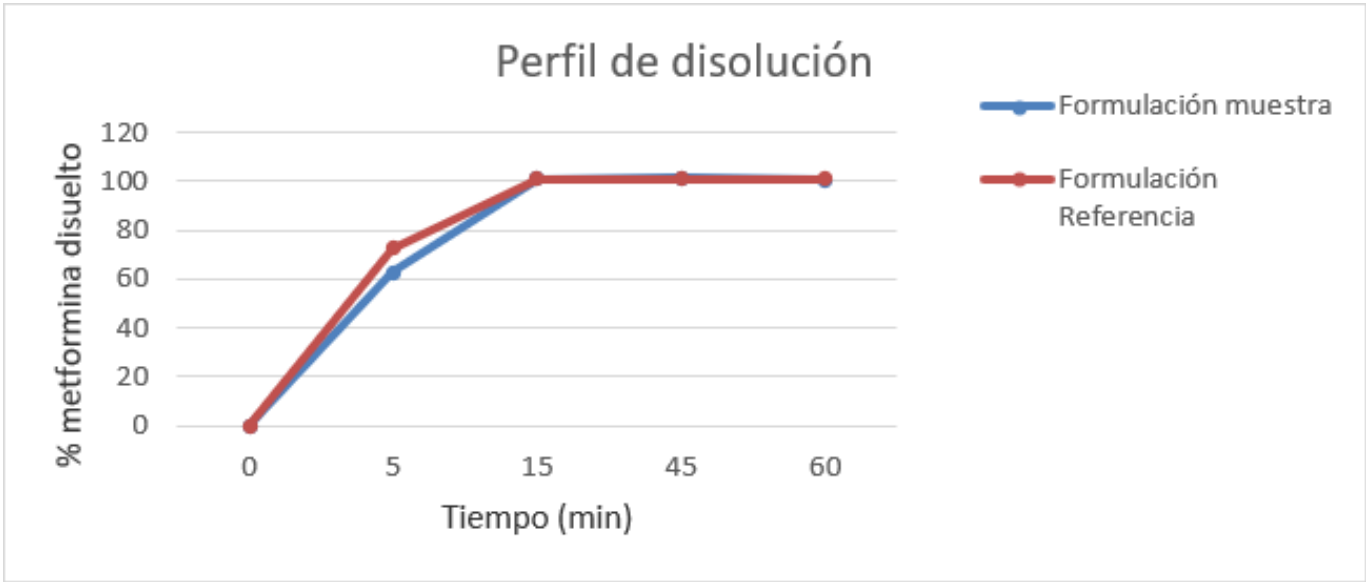
Tabla 4. Resultados de los Perfiles de Disolución de Metformina, lote de referencia

Tiempo/tabletas	% IFA disuelto			
	5 min	15 min	45 min	60 min
vaso 1	73,57	101,24	100,99	101,17
vaso 2	73,32	101,17	100,93	100,93
vaso 3	71,29	100,93	101,05	100,74
vaso 4	71,97	101,30	101,05	100,93
vaso 5	72,09	101,30	101,05	101,05
vaso 6	72,71	101,42	101,17	100,62
media	72,49	101,23	101,04	100,91
DE	0,87	0,17	0,08	0,20
CV	1,20	0,17	0,08	0,20

Tabla 5. Resultados de los Perfiles de Disolución de Metformina, lote de ensayo

Tiempo/tabletas	% IFA disuelto			
	5 min	15 min	45 min	60 min
vaso 1	64,37	100,59	101,43	100,98
vaso 2	62,75	100,72	101,50	100,72
vaso 3	67,73	100,85	101,56	101,04
vaso 4	58,22	101,50	101,30	100,59
vaso 5	61,13	101,50	101,30	100,72
vaso 6	61,52	101,56	101,50	100,79
media	62,62	101,12	101,43	100,81
DE	3,22	0,45	0,11	0,17
CV	5,15	0,44	0,11	0,17

Figura 1. Perfiles comparativos de la liberación de Metformina (referencia vs ensayo)



CONCLUSIONES

Las condiciones de síntesis resultaron apropiadas para modular las propiedades del derivado en dependencia de los requerimientos farmacopeicos. El glicolato sódico de almidón demostró propiedades físico-químicas y tecnológicas adecuadas, así como un impacto positivo en la liberación y biodisponibilidad de los principios activos que se evaluaron. Estos hallazgos respaldan su potencial como desintegrante farmacéutico en formulaciones sólidas orales de liberación inmediata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolhuis, G. K., & Armstrong, N. A. Excipients for direct compaction- an update. Pharmaceutical development and technology. 2006;11(1):111-124.

2. Sharma, S.N., Sonawane, R.S. Role of superdisintegrants in immediate release tablets: A review. Journal of Pharmaceutical and BioSciences. 2017; 5(1): 1-5.

3. Rani, N.; Dev, D.; Prasad, D.N. Recent Trends in Developments of Superdisintegrants: An Overview. J. Drug Deliv. Ther. 2022; 12:163–169.

4. Dilebo, J.; Gabriel, T. An Overview of Factors Affecting Superdisintegrants Functionalities. Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol. 2019; 12: 4355–4361.

5. Putra, O.N.; Musfiroh, I.; Elisa, S.; Musa, M.; Ikram, E.H.K.; Chaidir, C.; Muchtaridi, M. Sodium Starch Glycolate (SSG) from Sago Starch (Metroxylon sago) as a Superdisintegrant: Synthesis and Characterization. Molecules. 2024; 29:151.

6. J. Granados. V. León. D. Dopico. R. Hernández. Carboximetilalmidón y su potencial en la industria farmacéutica. Rev. Iberoamericana de polímeros. 2023; 24(3):131-142.

7. Zhang, B.; Li, X.; Xie, Q.; Tao, H.; Wang, W.; Chen, H.Q. Preparation and characterization of non-crystalline granular starch and corresponding carboxymethylstarch. International Journal of Biological Macromolecules. 2017;103: 656-662.

8. Li, S., Mujyambere, J. M. V., & Liu, M. Synthesis of carboxymethyl starch with high degree of substitution by a modified dry process. Adv. Mater. Res. 2011; 233–235: 306–310.

9. Thi, L.; Thuy, H.; Nguyen, L.; Thanh, P.; Quynh Nhu, N.; Thao, N.T.; Thi, H.; Thao, T.; Luong, N.T.; Van Khoi, N.; et al. Evaluation of reaction conditions for carboxymethylation of Mung Bean Starch using monochloroacetic acid. J. Sci. Technol. Food. 2020; 20: 37–46.

10. United States Pharmacopeia. USP 40-NF 35. Almidón Glicolato de Sodio. 2017; 4: 8080-8082.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.