

CARBOXIMETILALMIDÓN Y SU POTENCIAL USO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Jahyla H. Granados López*, Vivian León Fernández, Genaro Raúl Hernández Sánchez, Daisy Dopico Ramírez

Departamento de investigación y desarrollo, UEB Bioprocesos Cuba 10 (ICIDCA), Mayabeque, Cuba.
Correo electrónico: jahyla1026@gmail.com

Recibido: Junio 2023; Aceptado: Julio 2023

RESUMEN

Los excipientes son los componentes, diferente al principio activo, que se agregan intencionalmente a la formulación de un medicamento. Los mismos son considerados como aditivos funcionales que ayudan en la fabricación y desempeño de las formas de dosificación, contribuyendo a diferentes propósitos, tales como: diluir, aglutinar, lubricar y desintegrar. En aras de aportar al conocimiento, se ha profundizado en el uso de compuestos derivados del almidón que resultan muy demandados en las producciones de medicamentos, atribuyéndole a este trabajo el objetivo de actualizar la información relacionada con la síntesis y las aplicaciones de un excipiente de base almidón: carboximetilalmidón (CMA), siendo éste un almidón modificado a través de reacciones de eterificación con ácido monocloroacético, en presencia de hidróxido de sodio. Se encontró que algunas experiencias demostraron que el uso del CMA en producciones farmacéuticas, tales como: Domperidona y Clorfeniramina, arrojaron resultados óptimos en cuanto a su velocidad de liberación; superando los valores de otros excipientes comerciales.

Palabras claves: industria farmacéutica, excipientes, carboximetilalmidón, síntesis, reticulación

ABSTRACT

The excipients are the components, other than the active principle, that are added intentionally to the formulation of a medicine. They are considered as functional additives that help in the manufacture and performance of the dosage forms, contributing to different purposes, such as: diluting, binding, lubricating, and disintegrating. In order to contribute to knowledge, the use of compounds derived from starch that are highly demanded in the production of medicines has been deepened, attributing to this work the objective of updating the information related to the synthesis and applications of a base excipient. starch: carboxymethylstarch (CMA), which is a modified starch through etherification reactions with monochloroacetic acid, in the presence of sodium hydroxide. It was found that some experiences showed that the use of CMA in pharmaceutical productions, such as: Domperidone and Chlorpheniramine, yielded optimal results in terms of its release speed; surpassing the values of other trading excipients.

Keywords: pharmaceutical industry, excipients, carboxymethyl starch, synthesis, crosslinking

1. INTRODUCCIÓN

La formulación farmacéutica es un proceso mediante el cual se combinan diferentes sustancias químicas, incluido el ingrediente activo. Esta se puede realizar de forma enteral, parenteral o tópica, incluyendo generalmente el proceso de dosificación del medicamento. La manufactura de los fármacos requiere de excipientes que contribuyan a la producción de las diferentes formas de entrega: tabletas, cápsulas, colirios, jarabes, entre otros. Los excipientes, son sustancias inactivas que se mezclan con el principio activo para dar consistencia a las formulaciones. Se prefiere que estos no tengan acción farmacológica propia, aunque algunos podrían tener efectos en ciertas circunstancias. La selección de determinados excipientes para las producciones de medicamentos es posible

realizarla teniendo en cuenta la vía de administración del fármaco, así como la capacidad de activar el ingrediente activo lo suficiente como para hacer competitivo el producto [1].

Los polisacáridos han sido usados como excipientes en la industria farmacéutica, cumpliendo funciones desde agentes de suspensión de mezclas de polvos insolubles, hasta agentes emulsionantes de aceites e incluso como adhesivos en píldoras y pastillas. Inicialmente, son compuestos en los que se pueden formar dispersiones coloidales, pueden ser cristalizados y mantienen un aspecto de sólido color blanco además carecen de poder reductor. Particularmente, los polisacáridos derivados de la celulosa y el almidón son productos que cumplen con los requisitos que impone el diseño de materiales para su aplicación en la salud humana, pues son fisiológicamente inocuos, bien tolerados por la piel y las mucosas y pueden emplearse como aglutinantes, diluyentes, solubilizantes y/o desintegrantes; coadyuvando en los sistemas de entrega de medicamentos [2].

Específicamente, los desintegrantes son sustancias que se añaden en las formulaciones con el fin de romper o disgregar una tableta en fragmentos más pequeños y mejorar la biodisponibilidad de los fármacos. Dentro de esta línea se ha encontrado el carboximetilalmidón (CMA) que es uno de estos derivados y se comercializa por diferentes suministradores en el mercado internacional con nombres como Explotab[®], Primojel[®], Vivastar[®], los cuales se pretenden tomar como referencia.

2. DESARROLLO

2.1. El almidón

El almidón es un polímero natural, barato, disponible, renovable y biodegradable de origen vegetal. Es producido por muchas plantas como fuente de energía almacenada, posee la característica de ser insoluble en agua fría y generalmente se deposita como diminutos gránulos de tamaño entre 1 a 100 micrómetros, con la posibilidad de tener mayores diámetros [2]. Se encuentra en hojas de plantas, tallos, raíces, bulbos, nueces, semillas y cultivos básicos como arroz, maíz, trigo, yuca y papa. [3, 4].

Químicamente son polisacáridos compuestos por moléculas de glucosa, unidas entre sí por enlaces α -D-(1-4) y/o β -D-(1-6). Consta de dos componentes estructurales principales: la amilosa (figura 1) y la amilopectina (figura 2). La primera es esencialmente un polímero lineal o ligeramente ramificado, en el que los residuos de glucosa están unidos por enlaces α -D-(1-4) que generalmente constituyen 15-20 % del almidón. Por otra parte, la amilopectina es altamente ramificada, con enlaces α -D-(1-4) y β -D-(1-6). Tiene un grado de polimerización promedio de 2 millones, mientras en la amilosa es de hasta 6000.

La funcionalidad y propiedades del almidón, como la resistencia mecánica y la flexibilidad, relacionadas con el carácter de la región cristalina, dependen de la relación entre la amilosa y la amilopectina, del grado de ramificación y de la distribución del peso molecular [5].

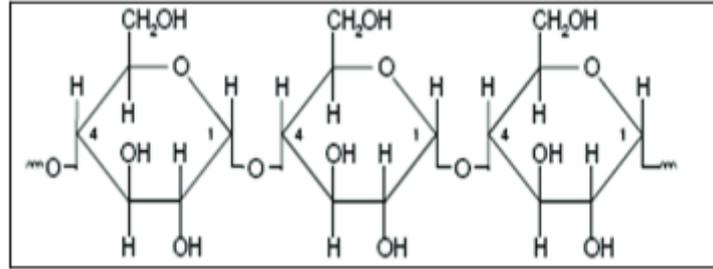


Figura 1. Segmento de la estructura de la amilosa

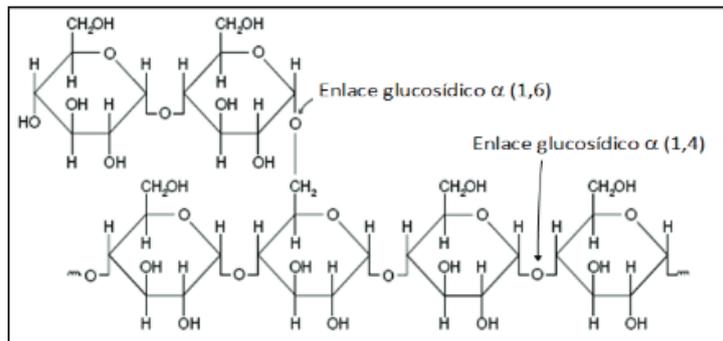


Figura 2. Segmento de la estructura de la amilopectina

Al almidón se le ha encontrado utilidad en las industrias de alimentos, textiles, cosméticos, plásticos, adhesivos, papel y farmacéutica, entre otras. Sin embargo, tiene algunas propiedades indeseables como su poca solubilidad y resistencia al estrés mecánico, así como su inestabilidad a altas temperaturas. Estos inconvenientes limitan su aplicación industrial, por lo que se somete a modificaciones físicas, enzimáticas y químicas [6; 7] que regulen sus propiedades en dependencia del empleo previsto.

Se han empleado algunos métodos que permiten modificar las propiedades químicas o físicas del almidón y, por ende, se logra mejorar su capacidad de adsorción, la resistencia mecánica y su estabilidad térmica [4]. Tales modificaciones son facilitadas por la presencia de grupos hidroxilo en la macromolécula, los cuales se pueden enlazar químicamente a varios grupos funcionales, dando como resultado la formación de derivados con propiedades fisicoquímicas mejoradas [7, 8].

2.2. Almidones modificados

Un almidón modificado es un derivado que involucra un cambio en las propiedades funcionales, debido a la incorporación de un componente ajeno a su estructura nativa. La modificación del almidón generalmente se lleva a cabo a través de reacciones de derivatización tales como eterificación, esterificación, entrecruzamiento, descomposición (hidrólisis ácida o enzimática y oxidación) o por tratamientos físicos usando calor o humedad. La mayoría de los almidones modificados consisten en la introducción de grupos sustituyentes en niveles relativamente bajos, a través de la interacción de grupos hidroxilos de la molécula con reactivos químicos capaces de reaccionar en condiciones suaves. Estas reacciones permiten un cambio considerable en las características de hinchamiento y gelatinización de los almidones.

2.3. Carboximetilación

La carboximetilación es una de las técnicas de modificación química más comunes y versátiles que se utilizan para mejorar las propiedades fisicoquímicas de los polisacáridos [9, 10]. Ello implica la reacción del polisacárido con el grupo carboximetilo sódico ($-\text{CH}_2\text{COONa}$) [11]. Durante esa reacción algunos de los protones en los grupos hidroxilos se sustituyen por grupos carboximetilo. La presencia de estos grupos, distribuidos a lo largo de la cadena, le confiere mayor reactividad y solubilidad en agua. Las propiedades mecánicas mejoran, al aumentar su hidrofilia y disminuir la regularidad estructural; igualmente provoca cambios en la reología [12-14].

Entre los derivados del almidón, el carboximetilalmidón (CMA) ha llamado mucho la atención, tanto de la investigación como de la industria [15, 16]. El CMA es un almidón eterificado de carácter aniónico, por presentar en su estructura grupos funcionales (CH_2COO^-) cargados negativamente. En este caso los tres grupos $-\text{OH}$ en las posiciones C_6 , C_2 y C_3 de cada unidad de anhidroglucosa (UAG), pueden ser reemplazados por el agente eterificante, al menos teóricamente.

El CMA se sintetizó por primera vez en 1924 mediante la reacción del almidón en una solución alcohólica con monocloroacetato de sodio [17] y a partir de ese momento en muchas investigaciones [7, 8, 18, 19] se ha informado de la reacción del almidón nativo con ácido monocloroacético o monocloroacetato de sodio como agentes eterificantes (MCA), previa activación con solución de hidróxido de sodio, figura 3. Estos autores han discutido en sus artículos la influencia de determinados factores en la eficiencia de la síntesis del producto.

La presencia del solvente orgánico, la velocidad de agitación, cantidad de hidróxido de sodio y agente eterificante adicionado, entre otros marcan la diferencia. A continuación, se resume la incidencia de dichos parámetros según la información recogida en esos artículos.

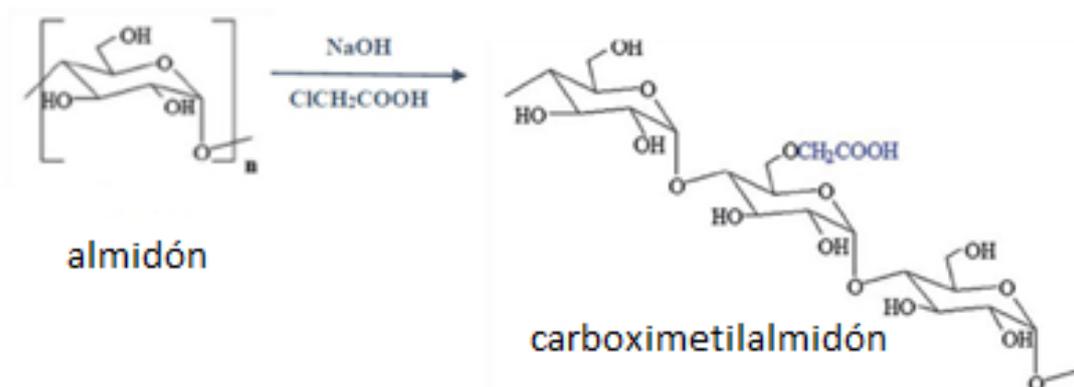


Figura 3. Representación de la síntesis de CMA a partir de almidón y el monocloroacetato de sodio

Durante el proceso de eterificación, el NaOH proporciona el medio alcalino para la reacción a la vez que sirve como agente de hinchamiento para facilitar la difusión y penetración del agente eterificante en la estructura granular del almidón.

El número medio de grupos funcionales introducidos en la unidad de anhidroglucosa, conocido como grado de sustitución (GS), define las propiedades y el comportamiento del producto que se obtiene. Se han identificado factores que podrían afectar el valor del GS del CMA y por tanto la importancia del estudio del efecto de los mismos con el propósito de aumentar el rendimiento del producto y la eficiencia de la reacción.

En general, los valores de GS se ven favorecidos al aumentar el contenido de eterificante en la mezcla de reacción. Sin embargo, una elevada proporción MCA/UAG podría conducir al consumo de NaOH, por lo que habrá una menor concentración de la base para reaccionar con los hidroxilos de la UAG y se favorecerá la reacción colateral que conduce a la formación del glicolato de sodio. Cuando los grupos hidroxilo se sustituyen por grupos carboximetilo, el peso molecular del almidón aumenta, y como resultado su viscosidad.

La influencia del solvente orgánico en el proceso de carboximetilación también resulta importante. Es aconsejable que el mismo tenga buena miscibilidad con el agua para evitar que ocurra la separación de fases y además debe brindar una buena solubilidad para los agentes eterificantes. Igualmente, el hinchamiento del almidón también depende del disolvente.

La velocidad de reacción es otro de los aspectos importantes, un aumento en la tasa de rotación mejora la uniformidad de la miscibilidad entre el agente eterificante y el gránulo de almidón. También facilita tanto el hinchamiento de las moléculas como la difusión de los reactivos. Sin embargo, se reporta que

la efectividad de la sustitución disminuye lentamente cuando la velocidad de agitación es superior a 1200 rpm.

Actualmente, se conocen cuatro métodos principales para sintetizar CMA, que son: método de suspensión de solventes orgánicos, método seco, método acuoso y la técnica de extrusión. El contenido de agua es un factor crucial en esta reacción. En todos los métodos de síntesis se requiere cierta cantidad de agua para hinchar los granos de almidón y hacerlos accesibles para los reactivos. Un exceso de agua induce la aglomeración de las partículas durante el proceso. El factor más importante que determina el significado tecnológico de los métodos de suspensión es la preservación de la estructura del grano en el derivado, incluso cuando cambia la morfología.

El uso de agua como medio de reacción es adecuado para obtener derivados con GS de hasta 0,07 [20, 21]. Mayores GS (hasta 1,0), se han logrado esencialmente en medios no acuosos; la adición de pequeñas cantidades de alcohol permite obtener GS de hasta 0,7–0,8. [18, 22, 23].

Existen varias técnicas para la determinación del GS. Debido a su simplicidad y reproducibilidad, los más comunes son los métodos de titulación clásicos, como la titulación directa, la inversa y la precipitación con sal de cobre [24, 25].

El método de valoración por retroceso es el más aplicado, en ese caso se forma el ácido libre mediante un tratamiento de la sal de sodio del CMA con ácido clorhídrico. Posteriormente, se agrega una disolución de hidróxido de sodio y el exceso se valora por retroceso con ácido [18, 26].

En todos los casos la reacción se lleva a cabo a temperatura 50-70 °C durante el tiempo deseado. Finalmente, el producto se neutraliza con ácido acético, se lava con etanol hasta la eliminación de cloruro en el filtrado y la torta se seca a 40 °C.

En comparación con los disolventes orgánicos la eterificación del almidón en solución acuosa es menos eficaz, debido que se favorece más la reacción secundaria con formación del glicolato de sodio [27, 28].

Por otro lado, los almidones extraídos de diferentes fuentes tienen diferencias en el peso molecular y en la composición de las unidades de amilosa y amilopectina, lo cual influye en la solubilidad y reactividad de estos y conduce a la síntesis de CMA con diferentes valores de GS [29].

En resumen, el uso de reactivos y condiciones de reacción adecuadas permite obtener CMA con el GS deseado. Al aumentar el valor de GS, aumenta también la solubilidad en agua fría y, simultáneamente, se mejoran la absorción de agua, la sensibilidad al pH, las características de formación de película y la adhesividad [30]. Este derivado se ha podido sintetizar y optimizar utilizando almidones de cereales como el arroz y el maíz, tubérculos con alto contenido de almidón como la papa; así como otras variedades de plantas como el sagú.

2.4. Entrecruzamiento del CMA

El enlace químico que une a una cadena de un polímero con otra se conoce como enlace cruzado y el fenómeno se denomina entrecruzamiento [31]. En estas reacciones se usan reactivos bi o polifuncionales que pueden reaccionar con uno o más grupos hidroxílicos. Existe una gran variedad de agentes reticulantes para el almidón como la epiclorhidrina [32], cloruro de fosforilo [33], trimetafosfato de sodio [34], oxiclorigo de fósforo [35] y tripolifosfato de sodio [36], como se muestran en la figura 4.

Las reacciones de entrecruzamiento introducen enlaces covalentes intra e intermoleculares en lugares aleatorios de las cadenas de almidón, estabilizando y fortaleciendo los gránulos, por lo que el grado de entrecruzamiento debe ser regulado para lograr resistencia a la disolución y adecuadas propiedades mecánicas del gel.

El grado de reticulación y la sustitución son factores importantes para determinar la eficacia de estos materiales como desintegrantes. El efecto de la reticulación es reducir tanto la fracción del polímero soluble en agua como la viscosidad de la dispersión en este medio.

Los almidones naturales presecados se hinchan en agua entre 10 y 20 %, los modificados aumentan su volumen 200-300 %. El mecanismo por el cual esta acción se lleva a cabo consiste en la absorción rápida del líquido, lo que provoca un enorme aumento en el volumen de los gránulos que dan lugar a una disgregación rápida y uniforme [37, 38].

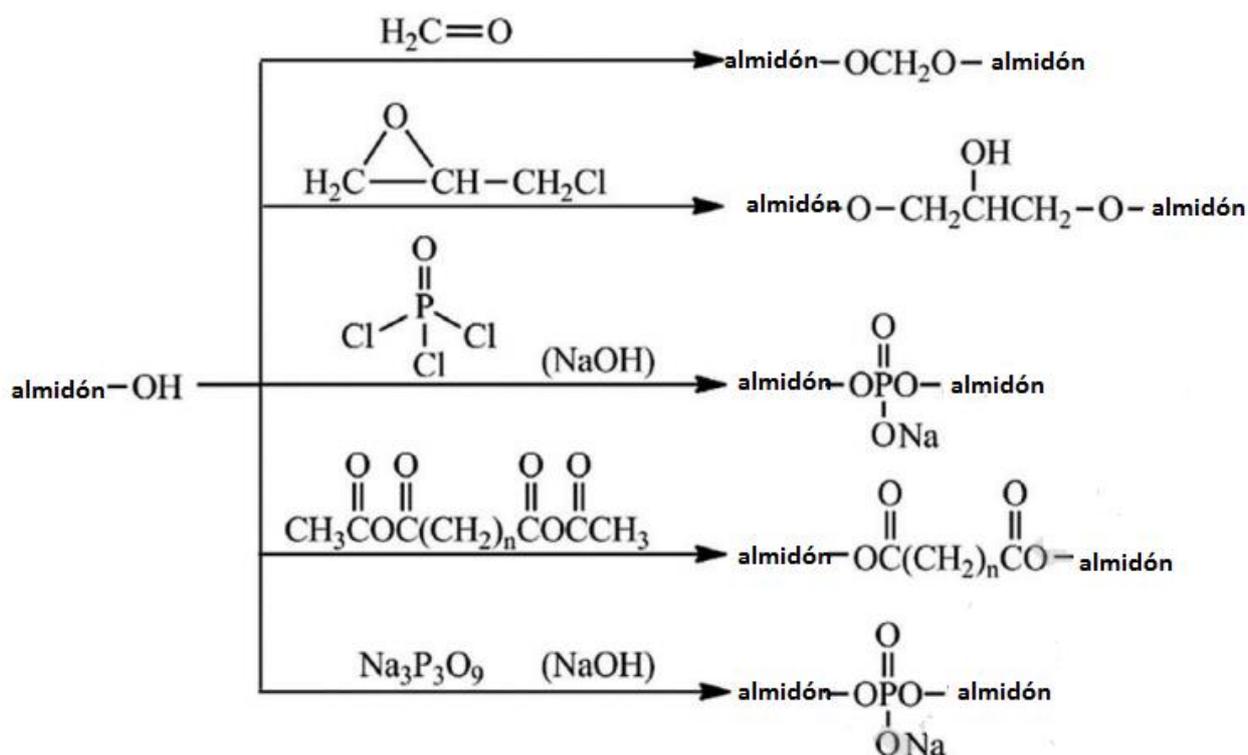


Figura 4. Algunos agentes reticulantes para las moléculas de almidón

2.5. Aplicaciones en la industria médico-farmacéutica

Los agentes desintegrantes son excipientes con la capacidad de permitir la rápida dispersión de los componentes de gránulos y comprimidos. De esta forma contribuyen a que las sustancias activas se encuentren libres en el medio para poder disolverse. La mayoría basan su acción en la capacidad de captar agua, desmoronando el comprimido [39-41].

El CMA o almidón glicolato sódico es un agente capaz de retener varias veces su peso en agua, debido a los sustituyentes carboximetilo sódico y al entrecruzamiento en la cadena polimérica de almidón. Su elevada capacidad de hinchamiento facilita la disgregación del comprimido. Se emplea como agente disgregante en cápsulas y comprimidos con dosis 2-8% (p/p). En fármacos poco solubles pueden encontrarse en proporciones hasta el 15% (p/p). En presencia de soluciones aglutinantes acuosas produce una gelificación parcial, disminuyendo su capacidad de hinchamiento.

El uso de los desintegrantes tiene mayor importancia en la compresión por granulación húmeda. El glicolato de almidón sódico o carboximetilalmidón, hincha entre el 100 y el 300 %. Normalmente, se prepara a partir de almidón de papa, aunque su capacidad de hinchamiento se mantiene “similar” sin importar el almidón de origen. Se comercializa en diferentes formatos, en dependencia de los suministradores y las cantidades que se demanden (figura 5).

El empleo de este derivado se ha informado en la formulación y desarrollo de múltiples medicamentos. A continuación, se relacionan algunos ejemplos que lo evidencian:

1. **Tabletas de disolución rápida de sulfato de salbutamol.** Las tabletas fueron preparadas por el método de compresión directa, utilizando tres desintegrantes: Primojel, Kollidon CL, L-hidroxipropilcelulosa. Los comprimidos preparados se evaluaron en cuanto a variación de peso, grosor, friabilidad, dureza, contenido de fármaco, desintegración y liberación “*in vitro*”. Este último análisis reportó con Primojel una liberación del 93,77% en 10 min que, aunque factible, no superó a Kollidon CL con una liberación del 99,84% en igual período de tiempo, [42].
2. **Optimización de la formulación de tabletas de Valsartán.** Este es un fármaco antihipertensivo que exhibe una baja y variable biodisponibilidad oral; debido a su escasa solubilidad acuosa. Por lo que se estudiaron adiciones de diferentes concentraciones de Primojel en la tableta para mejorar la velocidad de disolución. Se prepararon mediante el método de compresión directa y se evaluaron características del fármaco como dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y velocidad de disolución. Los resultados indicaron que adiciones de 26,77 % de Primojel permiten no menos del 85 % de disolución en 10 min [43].
3. **Desarrollo de una tableta de liberación inmediata de Zolmitriptan usando diferentes concentraciones de Primojel y Ac-Di-Sol como superdesintegrante.** Con vistas a obtener una

rápida desintegración en el pH gástrico y lograr una rápida acción del medicamento contra la migraña aguda, se prepararon diferentes formulaciones de ese comprimido de liberación inmediata, utilizando la técnica de compresión directa. Se realizó la caracterización pre y postcompresión de la tableta y el resultado se satisfizo de acuerdo con las especificaciones de la farmacopea. Los estudios de liberación "in vitro" se llevaron a cabo en un aparato de disolución tipo paleta USP II para diferentes formulaciones, como resultado la que contenía 4% de Primojel brindó el mejor perfil de liberación (más del 90% del principio activo) [44].

4. **Velocidad de disolución del fármaco modelo hidroclorotiazida en medio ácido (HCl 0,1 N) al añadirse glicolato de almidón de sodio (Primojel) y croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol).** Un aumento significativo en el tiempo de desintegración de la tableta fue observado para tabletas de desintegración lenta (a base de lactosa), pero no para las tabletas de desintegración rápida (tabletas a base de fosfato dicálcico). La velocidad de disolución del fármaco modelo, hidroclorotiazida, se encontró altamente dependiente tanto de la eficiencia de desintegración de la tableta como de la solubilidad de los materiales base en el medio de prueba [45].
5. **Preparaciones de tabletas de Clorfeniramina empleando adiciones de 5, 8 y 12 % (p/p) de glicolato de almidón sódico.** En los resultados del estudio se informó que el porcentaje de fármaco liberado después de 30 min osciló entre 89,1 y 100% para las tabletas formuladas y el control. Propiedades como la dureza, friabilidad y el tiempo de desintegración, resultaron mejores en las tabletas formuladas que en las de control [46].
6. **Eficacia del Explotab® en una formulación de compresión directa que contenía un fármaco poco soluble en agua (tanato de albúmina) en dosis altas.** La concentración de Explotab tiene un efecto positivo en las propiedades de fluidez. Además, se encontró que el efecto de la presión aplicada y el contenido de desintegrante era significativo en todos los parámetros de compresión, resultando que en la formulación donde se usó 7% del desintegrante el tiempo de desintegración fue el más corto [47].
7. **Evaluación "in vitro" de tabletas de Domperidona de disolución rápida.** Se evaluaron formulaciones que contenían Croscarmelosa sódica, Povidona cruzada y Glicolato de almidón sódico como superdesintegrantes, las cuales se desintegraron más rápido que la formulación que contenía celulosa microcristalina. La liberación del fármaco mostró que en 10 min se liberaba de 94-97% [48].

3. CONSIDERACIONES FINALES

El origen del almidón que se utiliza para obtención Carboximetilalmidón va a influir en las propiedades físico-químicas del producto y va a variar el GS. Para lograr una mayor eficiencia en el proceso de modificación del almidón se debe evitar la formación del glicolato de sodio, por lo que son más favorables los disolventes orgánicos en comparación con las soluciones acuosas. Su uso como desintegrante semi-sintético en formulaciones orales ha recibido buena aceptación por su efecto en el incremento en la velocidad de liberación del fármaco, logrando una disolución más rápida de éste.

4. REFERENCIAS

1. Robles Villafuentes, Leopoldo: The excipients and their functionality in pharmaceutical solid products, Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 2011, 42(1): 18-32
2. Wurzburg, O. B., (1986). Modified starches: properties and uses, Boca Raton, Florida: 277 p.
3. Wang L.-F., Pan S.-Y., Hu H., Miao W.-H., Xu Y.-X. (2010). Synthesis and properties of carboxymethyl kudzu root starch. Carbohydr. Polym, 80 (1): 174-179.
4. Zhang, B., Li, X., Xie, Q., Tao, H., Wang, W., & Chen, H.-Q. (2017) Preparation and characterization of non-crystalline granular starch and corresponding carboxymethyl starch. International Journal of Biological Macromolecules, 103: 656-662. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.131>
5. Reis, R. L., Cunha, A. M., (2005). Encyclopedia of Materials: Science and Technology.
6. Manek, R.V., Kunle, O.O., Emeje, M.O., Builders, P., Rao, G.V.R., Lopez, G.P. and Kolling, W.M., (2005). Physical, Thermal and Sorption Profile of Starch Obtained from *Tacca leontopetaloides*. Starch - Stärke, 57 (2):55-61.
7. Kan, L., Zhao, Q., Hu, J., Wu, Y., & Ouyang, J. (2017) Synthesis and physicochemical properties of carboxymethyl chestnut starch. Journal of Food Processing and Preservation, 41(6), e13229. <https://doi.org/10.1111/jfpp.13229>.
8. Zhou, L., Ouyang, J., Shehzad, H., Le, Z., Li, Z., & Adesina, A. A. (2018). Adsorption of U (VI) onto the carboxymethylated chitosan/Na-bentonite membranes: Kinetic, isothermic and thermodynamic studies. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 317(3), 1377-1385. <https://doi.org/10.1007/s10967-018-6009-8>.
9. Kim, H. R., Jang, J. W., & Park, J. W. (2016). Carboxymethyl chitosan-modified magnetic cored dendrimer as an amphoteric adsorbent. Journal of Hazardous Materials, 317: 608 –616. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.06.025>.
10. Mattos, N. R., de Colodette, J. L., & de Oliveira, C. R. (2019). Alkaline extraction and carboxymethylation of xylans from corn fiber. Cellulose, 26 (3): 2177-2189.
11. Kaczmarska, K., Grabowska, B., Bobrowski, A., & Cukrowicz, S. (2018). Effects of curing conditions on the structure of sodium carboxymethyl starch/mineral matrix system: FT-IR investigation. Spectrochimica Acta Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 201: 236 –241. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.04.049>.
12. Anirudhan, T., & Parvathy, J. (2014). Novel semi-IPN based on crosslinked carboxymethyl starch and clay for the in vitro release of theophylline. International Journal of Biological Macromolecules, 67: 238–245.

13. Mohapatra, S., Siddiqui, A. A., Anwar, M., Bhardwaj, N., Akhter, S., & Ahmad, F. J. (2018). Synthesis and characterization of novel carboxymethyl Assam Bora rice starch for the controlled release of cationic anticancer drug based on electrostatic interactions. *AAPS Pharm Sci Tech*, 19 (1): 134-147.
14. Jin, H. X., Xu, H., Wang, N., Yang, L. Y., Wang, Y. G., Yu, D., et al. (2019). Fabrication of carboxymethyl cellulose/metal-organic framework beads for removal of Pb (II) from Aqueous Solution. *Materials*, 12 (6): 942. <https://doi.org/10.3390/ma12060942>
15. Jahanizadeh, S., Yazdian, F., Marjani, A., Omid, M., & Rashedi, H. (2017). Curcuminloaded chitosan/carboxymethyl starch/montmorillonite bio-nanocomposite for reduction of dental bacterial biofilm formation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105: 757–763. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.101>.
16. Meng, Q., Yuan, Z., Yu, L., Xu, Y., Du, Y., & Zhang, C. (2018). Selective depression of titanite in the ilmenite flotation with carboxymethyl starch. *Applied Surface Science*, 440: 955-962. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.01.234>.
17. Chowdhury, J. K. (1924). Ethers of polysaccharides with hydroxyacids. *Biochem. Z.* 148: 76-97.
18. Heinze & Koschella, (2005). Carboxymethyl ethers of cellulose and starch—a review. *Macromolecular Symposia*, 223: 13–39.
19. Li, X. M., Wu, Z. Z., Zhang, B., Pan, Y., Meng, R., & Chen, H. Q. (2019). Fabrication of chitosan hydrochloride and carboxymethyl starch complex nanogels as potential delivery vehicles for curcumin. *Food Chemistry*, 293: 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.04.096>.
20. Hofreiter, B. T., in: Wurzburg, O. B. (Eds.), *Modified Starches: Properties and Uses*, CRC Press, Boca Raton 1986.
21. Heinze, Liebert, Heinze, & Schwikal. (2004). Starch derivatives of high degree of functionalization 9: Carboxymethyl starches. *Cellulose*, 11(2): 239–245.
22. Zhou, X., Yang, J., Qian, F., Qu, G. (2010). Synthesis and application of modified starch as a shell–core main adhesive in a foundry. *J. Appl. Polym. Sci.*, 116: 2893-2900.
23. Li, S., Mujiyambere, J. M. V., & Liu, M. (2011). Synthesis of carboxymethyl starch with high degree of substitution by a modified dry process. *Adv. Mater. Res.*, 233–235: 306–310.
24. Lawal, O. S., Lechner, M. D., Kulicke, W. M. (2008). The synthesis conditions, characterizations and thermal degradation studies of an etherified starch from an unconventional source. *Polym. Degrad. Stab.*, 93: 1520-1528
25. Wang, T., Song, Y., Li, B., Zhou, X. (2012) Chelating-ultrafiltration treatment of some heavy metal ions in aqueous solutions by crosslinking carboxymethyl modified cornstarch. *Water Air Soil Pollut.*, 223: 679–686.
26. Stojanovic, Z., Jeremic, K., Jovanovic, S., Lechner, M. D. (2005). A comparison of some methods for the determination of the degree of substitution of carboxy methyl starch. *Starch/Stärke*, 57: 79–83.
27. Akarsu & Dolaz. (2019). Synthesis, characterization and application of carboxymethyl potato starch obtained from waste. *Cellulose Chemistry and Technology*, 53(1–2): 35–45.
28. Wang, W., Yu, Z., Alsammarraie, F. K., Kong, F., Lin, M., & Mustapha, A. (2020) Properties and antimicrobial activity of polyvinyl alcohol-modified bacterial nanocellulose packaging films incorporated with silver nanoparticles. *Food Hydrocolloids*, 100, Article 105411. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105411> .
29. Spychaj, T., Wilpiszewska, K., Zdanowicz, M., (2013). Medium and high substituted carboxymethyl starch: synthesis, characterization and application. *Starch* 65: 22–33.

30. Nita, L. E., Chiriac, A. P., Rusu, A. G., Ghilan, A., Dumitriu, R. P., Bercea, M., et al. (2020). Stimuli responsive scaffolds based on carboxymethyl starch and poly (2- dimethylaminoethyl methacrylate) for anti-Inflammatory drug delivery. *Macromolecular Bioscience*, 20 (4), Article 1900412.
31. Fazal, H., Haojie, Y., Wang, L., Lisong, T. (2019). Advances in chemical modifications of starches and their applications. *Carbohydrate Research*, 476 (1): 12-35.
32. Okoli et al. (2019). Aqueous scavenging of polycyclic aromatic hydrocarbons using epichlorohydrin, 1,6-hexamethylene diisocyanate and 4,4-methylene diphenyl diisocyanate modified starch: Pollution remediation approach. *Arabian Journal of Chemistry*, 12 (8): 2760-2773.
33. Majzoobi, M., Mohsen, R., Farahnaky, A. Jalal, J. and Tongdang, T. (2009). Physico-chemical Properties of Phosphoryl Chloride Cross-linked Wheat Starch. *Iranian Polymer Journal*, 18 (6): 491-499.
34. Xie, Y., Zhang, B., Meng-NaLi, Chen, H.Q. (2019). Effects of cross-linking with sodium trimetaphosphate on structural and adsorptive properties of porous wheat starches *Food Chemistry*, 289: 187-194.
35. Babu et al. (2018). Starch Bioengineering, in: *Starch in Food: Structure, Function and Applications: Second Edition*.
36. Dong, H. and Vasanthan, T. (2020). Amylase resistance of corn, faba bean, and field pea starches as influenced by three different phosphorylation (cross-linking) techniques. *Food Hydrocolloids*, 101 (6): 105506.
37. Kumar, M.V., Pooja, S., Rajat, K., Saraogi, G.K., Singhai, A.K. (2011). Orally disintegrating tablets: A review, *Int. Res. J. Pharm.*, 2, 16-22.
38. Pabari, R.M., Ramtoola, Z. (2012). Effect of disintegration mechanism on wetting, water absorption and disintegration time of orodispersible tablets, *J. Young Pharm.* 4 (3): 157-163.
39. Vila Jato J.L. (1997). *Tecnología farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas 1: 27-70.*
40. Faulí, T. C. (1993). *Tratado de Farmacia Galénica pp. 77-103.*
41. Aulton. M.E. (2004). *Farmacia. La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas. In (ELSERVIER. Ed). Barcelona, España.*
42. Dineshmohan, S. Vanitha, K., Ramesh, A., Srikanth G and Akila, S. (2010). Formulation and Evaluation of Salbutamol Sulphate Fast Dissolving Table. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 1(2): 105-108
43. Chowdary, K. P. R., Shankar, K.R. (2016). Optimization of pharmaceutical product formulation by factorial designs: case studies. *Journal of Pharmaceutical Research*, 15 (4): 105-109.
44. Niranjana P., Venkateswar, A., Reddy, G.V., Subba, R., Kanhu, C.P. (2015). Formulation Design and in vitro Evaluation of Zolmitriptan Immediate Release Tablets using Primojel and Ac-Di-Sol, *J. Pharm. Sci. & Res.* Vol. 7(8): 545-555.
45. Zhao, N., Augsburg, L. (2005). The influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets, *AAPS Pharm Sci Tech*, 6(1): 120-126.
46. Murtada, A.O.; Abdelkarim, M.A.; Huyam A.M. (2013). The effect of sodium starch glycolate concentration on physical effectiveness of chlorpheniramine tablets. *J Pharm Educ Res.* 4 (1): 47-53.
47. Muñoz, N.; Ferrero, C.; Muñoz-Ruiz, A.; Velasco, M.V.; Jiménez-Castellanos, M.R. (1998). Effect of Explotab® on the Tabletability of a Poorly Soluble Drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 24 (8): 785-791.
48. Patel, H.A.; Patel, J.K.; Patel, K.N.; Patel, R.R. (2010). Studies on formulation and in vitro evaluation of fast dissolving tablets of Domperidone, *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2 (1): 470-476.