

Caracterización de carboximetilcelulosa sódica reticulada y evaluación de su acción desintegrante en tabletas de Atorvastatina

MELIÁN PÉREZ K.¹, LEÓN FERNÁNDEZ V.², MIQUELI SIMÓN D.¹, GRANADOS LÓPEZ J.², DOPICO RAMÍREZ D.²

1. Empresa Laboratorios MedSol. UEB NOVATEC. Ave 15 No 216A03, Playa, La Habana, Cuba.

2. Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar (ICIDCA).

Fecha de recepción: 03/01/2025 Fecha de aceptación: 29/01/2025

DOI: : <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000500002>

RESUMEN

Objetivos: Caracterizar un hidrogel de celulosa sintetizado en Cuba y evaluar su idoneidad como desintegrante en formas farmacéuticas sólidas orales, empleando Atorvastatina 20 mg como fármaco modelo.

Métodos: La caracterización del derivado se realizó siguiendo la metodología establecida en la USP 40 NF35. Asimismo, la formulación de los comprimidos, ensayos de disolución, perfiles de liberación y análisis microbiológicos fueron realizados acorde a la propia farmacopea.

Resultados: Las propiedades químicas, tecnológicas y microbiológicas del derivado estuvieron dentro de los límites reconocidos en la farmacopea para un excipiente comercial con acción desintegrante de tabletas. La solubilidad en agua resultó superior a lo esperado, pero no interfirió en su funcionalidad, puesto que los resultados demostraron que las tabletas formuladas con adiciones del derivado tienen tiempos de desintegración adecuados y perfiles de disolución comparables a los obtenidos cuando se utiliza Croscarmelosa sódica.

Conclusiones: El hidrogel cumple con los requisitos establecidos para una materia prima farmacéutica con acción desintegrante, excpto en cuanto al porcentaje de sustancias solubles en agua. La CMC-SR sintetizada en Cuba es un excipiente viable en formulaciones de Atorvastatina y garantiza perfiles de disolución y tiempos de desintegración comparables a los de la Croscarmelosa sódica.

Palabras clave: carboximetilcelulosa, hidrogel, desintegrante, comprimidos, Atorvastatina

Characterization of cross-linked sodium carboxymethylcellulose and evaluation of its desintegrating action in Atorvastatin tablets

ABSTRACT

Objectives: Characterize a cellulose hydrogel synthesized in Cuba and evaluate its suitability as a disintegrant in solid oral pharmaceutical forms, using Atorvastatin 20 mg as a model drug.

Methods: Characterization of derivative was carried out following the methodology established in the USP 40 NF35. Likewise, the formulation of the tablets, dissolution tests, release profiles and microbiological analyzes were carried out according to the pharmacopoeia itself.

Results: Chemical, technological and microbiological properties of derivative were within the limits recognized in the pharmacopoeia for a commercial excipient with tablet disintegrating action. The solubility in water was higher than expected, but did not interfere with its functionality, since the results demonstrated that the tablets formulated with additions of the derivative have adequate disintegration times and dissolution profiles, comparable to those obtained when Croscarmellose sodium is used.

Conclusions: The hydrogel meets the requirements established for a pharmaceutical raw material with disintegrating action, except for the water-soluble substances percentage. CMC-SR synthesized in Cuba is a viable excipient for Atorvastatin formulations and guarantees dissolution profiles and disintegration times comparable to those of Croscarmellose sodium.

Keywords: carboxymethylcellulose, hydrogel, disintegrant, tablets, Atorvastatin

INTRODUCCIÓN

Las formulaciones de medicamentos requieren de la incorporación de agentes aglutinantes, dispersantes, desintegrantes, enmascaradores de color o sabor, entre otros que son conocidos como excipientes. Los polisacáridos han sido usados para esta aplicación y en particular los derivados de la celulosa son muy demandados. Estos productos cumplen con los requisitos que impone el diseño de materiales para su aplicación en la salud humana, pues son fisiológicamente inocuos y bien tolerados por la piel y las mucosas.

En la fabricación de formas sólidas de entrega de medicamentos, resulta imprescindible la adición de agentes con función desintegrante, con el objetivo de permitir la rápida dispersión de sus componentes en fragmentos más pequeños y con ello mejorar la biodisponibilidad de los fármacos.

La carboximetilcelulosa sódica reticulada (CMC-SR) es un hidrogel que se sintetizó a partir de celulosa,¹ mediante carboximetilación y entrecruzamiento simultáneo de las cadenas del polímero. Su capacidad para absorber agua e hincharse lo convierte en una opción para la liberación de fármacos por vía oral.^{2,3}

El uso de este tipo de productos no solo permite optimizar el proceso de disolución de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA), sino que también mejora la estabilidad de las tabletas durante su vida útil.⁴ Estos beneficios resultan esenciales para garantizar la consistencia y calidad de los medicamentos, cumpliendo con las exigencias regulatorias y las expectativas terapéuticas. En este trabajo se muestran las características físicoquímicas, tecnológicas y microbiológicas del derivado, así como su acción desintegrante en tabletas de Atorvastatina. Todos los análisis se realizaron siguiendo las normativas establecidas en la Farmacopea⁵ y los resultados se compararon con los límites establecidos en ella para Croscarmelosa sódica. Asimismo, los ensayos de disolución y perfiles de liberación fueron cotejados con los que se obtienen al emplear el referido producto comercial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las características físico-químicas, tecnológicas y microbiológicas del producto se comprobaron según los análisis que en cada caso se regulan en la Farmacopea.⁵

Para evaluar la funcionalidad de CMC-SR como desintegrante, se formularon comprimidos de Atorvastatina 20 mg adicionando 1,2% del derivado,

que es la cantidad que habitualmente se añade en Cuba cuando se produce ese medicamento utilizando Croscarmelosa de sodio importada de JRS PHARMA. De esta forma se pudo establecer una confrontación directa de la acción desintegrante entre ambos. A efectos de comparar resultados, el trabajo fue realizado cuidando que las condiciones en que se prepararon las tabletas y se concibieron los ensayos de disolución fuesen las mismas tanto para el producto en estudio como para el referente comercial. Al contrastar los comportamientos fue posible relacionar la liberación del IFA directamente con el "efecto control" que ejercen las propiedades físicoquímicas del material polimérico en cuestión. Por otra parte, la calidad de los comprimidos en cuanto a color, forma, ausencia o presencia de defectos físicos, peso, dureza, entre otros también está condicionada por el material en estudio.

Los ensayos incluyeron pruebas de dureza, peso, altura, tiempo de desintegración y perfil de disolución, realizados de acuerdo con la metodología estándar de la USP 40⁵. La similitud entre los perfiles de disolución de las tabletas con adición de CMC-SR y las de referencia con Croscarmelosa sódica, se determinó calculando los factores de similitud (f_2) y diferenciación (f_1). Los perfiles se consideraron similares si $f_2 \geq 50$ y $f_1 < 15$, valores exigidos por la mayoría de las agencias regulatorias.

En cuanto al análisis microbiológico en el medicamento se realizó conteo 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

En la tabla 1 se resumen las propiedades físicoquímicas y tecnológicas del derivado y los límites reconocidos en la farmacopea para el producto comercial. Durante la síntesis ocurren simultáneamente dos reacciones, una de ellas le confiere al producto las características de hidrogel y limita su solubilidad en agua. El hecho de que el porcentaje de sustancias solubles en agua resultara superior a lo esperado está vinculado con el grado de entrecruzamiento alcanzado, por lo que un incremento en la cantidad de enlaces cruzados pudiera contribuir a la disminución de la solubilidad en agua y a que se alcancen los valores límites prefijados por debajo del 10%. En cuanto a la verificación del límite microbiano, los conteos de bacterias y hongos resultaron inferiores a los míni-

mos permitidos. Asimismo, se comprobó la ausencia de E. Coli.

Tabla 1. Resultados de la evaluación fisicoquímica y tecnológica de CMC-SR

Propiedades	Límites	Resultados
pH	5,0-7,0	6,2
Pérdida por desecación, %	< 10,0	7,8
Cloruro de sodio y glicolato de sodio, %	< 0,5	0,48
Grado de sustitución	0,60-0,85	0,75
Sustancias solubles en agua, %	< 10,0	23,19
Volumen de sedimentación, mL	10,0-30,0	29,0
Residuos de ignición (%)	14,0-25,0	19,05
Densidad de vertido, g/cm ³	0,45-0,55	0,49
Densidad de asentamiento, g/cm ³	0,65-0,75	0,70
Distribución de tamaño de partícula, %	80% ≤125 μm	≤125 μm (80,1%)

Los resultados de la caracterización tecnológica de las tabletas con adición de CMC-SR se muestran en la tabla 2, en ella se presentan los valores promedios calculados para la dureza, la altura y el peso; así como los límites establecidos para dichos parámetros. Igualmente aparece el comportamiento en cuanto a desintegración y tiempo límite. Es posible apreciar que los valores promedio 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 el producto terminado. Asimismo, los tiempos de desintegración resultaron inferiores al máximo permitido.

La evaluación fisicoquímica de los comprimidos mostrada a través de los perfiles de disolución (tablas 3,4 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 liberación del IFA durante el tiempo de estudio y comparar la acción desintegrante que ejercen tanto la Croscarmelosa (materia prima de referencia) como el CMC-SR en estudio.

Tabla 2. Resultados tecnológicos del lote de ensayo en tabletas de Atorvastatina 20 mg

	Lote de ensayo		
	Peso (mg)	Dureza (kgf/Monsanto)	Altura (mm)
	299	7,34	4,08
	300	7,55	4,10
	299	7,88	4,06
	301	7,68	4,10
	299	6,92	4,07
	299	8,07	4,08
	303	8,32	4,09
	300	7,34	4,09
	300	7,19	4,07
	298	7,02	4,09
	298	7,49	4,07
	297	7,63	4,06
	299	6,98	4,08
	299	7,01	4,10
	302	7,96	4,07
	300	7,93	4,10
	300	7,52	4,08
	300	7,27	4,10
	301	8,63	4,05
	299	7,32	4,10
Promedios	299,6	7,55	4,08
Límites	285,0 - 315,0	5 - 9	3,9 - 4,3
Desintegración ≤ 15 min en agua	1 min 59 seg		

Los perfiles de disolución juegan un papel crucial en la evaluación de la eficacia de un desintegrante, ya que reflejan cómo se libera el principio activo en condiciones *in vitro* controladas. En el estudio, el perfil de disolución del lote de ensayo de Atorvastatina, formulado con CMC-SR, mostró una similitud significativa con el lote de referencia que contenía croscarmelosa sódica. A los 15 minutos, en el lote de ensayo se alcanzó 96,23% de liberación de principio activo, mientras que el lote de referencia liberó 96,75%. La liberación completa de ambos lotes se logró a los 45 minutos. La capacidad de CMC-SR para favorecer la rápida desintegración es un aspecto positivo para lograr el efecto deseado en los medicamentos de liberación inmediata.

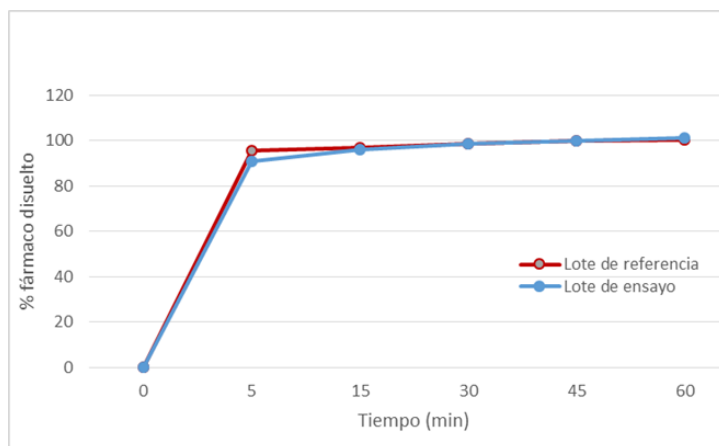
El factor de similitud (f_2) fue de 79,74; lo que indica que las tabletas con CMC-SR se comportaron

Tabla 3. Resultados individuales de la liberación de la atorvastatina en el tiempo del ensayo para el producto de referencia

Tiempo/ tabletas	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min
vaso 1	95,90	97,02	98,74	100,38	100,90
vaso 2	95,48	96,81	99,24	100,06	100,57
vaso 3	95,79	96,81	98,93	100,06	100,26
vaso 4	95,59	96,81	98,83	99,95	100,47
vaso 5	95,48	96,60	98,93	99,95	100,36
vaso 6	95,69	96,50	98,83	99,85	100,57
media (%)	95,62	96,75	98,87	100,03	100,50
Desviación estándar (%)	0,15	0,16	0,16	0,14	0,18

Tabla 4. Resultados individuales de la liberación de la atorvastatina en el tiempo del ensayo para lote con adiciones de CMC-SR

Tiempo/ tabletas	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min
vaso 1	91,46	96,71	98,95	99,87	101,72
vaso 2	90,53	96,70	98,62	99,75	101,28
vaso 3	90,22	95,88	98,52	99,24	101,18
vaso 4	90,94	95,68	99,14	99,95	100,98
vaso 5	91,04	95,78	98,73	99,95	100,88
vaso 6	91,46	96,70	98,62	100,16	101,28
media (%)	91,04	96,23	98,74	99,82	101,28
Desviación estándar (%)	0,49	0,48	0,22	0,31	0,43

Figura 1. Perfiles comparativos de la liberación de Atorvastatina para el lote de referencia y el de la muestra de ensayo

de manera similar a las formuladas con Croscarmelosa sódica. Estos valores permiten enmarcar la equivalencia terapéutica entre formulaciones diferentes,⁶ por lo que CMC-SR pudiera ser un sustituto del producto comercial en las producciones de Atorvastatina 20 mg. Sin embargo, es fundamental resaltar que la eficacia del derivado puede estar condicionada por las propiedades fisicoquímicas del fármaco, por lo que su uso en otros medicamentos podría requerir ajustes adicionales en la formulación para obtener perfiles de disolución satisfactorios.⁷

Durante la producción de formas sólidas de medicamentos el control microbiológico de los lotes 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.*

CONCLUSIONES

Los resultados de la evaluación del derivado CMC-SR permitieron concluir que el producto cumple con todos los requisitos establecidos para esta materia prima, en cuanto a ensayos tecnológicos y microbiológicos se refiere. Asimismo, en el informe de la analítica se encontró que el porcentaje de sustancias solubles en agua es superior a lo esperado, por lo que en experimentos futuros debe incrementarse el número de enlaces cruzados. La CMC-SR sintetizada en Cuba ha demostrado ser un excipiente viable como desintegrante en formulaciones de Atorvastatina. Los perfiles de disolución y los tiempos de desintegración obtenidos fueron comparables a los de la Croscarmelosa sódica de referencia, confirmando la funcionalidad del excipiente en este medicamento.

RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con estudios a largo plazo para evaluar la estabilidad de los comprimidos formulados con CMC-SR, así como ampliar las investigaciones en otros medicamentos para verificar la versatilidad de este excipiente en diversas formulaciones. Asimismo, se sugiere realizar pruebas de uniformidad entre lotes y a mayor escala que permitan confirmar la viabilidad del producto.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.** León V, Dopico D. Capítulo 3: Derivados de Celulosa. En: Pulpas papeles y otros derivados. San Miguel del Padrón. Cuba. ed: Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar; 2018. ISBN 978-959-7165-56-9.
- 2.** Bhusnure OG, Gholve SB, Giram PS, Thonte SS, Mane JM, Kazi PA, et al. Role of Superdisintegrating in Fast Dissolving Tablets. *IJPPR Human*. 2015;4(2): 263-281.
- 3.** Berardi A, Bisharat L, Quodbach J, Rahim SA, Perinelli DR, Cespi M. Advancing the understanding of the tablet disintegration phenomenon–An update on recent studies. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;598:120390.
- 4.** Quodbach J, Kleinebudde P. Critical review on tablet disintegration. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2015;21(6):1-12.
- 5.** United States Pharmacopeia USP 40-NF35. Croscarmellose Sodium. 2017.
- 6.** Andugula A, Sharma P K, Satapathy T. A review on superdisintegrants in solid dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2021;13(5):254-62.
- 7.** Zarnpi P, Flanagan T, Meehan E, Mann J, Fotaki N. Surface dissolution UV Imaging for characterization of superdisintegrants and their impact on drug dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;577:119080.