



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**CAMPUS UNIVERSITÁRIO MINISTRO PETRÔNIO PORTELLA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Síntese, caracterização e aplicação de um novo derivado da  
hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) na vetorização de fármacos.**

**ALYSSON KENNED DE FREITAS MESQUITA**

Teresina– Piauí

2015

**ALYSSON KENNED DE FREITAS MESQUITA**

**Síntese, caracterização e aplicação de um novo derivado da  
hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) na vetorização de fármacos**

Dissertação submetida à Coordenação do Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes

Co-Orientador: Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho

Teresina - Piauí

2015

**Universidade Federal do Piauí**  
**Serviço de Processamento Técnico**  
**Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde**

M578s Mesquita, Alysson Kenned de Freitas.  
Síntese, caracterização e aplicação de um novo derivado da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) na vetorização de fármacos / Alysson Kenned de Freitas Mesquita. -- Teresina, 2015.  
77 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2015.  
Orientador: Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes.  
Bibliografia

1. Hidroxipropilmetilcelulose. 2. Sistemas matriciais. 3. Dissolução. I. Título. II. Teresina – Universidade Federal do Piauí.

CDD 615.1

**ALYSSON KENNED DE FREITAS MESQUITA**

**Síntese, caracterização e aplicação de um novo derivado da hidroxipropilmetilcelulose  
(HPMC) na vetorização de fármacos**

Dissertação submetida à Coordenação do Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, como requisito para obtenção do título de mestre em ciências farmacêuticas.

**Aprovada em: 06 / 02/ 2015**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes (Orientador)**

Curso de Farmácia – CCS/UFPI

---

**Prof. Dr. José Ribeiro Santos Júnior (Examinador Externo ao Programa)**

Departamento de Química – CCN/UFPI

---

**Prof. Dr. Hernane da Silva Barud (Examinador Externo a Instituição)**

Instituto de Química – Universidade Estadual Paulista (UNESP)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**

**REITOR**

Prof. Dr. José Arimatéia Dantas Lopes

**VICE-REITOR**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira

**PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof<sup>o</sup> Dr. Helder Nunes da Cunha

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Regina Ferraz Mendes

**VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Lina Gomes Santos

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

*“Sonho que se sonha só, é só um sonho que se sonha só, mas sonho que se sonha junto, é realidade.”*

*(RAUL SEIXAS)*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por me dar forças em tudo que faço e pela sua infinita bondade.

À Universidade Federal do Piauí, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela oportunidade ofertada de cursar este mestrado na cidade e estado onde resido.

Ao Professor Lívio César por sua orientação e sempre acreditar em meu trabalho. Ao professor Edson Cavalcanti por sua co-orientação e estar sempre disponível para sugestões no trabalho. Ao professor José Lamartine por suas importantes contribuições neste trabalho. Aos professores Lima Neto, Graça Citó e Hilris Rocha pelos primeiros ensinamentos na vida científica.

À minha turma de mestrado pela convivência, amizade e apoio compartilhados. Aos colegas de LAPCOM e GEUM Ana Cristina, Laisa Lis, Sean Telles, Thaisa, Mariana, Lécia, Rian e Rusbene pelo apoio e auxílio na execução dos experimentos.

À minha mãe Francisca Freitas, pelo seu amor infinito, pelo seu apoio incondicional, por ser o maior exemplo de vida que tenho, por sempre ter apostado em minha educação e graças a ela que consigo mais esta conquista em minha vida! Ao meu pai, Francisco das Chagas (*in memoriam*), que de onde estiver sempre estará olhando e torcendo pelo meu sucesso. Ao meu irmão Alann Kardek, pelo apoio, por sempre me apoiar e incentivar a ser melhor em tudo que faço. Aos meus padrinhos Ana e Chaga, por todo carinho, suporte dado e por terem me acolhido tão bem em sua casa. Aos meus avós Xisto, Simôa, Antônio Elizeu e Expedita (*in memoriam*) pelos ensinamentos repassados, carinho e esperanças em mim depositados. À minha família, por sempre acreditar em mim.

A todos que de alguma forma contribuíram para esse trabalho: Professor Rivelilson Mendes, colegas de trabalho no Hospital Universitário (Karla, Roberta, Victor, Fábio, Abyeles, José Felipe e Rafael Veloso), amigos da farmácia (Tairo, Wisllan, André Igor e Pablo Ricardo) e á Pollyanna Carvalho por seu amor, apoio incondicional e disponibilidade em me escutar sempre.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>10</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>12</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
2.1 Objetivo Geral.....	18
2.2 Objetivos Específicos.....	18
<b>3 CAPÍTULO I: Utilização de hidroxipropilmetilceluloses (HPMC) modificadas em sistemas de liberação de fármacos: uma revisão.....</b>	<b>19</b>
Resumo.....	20
Abstract.....	21
Introdução.....	22
Material e Métodos.....	23
Resultados e Discussão.....	24
Conclusão.....	32
Referências.....	32
<b>4 CAPÍTULO II: Síntese e caracterização de um derivado da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) como adjuvante farmacêutico.....</b>	<b>37</b>
Resumo.....	38
Abstract.....	40
Introdução.....	41
Material e Métodos.....	42
Resultados e Discussão .....	44
Conclusão.....	51
Referências.....	51

<b>5 CAPÍTULO III: Desenvolvimento tecnológico de comprimidos contendo hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) modificada e avaliação da biodisponibilidade comparativa.....</b>	<b>56</b>
Resumo.....	57
Abstract.....	59
Introdução.....	60
Material e Métodos.....	61
Resultados e Discussão .....	63
Conclusão.....	71
Referências.....	72
<b>PERSPECTIVAS.....</b>	<b>77</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>HPMC</b>	<b>Hidroxipropilmetilcelulose</b>
<b>DSC</b>	<b>Calorimetria exploratória diferencial</b>
<b>TG</b>	<b>Termogravimetria</b>
<b>MEV</b>	<b>Microscopia eletrônica de varredura</b>
<b>FT-IR</b>	<b>Infravermelho com Transformada de Fourier</b>
<b>DRX</b>	<b>Difração de raios-X</b>
<b>IFA</b>	<b>Insumo Farmacêutico Ativo</b>
<b>ESPACENET</b>	<i>European Patent Office</i>
<b>WIPO</b>	<i>World Intellectual Property Organization</i>
<b>USPTO</b>	<i>United States Patent and Trademark Office</i>
<b>INPI</b>	<b>Instituto Nacional de Propriedade Industrial</b>
<b>USP</b>	<b>United States Pharmacopeia</b>
$\pi$	<b>pi</b>
<b>5-ASA</b>	<b>ácido 5-aminosalicílico</b>
<b>kHz</b>	<b>Quilohertz</b>
<b>HSAI</b>	<b>Ultra-som de alta intensidade</b>
<b>DLS</b>	<b>Espalhamento de luz dinâmico</b>
<b>p/v</b>	<b>Partes por volume</b>
<b>MC</b>	<b>Metilcelulose</b>
<b>HEC</b>	<b>Hidroxietilcelulose</b>
<b>HPC</b>	<b>Hidroxipropilcelulose</b>
<b>CMC</b>	<b>Carboximetilcelulose</b>
<b>E.D.</b>	<b>Eficiência de dissolução</b>
<b>Kgf</b>	<b>Quilograma Força</b>
<b>T.D.</b>	<b>Tempo de desintegração</b>
<b>N</b>	<b>Newton</b>

## LISTA DE FIGURAS

### Capítulo I

Figura 1	Estrutura química do HPMC.....	22
Figura 2	Distribuição dos artigos selecionados segundo a utilização de HPMC's modificadas.....	24

### Capítulo II

Figura 1	Estrutura química do HPMC.....	42
Figura 2	Sistema de banho de areia com agitação e aquecimento para síntese dos polímeros.....	43
Figura 3	Gel obtido após reação do HPMC com o cloroetilfosfato.....	45
Figura 4	Filme polimérico obtido após o processo de secagem do produto obtido da reação do HPMC com o cloroetilfosfato.....	45
Figura 5	Pó obtido após o processo de secagem do produto obtido da reação do HPMC com ácido metafosfórico.....	45
Figura 6	Difratograma de raios-X do HPMC (a) e HPMC fosfatado (b).....	46
Figura 7	Espectro na região do infravermelho (FTIR) do HPMC e HPMC fosfatados.....	47
Figura 8	Curvas termogravimétricas do HPMC e HPMC fosfatado.....	48
Figura 9	Análise da derivada da TG (DTG) do HPMC e HPMC fosfatado.....	49
Figura 10	Análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) do HPMC e HPMC fosfatado.....	50
Figura 11	Reação da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) com ácido metafosfórico.....	51

### Capítulo III

Figura 1	Perfil de dissolução da estavudina nos diferentes lotes produzidos.....	67
Figura 2	Eficiência de dissolução (E.D.).....	70

## LISTA DE TABELAS

### Capítulo I

Tabela 1	Modificações químicas já realizadas no HPMC para uso em sistemas de liberação de fármacos encontradas em artigos.....	29
Tabela 2	Patentes depositadas que utilizam HPMC modificados em sistemas de liberação de fármacos.....	31

### Capítulo II

Tabela 1	Entalpia, temperatura de início e máxima da decomposição do HPMC e HPMC fosfatado.....	50
----------	--	----

### Capítulo III

Tabela 1	Definição da composição dos diferentes lotes de comprimidos produzidos utilizando HPMC e HPMC fosfatado.....	62
Tabela 2	Resultado das análises de controle de qualidade para os comprimidos desenvolvidos.....	64
Tabela 3	Eficiência de dissolução dos diferentes lotes com HPMC e HPMC fosfatado.....	71

**Síntese, caracterização e aplicação de um novo derivado da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) na vetorização de fármacos. ALYSSON KENNED DE FREITAS MESQUITA.** Orientador: Dr. Lívio César Cunha Nunes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Bioquímica e Farmacologia, UFPI, 2015.

## RESUMO

Os polímeros continuam a ser os materiais mais utilizados no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos, principalmente para formas farmacêuticas de uso oral. Dentre estes os sistemas matriciais hidrofílicos tem sido amplamente estudados para o delineamento de formas farmacêuticas de liberação controlada por difusão e dissolução. A realização de modificações químicas na estrutura desses polímeros possibilita ainda o desenvolvimento de novos materiais com novas propriedades e aplicações. Este trabalho teve como objetivo desenvolver, caracterizar e avaliar o perfil de dissolução de comprimidos matriciais utilizando um derivado fosfatado do HPMC, inédito na literatura, usando como insumo farmacêutico ativo (IFA) a estavudina. O HPMC fosfatado foi obtido através da reação do HPMC com ácido metafosfórico em meio com uréia e dimetilformamida. As técnicas utilizadas para caracterização dos polímeros foram termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e difração de raios-X. Os difratogramas mostraram o aspecto cristalino do HPMC, enquanto o HPMC fosfatado apresentou características de materiais amorfos. O espectro de infravermelho mostrou que as principais bandas características do HPMC foram mantidas no HPMC fosfatado, mas com o aparecimento de uma banda de intensidade baixa em  $1278\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento do grupo P=O e aumento da intensidade na região de  $1169\text{ a }907\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação P-O-C. Após a síntese foram produzidos seis lotes de comprimidos (peso médio = 110 mg; IFA. = 15 mg) utilizando como adjuvantes HPMC, HPMC fosfatado e amido em diferentes proporções. Os resultados das análises térmicas revelaram que o HPMC fosfatado possui uma estabilidade térmica diferente, com temperatura inicial e máxima de decomposição inferior ao HPMC, e assim como o polímero de partida, também apresentou dois eventos endotérmicos, uma referente a perda de água adsorvida ao polímero e outro referente a decomposição do material. Todos os lotes foram submetidos a controle de qualidade e avaliado o perfil de dissolução, com posterior comparação das eficiências de dissolução. Todos os lotes apresentaram-se uniformes e com características adequadas. No controle de qualidade todos os lotes atenderam às especificações e na comparação dos perfis de dissolução os lotes com HPMC promoveram uma liberação prolongada do IFA, a estavudina, já os lotes com HPMC fosfatado apresentaram uma liberação imediata do ativo com características de um superdesintegrante e além disso, apresentaram uma maior eficiência de dissolução quando comparado aos lotes com HPMC. A síntese e utilização de um novo derivado da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), HPMC fosfatado, como adjuvante para sistemas matriciais mostrou-se viável e apresentou características de um superdesintegrante e com elevada eficiência de dissolução, podendo assim ser utilizado para liberação imediata de fármacos.

**Palavras-chave:** Hidroxipropilmetilcelulose, sistemas matriciais, dissolução, biodisponibilidade.

**Synthesis, characterization and application of a novel derivative hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) on vectorization of drugs. ALYSSON KENNED DE FREITAS MESQUITA.** Advisor: Dr. Lívio César Cunha Nunes. Master's Dissertation. Post-Graduate Program in Pharmaceutical Sciences. Center for Health Sciences. Department of Biochemistry and Pharmacology, UFPI, 2015.

### **ABSTRACT**

Polymers remain the most widely used materials in development of drug delivery systems, particularly dosage forms for oral use. Among these the hydrophilic matrix systems has been widely studied for the design of pharmaceutical forms of release controlled by diffusion and dissolution. The achievement of chemical modifications in structure of these polymers also allows the development of new materials with new properties and applications. This work aimed to develop, characterize and evaluate the dissolution profile of matrix tablets using a derivative phosphate of HPMC, unprecedented in the literature, using as active pharmaceutical ingredient (API) stavudine. The HPMC phosphate was obtained by reaction of HPMC with metaphosphoric acid in medium with urea and dimethylformamide. The techniques used for characterization of the polymers were thermogravimetry (TG), differential scanning calorimetry and Fourier transform infrared (FTIR) and X-ray diffraction (XRD). The XRD diffraction patterns showed the crystalline aspect of HPMC, while the HPMC phosphate showed characteristics of amorphous materials. The infrared spectrum showed main bands HPMC characteristics were maintained in HPMC phosphate, but with the appearance of a low intensity band at 1278  $\text{cm}^{-1}$  corresponding to stretching of the P=O group and increased intensity in the region 1169-907  $\text{cm}^{-1}$  strain on the P-O-C. The results of thermal analysis showed that HPMC phosphate has a different thermal stability, with initial and maximum decomposition temperature lower than HPMC, and as the starting polymer, also presented two endothermic events, one concerning the loss of water adsorbed to the polymer and another related to decomposition of material. After synthesis were produced six lots of tablets (average weight = 110 mg;. IFA = 15 mg) using as adjuvants HPMC, HPMC phosphate and starch in different proportions. All lots were submitted to quality control and rated the dissolution profile, with subsequent comparison of dissolution efficiencies. All batches showed up uniform and with appropriate characteristics. In quality control all lots met the specifications and comparison of dissolution profiles lots with HPMC promoted a prolonged release of the IFA, stavudine, the batches with HPMC phosphate showed an immediate release of drug with characteristics of a superdisintegrant and furthermore, also showed a higher dissolution efficiency compared to HPMC batches. The synthesis and use of a new derivative hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), HPMC phosphate, as adjuvant for matrix systems proved to be viable and had characteristics of a superdisintegrant and high dissolution efficiency, and thus can be used for immediate release of drugs.

**Keywords:** Hydroxypropyl methylcellulose, matrix systems, dissolution, bioavailability.

## 1 INTRODUÇÃO

Os polímeros fazem parte do nosso cotidiano e representam uma das classes de materiais mais versáteis que existem, apresentando inúmeras aplicações, entre as quais, no setor farmacêutico. Estes materiais podem ser classificados de forma geral como polímeros de origem sintética ou natural, estes tem atraído maior atenção nas últimas décadas devido algumas de suas características como a biocompatibilidade, biodegradabilidade e por serem oriundos de fontes renováveis. Além destas características, estes polímeros naturais possuem um custo econômico menor e uma ampla disponibilidade na natureza (RANI et al., 2012; THAKUR; GUPTA; THAKUR, 2014; THAKUR; THAKUR; GUPTA, 2013).

Os polímeros sintéticos derivados do petróleo ainda são extensamente utilizados em diversos produtos devido às suas propriedades e relativo baixo custo de produção. Contudo, estes polímeros são, em sua maioria, resistentes à degradação biológica no meio ambiente, além de produzirem vários resíduos tóxicos durante a produção. Diante destes desafios é grande a busca pela utilização de polímeros naturais e derivados destes que apresentem baixo custo de produção e que sejam biodegradáveis (MORGADO et al., 2013; ROSA; GUEDES; BARDI, 2007).

A celulose é o polissacarídeo mais abundante na terra, encontrado principalmente em plantas, algas, fungos e amplamente utilizado em materiais, tecidos, sistemas de liberação de fármacos e produtos para cuidados pessoais. Estima-se que a produção anual deste polímero seja superior a  $1,5 \times 10^{12}$  toneladas de biomassa, sendo considerado como um polímero de fonte quase que inesgotável, devido a sua ampla biodisponibilidade. Há mais de 150 anos a celulose vem sendo utilizada como fonte para produção de novos materiais a partir de modificações químicas utilizando diversos tipos de reações e reagentes (DE MELO et al., 2009; GURGEL et al., 2008; GURGEL et al., 2009; KLEMM et al., 2005; THAKUR; GUPTA; THAKUR, 2014).

Entre os seus principais derivados encontram-se os ésteres e éteres da celulose, que são utilizados para produção de filmes, meios de adsorção, aditivos em materiais de construção, produtos alimentícios, cosméticos e farmacêuticos. Dentre os derivados amplamente utilizados na indústria farmacêutica estão o acetato de celulose, a metilcelulose, carboximetilcelulose, etilcelulose, hidroxietilcelulose e a hidroxipropilmetilcelulose. As propriedades destes derivados são baseadas nas suas estruturas, o que os tornam materiais versáteis de partida para modificações químicas (DA SILVA FILHO; DE MELO; AIROLDI, 2006; GURGEL et al., 2009; KLEMM et al., 2005).

A maioria das modificações realizadas na celulose e seus derivados são baseadas em derivatizações nos grupos hidroxila, mas também é possível realizar modificações no anel de forma seletiva e quebrar a ligação glicosídica  $\beta$ -(1,4) entre as cadeias de glicose e para isso faz-se uso de diferentes metodologias e uma grande variedade de solventes (DE MELO et al., 2009; KLEMM et al., 2005). A realização dessas modificações visa a obtenção de novos materiais funcionalizados, com novas características, propriedades e que possam ser aplicadas em diferentes campos tecnológicos. Muitos derivados já são utilizados para adsorção de cátions (DA SILVA FILHO; DE MELO; AIROLDI, 2006; DE CASTRO et al., 2007; MENTASTI et al., 1987), fases estacionárias em processos cromatográficos (DU et al., 2003), hemodiálise (PANICHI et al., 2006), como trocadores de íons (ORLANDO et al., 2003), adsorção de corantes (NAMASIVAYAM; YAMUNA; JAYANTHI, 2003), sensores (DUCÉRÉ; BERNÈS; LACABANNE, 2005), controle de liberação e vetorização de fármacos (ABEER; MOHD AMIN; MARTIN, 2014; AKHLAGHI; BERRY; TAM, 2013; FAN et al., 2014) e outros.

Desta forma, o desenvolvimento de novos excipientes a partir de matéria-prima de grande disponibilidade e baixo custo, é uma estratégia significativa a ser explorada, uma vez que, poderá resultar em novos produtos com novas propriedades e características, possibilitando o desenvolvimento de diferentes sistemas de liberação de fármacos. Estes podem auxiliar no tratamento de doenças que muitas vezes possuem apenas uma forma farmacêutica no mercado disponível e que apresentam uma série de efeitos adversos devido a forma como é liberada no organismo.

Neste contexto, a dissertação de mestrado intitulada “**Síntese, caracterização e aplicação de um novo derivado da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) na vetorização de fármacos**” foi organizado em três capítulos que deram origem a artigos científicos. O primeiro intitulado “Utilização de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) modificada em sistemas de liberação de fármacos: uma revisão”, o segundo intitulado “Síntese e caracterização de um derivado da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) como adjuvante farmacêutico” e o terceiro e último intitulado “Desenvolvimento tecnológico de comprimidos contendo hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) modificada e avaliação da biodisponibilidade comparativa”.

## Referências

ABEER, M. M.; MOHD AMIN, M. C. I.; MARTIN, C. A review of bacterial cellulose-based drug delivery systems: their biochemistry, current approaches and future prospects. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, n. 8, p. 1047-1061, 2014;

AKHLAGHI, S.; BERRY, R.; TAM, K. Surface modification of cellulose nanocrystal with chitosan oligosaccharide for drug delivery applications. **Cellulose**, v. 20, n. 4, p. 1747-1764, 2013/08/01 2013;

DA SILVA FILHO, E. C.; DE MELO, J. C. P.; AIROLDI, C. Preparation of ethylenediamine-anchored cellulose and determination of thermochemical data for the interaction between cations and basic centers at the solid/liquid interface. **Carbohydrate Research**, v. 341, n. 17, p. 2842-2850, 2006;

DE CASTRO, G. R.; DE OLIVEIRA, J. D.; ALCANTARA, I. L.; ROLDAN, P. S.; PADILHA, C. C. F.; PRADO, A. G. S.; PADILHA, P. M. Application of cellulose modified with p-aminobenzoic Groups in preconcentration system for determination of Cu, Fe, Ni, and Zn in fuel ethanol samples by flame atomic absorption spectrometry. **Separation Science and Technology**, v. 42, n. 6, p. 1325-1340, 2007;

DE MELO, J. C. P.; DA SILVA FILHO, E. C.; SANTANA, S. A. A.; AIROLDI, C. Maleic anhydride incorporated onto cellulose and thermodynamics of cation-exchange process at the solid/liquid interface. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 346, n. 1-3, p. 138-145, 2009;

DU, W.; YANG, G.; WANG, X.; YUAN, S.; ZHOU, L.; XU, D.; LIU, C. Enantioseparation of 15 organic phosphonate esters on the cellulose tris(3,5-dimethylphenyl carbamate) chiral stationary phase by HPLC. **Talanta**, v. 60, n. 6, p. 1187-1195, 2003;

DUCÉRE, V.; BERNÈS, A.; LACABANNE, C. A capacitive humidity sensor using cross-linked cellulose acetate butyrate. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 106, n. 1 SPEC. ISS., p. 331-334, 2005;

FAN, L.; PENG, M.; ZHOU, X.; WU, H.; HU, J.; XIE, W.; LIU, S. Modification of carboxymethyl cellulose grafted with collagen peptide and its antioxidant activity. **Carbohydrate Polymers**, v. 112, n. 0, p. 32-38, 2014;

GURGEL, L. V. A.; JÚNIOR, O. K.; GIL, R. P. D. F.; GIL, L. F. Adsorption of Cu(II), Cd(II), and Pb(II) from aqueous single metal solutions by cellulose and mercerized cellulose chemically modified with succinic anhydride. **Bioresource Technology**, v. 99, n. 8, p. 3077-3083, 2008;

GURGEL, L. V. A.; PERIN DE MELO, J. C.; DE LENA, J. C.; GIL, L. F. Adsorption of chromium (VI) ion from aqueous solution by succinylated mercerized cellulose functionalized with quaternary ammonium groups. **Bioresource Technology**, v. 100, n. 13, p. 3214-3220, 2009;

KLEMM, D.; HEUBLEIN, B.; FINK, H. P.; BOHN, A. Cellulose: Fascinating biopolymer and sustainable raw material. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 22, p. 3358-3393, 2005;

MENTASTI, E.; SARZANINI, C.; GENNARO, M. C.; PORTA, V. Nitrilotriacetic acid, thiourea and cysteine ligands immobilized on cellulose for the uptake of trace metal ions. **Polyhedron**, v. 6, n. 6, p. 1197-1202, 1987;

MORGADO, D.; RODRIGUES, B.; ALMEIDA, E.; SEOUD, O.; FROLLINI, E. Bio-based Films from Linter Cellulose and Its Acetates: Formation and Properties. **Materials**, v. 6, n. 6, p. 2410-2435, 2013;

NAMASIVAYAM, C.; YAMUNA, R. T.; JAYANTHI, J. Removal of methylene blue from wastewater by adsorption on cellulosic waste, orange peel. **Cellulose Chemistry and Technology**, v. 37, n. 3-4, p. 333-339, 2003;

ORLANDO, U. S.; OKUDA, T.; BAES, A. U.; NISHIJIMA, W.; OKADA, M. Chemical properties of anion-exchangers prepared from waste natural materials. **Reactive and Functional Polymers**, v. 55, n. 3, p. 311-318, 2003;

PANICHI, V.; RIZZA, G. M.; TACCOLA, D.; PAOLETTI, S.; MANTUANO, E.; MIGLIORI, M.; FRANGIONI, S.; FILIPPI, C.; CARPI, A. C-reactive protein in patients on chronic hemodialysis with different techniques and different membranes. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 60, n. 1, p. 14-17, 2006;

RANI, G. U.; MISHRA, S.; SEN, G.; JHA, U. Polyacrylamide grafted Agar: Synthesis and applications of conventional and microwave assisted technique. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, n. 2, p. 784-791, 2012;

ROSA, D. S.; GUEDES, C. G. F.; BARDI, M. A. G. Evaluation of thermal, mechanical and morphological properties of PCL/CA and PCL/CA/PE-g-GMA blends. **Polymer Testing**, v. 26, n. 2, p. 209-215, 2007;

THAKUR, M. K.; GUPTA, R. K.; THAKUR, V. K. Surface modification of cellulose using silane coupling agent. **Carbohydrate Polymers**, v. 111, n. 0, p. 849-855, 2014;

THAKUR, V. K.; THAKUR, M. K.; GUPTA, R. K. Graft Copolymers from Natural Polymers Using Free Radical Polymerization. **International Journal of Polymer Analysis and Characterization**, v. 18, n. 7, p. 495-503, 2013.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Sintetizar e caracterizar um novo derivado da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e delinear uma forma farmacêutica sólida com este novo excipiente.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Realizar uma revisão da literatura em diferentes bancos de dados sobre as modificações químicas já realizadas na hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) para uso em formas farmacêuticas;
- Sintetizar um novo derivado da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) através de reação de fosfatação;
- Caracterizar através de diferentes técnicas (DSC, TG, MEV, FT-IR e DRX) o derivado da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sintetizado;
- Delinear uma forma farmacêutica sólida utilizando o HPMC modificado;
- Realizar o controle de qualidade da forma farmacêutica delineada com HPMC e/ou HPMC modificado;
- Avaliar a eficiência de dissolução e biodisponibilidade comparativa do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) incorporado nos diferentes lotes utilizando HPMC e/ou HPMC modificado.

**3 CAPÍTULO I****UTILIZAÇÃO DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC) MODIFICADA  
EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO**

## UTILIZAÇÃO DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC) MODIFICADA EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO.

MESQUITA, A.K.F.<sup>1</sup>, SILVA FILHO, E.C.<sup>2</sup>, NUNES, L.C.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil;

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências dos Materiais, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil.

### Resumo

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é o polímero semissintético derivado da celulose mais utilizado na indústria farmacêutica como excipientes para o desenvolvimento de sistemas matriciais hidrofílicos. Devido a sua ampla disponibilidade e presença de grupos químicos reativos, a realização de modificações química na sua estrutura é uma importante estratégia para desenvolvimento de novos materiais. A revisão de literatura foi realizada nas bases de dados *Web of Science*, *Scopus* e Portal de Periódico da Capes e a prospecção tecnológica consultando as bases do *European Patent Office* (ESPACENET), na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Foram selecionados treze artigos para revisão de literatura e cinco patentes sobre a utilização de HPMC modificados em sistemas de liberação de fármacos. A literatura cita diversos tipos de modificações como inserção de grupos alquila, succinila, acila, dienos, amidóxima e formação de copolímeros com poliacrilamida, substituintes mesogênicos e ácido hialurônico. Foi possível observar que a realização de alterações na estrutura do polímero, desde a inserção de pequenos grupos químicos até a formação de copolímeros, podem alterar importantes características como solubilidade, intumescimento e viscosidade, possibilitando novas aplicações para esse polímero.

**Palavras-chave:** Hidroxipropilmetilcelulose, modificação química, sistemas de liberação de fármacos.

## **Modified Hydroxypropylmethylcelluloses (HPMC) use in drug delivery systems: a review.**

### **Abstract**

The hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) is a semi-synthetic polymer cellulose derivative most widely used in the pharmaceutical industry as excipients for the development of hydrophilic matrix systems. Due to its wide availability and presence of reactive chemical groups, performing chemical modifications in their structure is an important strategy for development of new materials. The literature review was performed in the databases Web of Science, Scopus and Portal de Periódicos da Capes and technology foresight consulting the European Patent Office (ESPACENET), World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) and Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Thirteen articles were selected for literature review and five patents on the use of modified HPMC in drug delivery systems. The literature mentions various types of modifications such as insertion of alkyl groups, succinyl, acyl, diene, amidoxime and formation of copolymers with polyacrylamide, mesogenic substituents and hyaluronic acid. It was observed that making changes in polymer structure, since insertion of small chemical groups until the formation of copolymers may alter important characteristics such as solubility, swelling and viscosity, enabling new applications for this polymer.

**Keyword:** Hydroxypropyl methylcellulose, chemical modification, drug delivery systems.

## Introdução

Por não ser solúvel em água, devido a sua estrutura cristalina, a celulose é comumente submetida a modificações químicas, para incorporação de substituintes ao longo da sua cadeia, para alterar sua solubilidade e propriedades. A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um polímero semissintético derivado da celulose mais utilizado para o desenvolvimento de sistemas matriciais hidrofílicos para liberação prolongada de fármacos. Assim como a celulose e seus outros derivados algumas características tornam atraente seu uso farmacêutico, principalmente como excipiente para comprimidos, como ser atóxico, relativamente barato, boas propriedades de fluxo e compactação e capacidade de incorporar elevadas quantidades de fármaco (DALVI; DAVE, 2010; ESCUDERO et al., 2012; HARDY et al., 2007; SIEPMANN; PEPPAS, 2001;2012).

O HPMC é polímero constituído por uma cadeia principal semelhante à da celulose, mas com substituintes metoxila ( $-\text{CH}_3$ ) e hidroxipropila ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ) nas unidades de glicose, conforme Figura 1. Diferentes tipos de HPMC podem ser produzidos de acordo com o grau de substituição de cada grupo ao longo da cadeia principal, gerando polímeros com diferentes composições químicas (VIRIDÉN; WITTGREN; LARSSON, 2009). As propriedades físico-químicas do polímero dependem: (i) da quantidade de grupos metoxila; (ii) da quantidade de grupos hidroxipropoxilo; e (iii) do peso molecular. A Farmacopéia Americana (USP) apresenta quatro monografias para HPMC, HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 e HPMC 2910, que distinguem-se pelos três critérios citados anteriormente, onde os dois primeiros algarismos indicam o percentual de grupos metoxila e os dois últimos a porcentagem de grupos hidroxipropoxila (SIEPMANN; PEPPAS, 2012).

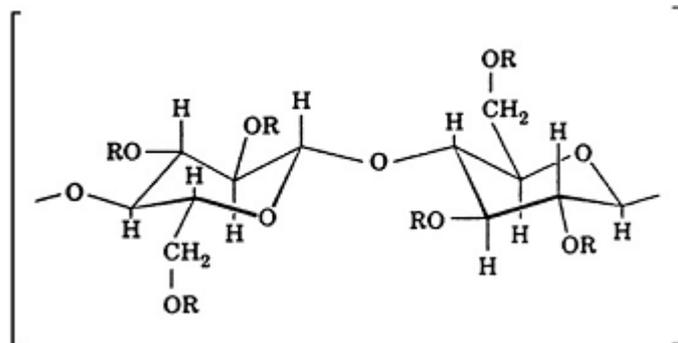


Figura 1 – Estrutura química do HPMC. O substituinte R pode ser um grupo metoxila ( $-\text{CH}_3$ ), um grupo hidroxipropila ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ) ou átomo de hidrogênio (Adaptado de SIEPMANN; PEPPAS, 2012.).

A realização de modificações químicas na celulose e seus derivados ganham cada vez mais destaque devido a sua larga disponibilidade, presença de grupos químicos reativos e biodegradabilidade. A maioria das modificações realizadas são baseadas em derivatizações nos grupos hidroxila, mas também é possível realizar modificações no anel de forma seletiva. A realização dessas modificações visa a obtenção de novos materiais funcionalizados, com novas características e propriedades como capacidade de intumescimento, solubilidade, viscosidade e capacidade de adsorção, sendo assim aplicadas em diferentes campos tecnológicos (BASARIR; BAYRAMGIL, 2013; DAS; PANDA; PAL, 2012; DE MELO et al., 2009; KLEMM et al., 2005)

Assim, diante da importância do HPMC no delineamento de formas farmacêuticas e de seu relativo baixo custo, o objetivo deste artigo é apresentar uma revisão bibliográfica e tecnológica acerca das modificações químicas já realizadas e seu uso em sistemas de liberação de fármacos.

## **Material e Métodos**

Foi feita uma revisão sistemática através de uma ampla pesquisa eletrônica da literatura científica utilizando as palavras-chave “modified hydroxypropyl methylcellulose”, “modified hydroxypropyl methylcellulose” (HPMC) and “drug” e “modified hydroxypropyl methylcellulose” and “drug delivery”

As bases de dados pesquisadas foram *Web of Science*, *Scopus* e Portal de Periódico da Capes, esta última base foi utilizada no intuito de ampliar o número de artigos abrangidos por esta revisão já que alguns periódicos da América Latina não encontram-se indexados nas outras duas bases de dados. Optou-se pela busca por termos livres, sem o uso de descritores, para se obter um maior número de referências.

Os artigos duplicados foram eliminados, sendo os demais avaliados quanto à elegibilidade, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão, pela leitura e análise do título e resumo. Foram excluídos artigos de revisão, capítulos de livros, publicações onde o HPMC não é utilizado em sistemas de liberação de fármacos e é utilizado na forma de blendas ou compósitos.

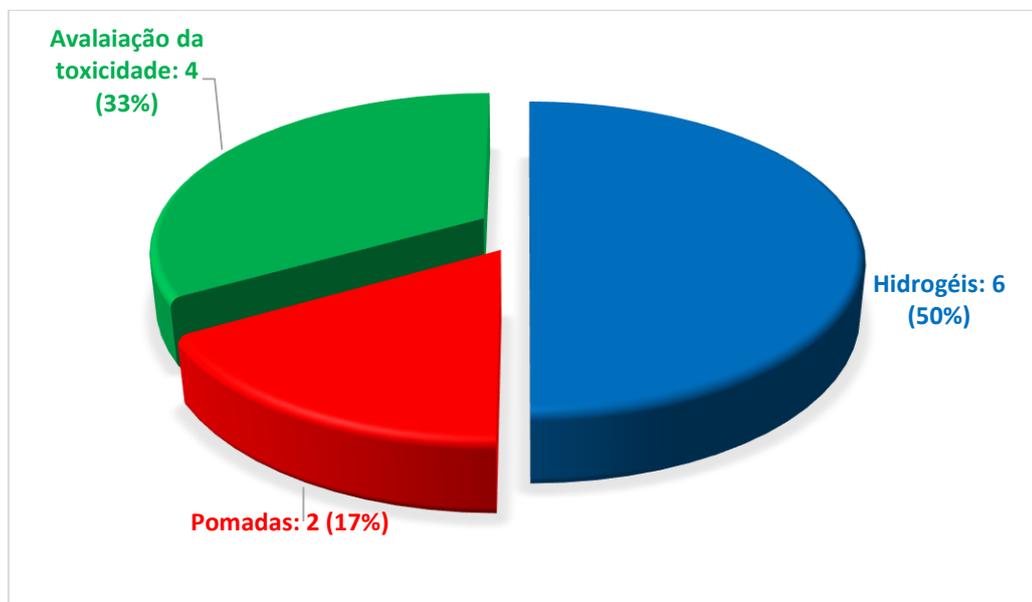
A prospecção tecnológica foi realizada no mês de dezembro de 2014, tendo como base todos os pedidos de patente depositados até o mês informado no *European Patent Office* (ESPACENET), na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do

Brasil. As palavras-chave e o foco da pesquisa foram os mesmos utilizados na revisão bibliográfica e os termos foram utilizados nos campos “título” e “resumo”.

## Resultados e Discussão

Foram encontrados 13 artigos na base Scopus, 08 no Web of Science e 17 no Portal de Periódicos da Capes. Após a eliminação dos trabalhos duplicados e aplicação dos critérios de exclusão obtiveram-se 12 (doze) artigos em condições de participar da revisão sistemática. A Figura 1 mostra a distribuição dos artigos selecionados.

Figura 2 - Distribuição dos artigos selecionados segundo a utilização de HPMC's modificadas.



### Hidrogéis de HPMC

Os hidrogéis são formas farmacêuticas semi-sólidas formadas por um sistema disperso de pelo menos duas fases, uma sólida e outra líquida, onde essa fase líquida encontra-se presa, através de ligações químicas ou físicas, em redes poliméricas tridimensionais. Estão entre as formas farmacêuticas mais utilizadas para produtos de uso tópico, mas também pode ser utilizados para outras vias e para produção de efeitos sistêmico. Além disso, são capazes de absorver e reter água na formulação e esse processo de intumescimento é utilizado amplamente em sistemas de liberação de fármacos e engenharia de tecidos (CHOI et al., 2012; MOHAMED; SEOUDI; SABAA, 2012; RAMASAMY et al., 2012).

Entre as novas técnicas para produção de hidrogéis está a utilização da reação de Diels-Alder. Esta reação, pericíclica de cicloadição [4+2], ocorre entre um dieno conjugado com quatro elétrons  $\pi$  e um segundo componente alceno com dois elétrons  $\pi$ , chamado de dienófilo, se procede numa única etapa, sem intermediários, por um único estado de transição e produz um composto cíclico. A água possui um efeito de aceleração no processo de reação, sendo esta reação considerada ideal para produção de hidrogéis. Além disso é uma reação termicamente reversível, econômica e não exige nenhum catalizador ou iniciador (KIM et al., 2006; SUN; YANG; CHAIKOF, 2008).

Wang e colaboradores (2014) utilizaram para produção de hidrogéis, HPMC modificados com furfurilamina, uma amina que possui um dieno conjugado no anel heterocíclico, e N-maleoílo alanina, um ácido com um grupo alceno também no anel heterocíclico, utilizando a reação de Diels-Alder. Verificaram que o tempo de gelificação diminuía a medida que aumentava-se as concentrações do dienófilo e da temperatura. Os hidrogéis obtidos apresentaram uma elevada taxa de intumescimento e com características adequadas para uso em sistemas de liberação de fármacos.

Outra técnica também utilizada para modificação química de biopolímeros é através do processo de enxertia (*grafting*), onde o novo polímero (copolímero) é constituído por duas cadeias poliméricas diferentes e quimicamente ligadas. Uma delas é denominada de tronco (esqueleto), a cadeia principal e a outra é o polímero de ramificação, que é uma cadeia ramificada. A quantidade de cadeias ramificadas inseridas no polímero da cadeia principal irá proporcionar diferentes propriedades, no caso do HPMC esse aumento pode alterar suas propriedades de intumescimento, já que pode ocorrer um aumento na quantidade de ligações cruzadas entre as cadeias do polímero, e isso pode ser utilizado para produção de matrizes para liberação controlada, sustentada ou vetorização de fármacos (DAS; PANDA; PAL, 2012; SEN et al., 2009; SOPPIRNATH; AMINABHAVI, 2002).

A técnica de copolimerização por enxerto foi utilizada por Das; Panda; Pal (2012) para sintetizar um novo hidrogel de HPMC modificado, utilizando como cadeia ramificada poli(acrilamida). O persulfato de potássio foi utilizado como iniciador usando a técnica de polimerização em solução. Além da diminuição da taxa de intumescimento com aumento das cadeias ramificadas inseridas, verificaram também que o intumescimento foi maior em pH alcalino (pH = 7,4). A partir destes dados, em estudo seguinte foi avaliado o potencial desse novo polímero como carreador para liberação prolongada de mesalazina ou 5-ASA (ácido 5-aminosalicílico). Os comprimidos produzidos apresentaram a maior taxa de intumescimento

também no fluido intestinal simulado (pH = 7,4) e menor no fluido gástrico (pH = 1,2), indicando ser ideal para liberação cólon específica (DAS; PAL, 2013).

Ghosal; Nanda (2013) utilizaram um derivado hidrofóbico do HPMC para produção de géis com diclofenaco potássico. Este HPMC foi desenvolvido na década de 90 como espessante para formulações farmacêuticas para uso tópico. A modificação foi realizada com éter estearilglicídico, onde foi inserida uma pequena quantidade (0,1-3,0 %) de grupos alquila de cadeia longa (C<sub>16</sub>, C<sub>18</sub>), adicionando maior caráter hidrofóbico (OBARA et al., 1998; OBARA et al., 1992b). Os géis produzidos com este polímero apresentaram-se homogêneos e quando comparados com um gel de diclofenaco disponível no mercado apresentou uma viscosidade ligeiramente maior que o produto do mercado, mostrando-se de fácil aplicação. Os géis com o HPMC hidrofóbico liberaram uma quantidade maior do fármaco e mostraram comportamento não Newtoniano, podendo ser utilizados até para uso sistêmico quando associados a agentes de permeação como o propilenoglicol.

Um das propriedades apresentadas por esse novo derivado hidrofóbico do HPMC foi capacidade de suprimir o crescimento de cristais de fármacos levemente solúveis em água, inibindo assim sua deposição e estabilizando soluções supersaturadas destes tipos de fármacos. Esta propriedade é atribuída as interações hidrofóbicas entre as longas cadeias alquilas e o fármacos. Ikeda e colaboradores (1995) confirmaram essa interação que ocorre com as cadeias alquilas ao analisar as interações entre o HPMC hidrofóbico e indometacina, utilizando espectroscopia de fluorescência.

A modificação nas propriedades e características de um biopolímero também podem ser feita através de processos físicos. A utilização da técnica de ultra-som de alta intensidade (HSAI) (16–100 kHz, 10–1000Wcm<sup>-2</sup>) apresenta um imenso potencial para uma ampla variedade de processos industriais, tem sido aplicada em processos de mistura, secagem e extração, degaseificação de alimentos líquidos, indução de reações de oxidação/redução, extração de enzimas e proteínas, inativação microbiana e enzimática e também um dos poucos métodos que permitem a preparação de emulsões em escala submicrônica. As modificações provocadas por essa técnica baseia-se em efeitos promovidos através de alterações na pressão, aquecimento, agitação dinâmica e tensões de cisalhamento, que provocam rompimento de ligações covalentes em materiais poliméricos, que pode provocar a despolimerização do polímero, o que leva a mudanças físicas e químicas (CAMINO; PÉREZ; PILOSOFF, 2009; KARDOS; LUCHE, 2001; KNORR et al., 2004; MASON; PANIWNKYK; LORIMER, 1996).

Camino; Pérez; Pilosof (2009) avaliaram os efeitos promovidos pela HSAI no tamanho de partícula do HPMC com diferentes pesos moleculares através da técnica de espalhamento

de luz dinâmico (DLS). Diferentes géis foram preparados usando HPMC com o mesmo tipo e grau de substituição, mas com diferentes pesos moleculares, em concentrações variando de 0,01 a 7% (p/v) e submetidos ao HSAI. Foram observadas alterações na capacidade de intumescimento e viscosidade, que diminuíram para polímeros com o peso molecular elevado revelando modificações estruturais que não foram observadas nos HPMC de baixo peso molecular. As alterações observadas foram atribuídas ao aumento das interações hidrofóbicas entre substituintes metila, que interferem na ligação de água nas regiões hidrofílicas.

### **Pomadas com HPMC**

Além do uso para produção de hidrogéis, a hidroxipropilmetilcelulose também pode ser utilizada como agente suspensor, espessante, emulsificante e estabilizante em outros tipos de formulações tópicas, como preparações oftálmicas e pomadas devido a sua alta capacidade de molhagem e capacidade de hidratação. Se comparado a outros derivados, o HPMC produz soluções mais claras, com menos fibras em dispersão e devido à alta viscosidade podem ser utilizadas para liberação prolongada de fármacos.

Fazendo uso dessas características Shigeyama e colaboradores (2001; 2004) utilizaram o HPMC hidrofóbico na composição de uma nova base para pomada com lanolina anidra, utilizada no tratamento de escaras em fase de recuperação. A base composta de polietilenoglicol, carbopol e HPMC hidrofóbico possibilitou uma liberação prolongada do fármaco (cloridrato de minociclina) e verificaram que o aumento da concentração do HPMC hidrofóbico levou a uma alteração na taxa de liberação do fármaco. A base apresentou capacidade de absorção de água satisfatória e necessária para absorver exsudatos e que se mostrou mais eficiente clinicamente no tratamento de escaras do que era o método convencional usado no local de estudo (uma solução hidratante com iodo-povidona)

### **Avaliação da toxicidade**

Após o desenvolvimento do HPMC hidrofóbico por Obara e colaboradores (1990), a segurança do novo polímero foi avaliada inicialmente através do ensaio de toxicidade aguda em dose única por via oral e dérmica em ratos. Como o HPMC hidrofóbico não é totalmente solúvel em água e sua viscosidade em dispersão aumenta, a concentração a ser administrada através da seringa foi limitada pela viscosidade, assim a dose máxima utilizada por via oral e dérmica nesse estudo foi de 900 mg/kg e as concentrações média e mínima de 600 mg/kg e 300

mg/kg, respectivamente. No estudo apenas um rato, no qual foi administrado a maior dose, apresentou diarreia após 30 minutos da administração e após o primeiro dia houve uma pequena perda de peso nos ratos no grupo de 900 mg/kg, tanto a diarreia como a perda de peso foram atribuídas à absorção de água pelo polímero no trato gastrointestinal e nenhuma outra alteração foi observada após a administração. Nenhum efeito foi observado também após a administração dérmica e nenhum animal morreu durante o teste, sendo assim a dose letal de HPMC hidrofóbico estimada como acima de 900 mg/kg (OBARA et al., 1992b).

Obara e colaboradores (1992a) também avaliaram a capacidade de irritação do HPMC hidrofóbico através de testes dérmicos primários e do teste de irritação ocular em coelhos, utilizando uma dispersão a 3% do polímero. Nos testes dérmicos o material foi considerado ligeiramente irritante sobre a pele intacta e esfoliada dos animais e no teste de irritação ocular as pequenas irritações observadas foram atribuídas a presença de partículas não dispersas do polímero e assim como outros derivados da celulose, e o polímero foi considerado como não irritante segundo os critérios do estudo.

Posteriormente realizaram um estudo de toxicidade dérmica repetida em ratos por seis meses, seguido de um ensaio de recuperação de 30 dias, com o HPMC hidrofóbico. Foi utilizado também uma dispersão do HPMC que foi aplicado sobre a pele de ratos uma vez por dia em doses de até 60 mg/kg/dia com verificação dos sinais gerais, urinálise, parâmetros hemato, oftalmo e histopatológicos. Concluiu-se que a substância de ensaio não foi tóxica após administração dérmica crônica nem a níveis máximos (OBARA et al., 1997). E utilizaram essa mesma dispersão para avaliar a sensibilização e fotossensibilização da pele em contato com HPMC hidrofóbico e nenhuma reação na pele foi observada nos dois testes em nenhum dos animais do grupo controle ou grupo tratado com HPMC hidrofóbico, concluindo assim que a dispersão do HPMC hidrofóbico não apresenta atividade sensibilizante ou fotossensibilizante na pele (OBARA et al., 1998).

A Tabela 1 traz um resumo dos relatos encontrados em artigos sobre a presença de HPMC em sistemas de liberação de fármaco.

Tabela 1 – Modificações químicas já realizadas no HPMC para uso em sistemas de liberação de fármacos encontradas em artigos.

<b>Título do artigo</b>	<b>Periódico e ano em que foi publicado</b>	<b>Grupos químicos adicionados ao HPMC</b>	<b>Autores</b>
Click synthesis by Diels-Alder reaction and characterisation of hydroxypropyl methylcellulose-based hydrogels	Chemical Papers / 2014	Furfurilamina e alanina.	WANG et al. (2014)
Synthesis and characterization of a novel polymeric hydrogel based on hydroxypropyl methyl cellulose grafted with polyacrylamide	Cellulose / 2012	Poliacrilamida	DAS; PANDA; PAL (2012)
Molecular and functional modification of hydroxypropylmethylcellulose by high-intensity ultrasound	Food Hydrocolloids / 2009	HPMC com maior interação hidrofóbica entre os substituintes metila	CAMINO; PÉREZ; PILOSOFF (2009)

### **Patentes relacionadas com a utilização de HPMC modificado em sistemas de liberação de fármacos**

As informações contidas nos documentos de patente apresentam enorme relevância e se destacam como um dos indicadores do desempenho econômico de empresas, instituições de pesquisa e desenvolvimento e universidades, bem como das estratégias empregadas por distintas corporações. A patente é uma fonte formal de informação, que fornece dados sobre determinadas invenções de forma completa e estas informações, muitas vezes, não estão disponíveis em livros nem em artigos técnicos (CHAVES; ALBUQUERQUE, 2006).

A primeira patente encontrada que trata de modificação química sobre a estrutura do HPMC data de 1978, US4226981 A, onde uma empresa de produtos químicos desenvolveu um novo derivado do HPMC a partir da inserção de grupos acídicos succinila e alifáticos monoacila. A aplicação deste derivado pode ser utilizado no revestimento entérico de formas

farmacêuticas sólidas e os inventores citam como principais vantagens a maior estabilidade frente a reações de decomposição e a não produção de substâncias tóxicas no organismo.

A patente EP0471866 A1 trata de um éter modificado do HPMC, solúvel em água e que pode ser aplicado como agente espessante em formulações farmacêuticas. A modificação realizada inseriu grupos alquila de cadeia longa (C16, C18) em pequena quantidade (0,1-3,0 %), dando assim um caráter mais hidrofóbico ao polímero. Este polímero mesmo em pequenas concentrações consegue promover alterações na viscosidade de formulações, devido as cadeias alquila maiores que são inseridas, já tendo sido utilizado em diversos estudos e desenvolvimento de produtos farmacêuticos (OBARA et al., 1992b; OBARA et al., 1992a; OBARA et al., 1997; IKEDA et al., 1995; OBARA et al., 1998; SHIGEYAMA et. Al., 2001; SHIGEYAMA, 2004; GHOSAL; NANDA, 2013).

O HPMC é comumente utilizado como agente suspensor/espessante em formulações oftálmicas, pois diferente de outros derivados da celulose, produz soluções mais claras, com menos fibras em dispersão, e por isso, é o preferido em formulações para uso oftálmico. A patente US20120238524 A1 trata dessa aplicação para o HPMC, mas traz como inovação a inserção de grupos mesogênicos no polímero, que possibilitam a formação de soluções para uso oftálmico com peso molecular e viscosidade adequados, além de diminuir os riscos de infecções que os outros produtos disponíveis no mercado apresentam.

A patente CA2801712 A1 traz um derivado do HPMC com grupos hidroxipropil, metoxil, acetil e succinil em graus de substituição inéditos na literatura para aplicação em revestimento de formas farmacêuticas sólidas e que aumenta a biodisponibilidade de princípios ativos que possuem baixa solubilidade em água.. Já a patente CN102226011 B trata da utilização de um novo HPMC que tem como substituintes cadeias de ácido hialurônico, para utilização em diferentes formulações como hidrogéis, comprimidos e como agente de revestimento, como principal característica os autores citam sua forte resistência a degradação enzimática, elevada estabilidade térmica e biocompatibilidade

A Tabela 2 resume a presença de HPMC modificados em diferentes tipos de formulações, tornando-se uma fonte importante para pesquisas no campo da tecnologia farmacêutica.

Tabela 2 – Patentes depositadas que utilizam HPMC modificados em sistemas de liberação de fármacos.

<b>Número da patente / Ano</b>	<b>Inventor ou Depositante</b>	<b>Título</b>	<b>Inovação (grupos químicos inseridos)</b>
US4226981 DE2841164A1; DE2841164C2/1978	A; Yoshiro Onda, Hiroaki Muto, Kazumasa Maruyama (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd)	Ether-ester derivatives of cellulose and their applications	Grupos ácidos succinila e alifáticos monoacila.
EP0471866 A1/1990	Sakae Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Obara, Hiroaki Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Muto, Tohru Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Chiba, Soji Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Tanioka (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	Modified water-soluble cellulose ether	Grupos alquila de cadeia longa (C16, C18)
US20120238524 ;A1; CN102639626A; CN102639626B; DE102009037514A1 ; EP2467425A1; WO2011020829A1 /2010	Helmut Ritter, Bernd Mueller, Dirk-Henning Menz (Pharmapur Gmbh)	Water-soluble polysaccharide ethers and their use	Grupos mesogênicos (cristais líquidos)
CA2801712 A1; CN103153343A; EP2579896A1; US20130102691; WO2011159626A1 /2011	Warren K. Miller, David K. Lyon, Dwayne T. Friesen, W. Brett Caldwell, David T. Vodak, Dan E. Dobry (Dow Global Technologies Llc)	Hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate with enhanced acetate and succinate substitution	Grupos hidroxipropil, metoxil, acetil e succinil em graus de substituição inéditos.
CN102226011 B; CN102226011A/ 2011	Jian Jun; Yuan Feng (Beijing Aimeike Biotechnology Co Ltd)	Hyaluronic acid-hydroxypropylmethylcellulose compound non-water gel and preparation method thereof	Ácido hialurônico.

Além das utilização mencionadas acima estes mesmos polímeros desenvolvidos podem ter outras aplicações, como por exemplo, cosméticos, materiais para moldagem por extrusão,

tintas, formulações cosméticas, detergentes, agentes de revestimento, estabilizantes, agentes suspensores e espessante para argamassa de cimento, mostrando a versatilidade que estes polímeros apresentam

## Conclusão

A hidroxipropilmetilcelulose apresenta-se como um material versátil para inúmeras aplicações, principalmente no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos. A literatura relata poucos estudos sobre a realização de modificações químicas no HPMC para uso em sistemas de liberação de fármacos mas é possível observar que a realização de alterações na estrutura do polímero, desde a inserção de pequenos grupos químicos até inserção de outra cadeias poliméricas (formação de copolímeros), podem alterar importantes características como solubilidade, intumescimento e viscosidade, possibilitando novas aplicações para esse polímero. Sendo assim, os HPMC modificados apresentam-se como materiais promissores no desenvolvimento de uma gama de aplicações farmacêuticas.

## Referências

BASARIR, S. S.; BAYRAMGIL, N. P. The uranium recovery from aqueous solutions using amidoxime modified cellulose derivatives. IV. Recovery of uranium by amidoximated hydroxypropyl methylcellulose. **Cellulose**, v. 20, n. 2, p. 827-839, Apr 2013;

CAMINO, N. A.; PÉREZ, O. E.; PILOSOFF, A. M. R. Molecular and functional modification of hydroxypropylmethylcellulose by high-intensity ultrasound. **Food Hydrocolloids**, v. 23, n. 4, p. 1089-1095, 2009;

CHAVES, C. V.; ALBUQUERQUE, E. M. Desconexão no sistema de inovação no setor saúde: uma avaliação preliminar do caso brasileiro a partir de estatísticas de patentes e artigos. **Economia Aplicada**, v. 10, n. 4, p. 523-539, 2006;

CHOI, S.-W.; MOON, S.-K.; CHU, J.-Y.; LEE, H.-W.; PARK, T.-J.; KIM, J.-H. Alginate hydrogel embedding poly(D,L-lactide-co-glycolide) porous scaffold disks for cartilage tissue engineering. **Macromolecular Research**, v. 20, n. 5, p. 447-452, 2012/05/01 2012;

DALVI, S. V.; DAVE, R. N. Analysis of nucleation kinetics of poorly water-soluble drugs in presence of ultrasound and hydroxypropyl methyl cellulose during antisolvent precipitation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 387, n. 1–2, p. 172-179, 2010;

DAS, R.; PAL, S. Hydroxypropyl methyl cellulose grafted with polyacrylamide: Application in controlled release of 5-amino salicylic acid. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 110, p. 236-241, 2013;

DAS, R.; PANDA, A. B.; PAL, S. Synthesis and characterization of a novel polymeric hydrogel based on hydroxypropyl methyl cellulose grafted with polyacrylamide. **Cellulose**, v. 19, n. 3, p. 933-945, 2012/06/01 2012;

DE MELO, J. C. P.; DA SILVA FILHO, E. C.; SANTANA, S. A. A.; AIROLDI, C. Maleic anhydride incorporated onto cellulose and thermodynamics of cation-exchange process at the solid/liquid interface. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 346, n. 1–3, p. 138-145, 2009;

ESCUADERO, J. J.; FERRERO, C.; CASAS, M.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M. R. Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies of matrices combining mixtures of swellable and inert polymers. III: Effect of polymer substitution type. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 434, n. 1–2, p. 215-223, 2012;

GHOSAL, K.; NANDA, A. Development of diclofenac potassium gel from hydrophobically modified HPMC. **Iranian Polymer Journal (English Edition)**, v. 22, n. 6, p. 457-464, 2013;

HARDY, I. J.; WINDBERG-BAARUP, A.; NERI, C.; BYWAY, P. V.; BOOTH, S. W.; FITZPATRICK, S. Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 337, n. 1–2, p. 246-253, 2007;

IKEDA, K.; SAITOH, I.; OGUMA, T.; TAKAGISHI, Y. Influence of indomethacin and isopropanol on hydrophobic interaction through long-chain alkyl groups of hydrophobically-modified hydroxypropyl methylcellulose. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, n. 6, p. 1012-1016, 1995;

KARDOS, N.; LUCHE, J.-L. Sonochemistry of carbohydrate compounds. **Carbohydrate Research**, v. 332, n. 2, p. 115-131, 2001;

KIM, T.-D.; LUO, J.; TIAN, Y.; KA, J.-W.; TUCKER, N. M.; HALLER, M.; KANG, J.-W.; JEN, A. K. Y. Diels–Alder “Click Chemistry” for Highly Efficient Electrooptic Polymers. **Macromolecules**, v. 39, n. 5, p. 1676-1680, 2006/03/01 2006;

KLEMM, D.; HEUBLEIN, B.; FINK, H. P.; BOHN, A. Cellulose: Fascinating biopolymer and sustainable raw material. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 22, p. 3358-3393, 2005;

KNORR, D.; ZENKER, M.; HEINZ, V.; LEE, D.-U. Applications and potential of ultrasonics in food processing. **Trends in Food Science & Technology**, v. 15, n. 5, p. 261-266, 2004;

MASON, T. J.; PANIWNKYK, L.; LORIMER, J. P. The uses of ultrasound in food technology. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 3, n. 3, p. S253-S260, 1996;

MOHAMED, R.; SEOUDI, R.; SABAA, M. W. Synthesis and characterization of antibacterial semi-interpenetrating carboxymethyl chitosan/poly (acrylonitrile) hydrogels. **Cellulose**, v. 19, n. 3, p. 947-958, 2012/06/01 2012;

OBARA, S.; MARUYAMA, K.; ICHIKAWA, N.; TANAKA, O.; OHTSUKA, M.; KAWANABE, M.; NIIKURA, Y.; TENNICH, M.; SUZUKI, A.; HOSHINO, N.; OHWADA, K. Skin sensitization and photosensitization studies of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in guinea pigs. **Journal of Toxicological Sciences**, v. 23, n. SUPPL. 3, p. 553-560, 1998;

OBARA, S.; MUTO, H.; ICHIKAWA, N.; TANAKA, O.; OHTSUKA, M.; KAWANABE, M.; ISHII, H.; NIIKURA, Y.; KOMATSU, M. A repeated-dose dermal toxicity study of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rats. **Journal of Toxicological Sciences**, v. 22, n. 3, p. 255-280, 1997;

OBARA, S.; MUTO, H.; KOKUBO, H.; ICHIKAWA, N.; KAWANABE, M.; TANAKA, O. Primary dermal and eye irritability tests of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rabbits. **Journal of Toxicological Sciences**, v. 17, n. 1, p. 21-29, 1992a;

OBARA, S.; MUTO, H.; KOKUBO, H.; ICHIKAWA, N.; KAWANABE, M.; TANAKA, O. Studies on single-dose toxicity of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rats. **Journal of Toxicological Sciences**, v. 17, n. 1, p. 13-19, 1992b;

RAMASAMY, T.; KHANDASAMI, U.; RUTTALA, H.; SHANMUGAM, S. Development of solid lipid nanoparticles enriched hydrogels for topical delivery of anti-fungal agent. **Macromolecular Research**, v. 20, n. 7, p. 682-692, 2012/07/01 2012;

SEN, G.; KUMAR, R.; GHOSH, S.; PAL, S. A novel polymeric flocculant based on polyacrylamide grafted carboxymethylstarch. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, n. 4, p. 822-831, 2009;

SHIGEYAMA, M. Preparation of a gel-forming ointment base applicable to the recovery stage of bedsore and clinical evaluation of a treatment method with different ointment bases suitable to each stage of bedsore. **Yakugaku Zasshi-J. Pharm. Soc. Jpn.** 124: 55-67 p. 2004;

SHIGEYAMA, M.; OOGAYA, T.; YONEYAMA, T.; FUTAMURA, M.; MURAKAWA, T.; SHIBATA, H.; TAKEUCHI, H.; KAWASHIMA, Y. Preparation of a gel-forming ointment base applicable to the recovery stage of bedsore and clinical evaluation of a treatment method with different ointment bases suitable to each stage of bedsore. **Yakugaku Zasshi**, v. 121, n. 6, p. 441-450, 2001;

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 2-3, p. 139-157, 2001;

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, Supplement, n. 0, p. 163-174, 2012;

SOPPIRNATH, K. S.; AMINABHAVI, T. M. Water transport and drug release study from cross-linked polyacrylamide grafted guar gum hydrogel microspheres for the controlled release application. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 53, n. 1, p. 87-98, 2002;

SUN, X.-L.; YANG, L.; CHAIKOF, E. L. Chemoselective immobilization of biomolecules through aqueous Diels-Alder and PEG chemistry. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 16, p. 2510-2513, 2008;

VIRIDÉN, A.; WITTGREN, B.; LARSSON, A. Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 2-3, p. 297-309, 2009;

WANG, G. F.; CHU, H. J.; WEI, H. L.; LIU, X. Q.; ZHAO, Z. X.; ZHU, J. Click synthesis by Diels-Alder reaction and characterisation of hydroxypropyl methylcellulose-based hydrogels. **Chemical Papers**, v. 68, n. 10, p. 1390-1399, 2014.

**4 CAPÍTULO II**  
**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM DERIVADO DA**  
**HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC) COMO ADJUVANTE**  
**FARMACÊUTICO**

## SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM DERIVADO DA HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC) COMO ADJUVANTE FARMACÊUTICO

MESQUITA, A.K.F.<sup>1</sup>, ARAÚJO, R. F. M.<sup>1</sup>; FERREIRA, M.O.G.<sup>2</sup>; SOARES-SOBRINHO, J.L.<sup>3</sup>, SILVA FILHO, E.C.<sup>2</sup>, VEIGA, F.B.<sup>4</sup>, NUNES, L.C.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil;

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências dos Materiais, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil;

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil;

<sup>4</sup>Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

### **Resumo**

Os derivados da celulose despertam cada vez mais interesse da indústria farmacêutica pelo fato de serem obtidos de fontes renováveis e por serem biodegradáveis, biocompatíveis e atóxicos. Estes polímeros apresentam diversos grupos funcionais que podem ser utilizados para realizar modificações químicas e assim acrescentar novas propriedades aos polímeros. Dentre esses derivados da celulose destaca-se a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), o polímero mais utilizado no desenvolvimento de sistemas para liberação controlado e/ou prolongado para fármacos. Este trabalho teve como objetivo realizar a síntese e caracterização de um novo derivado da hidroxipropilmetilcelulose para uso como adjuvante farmacêutico. A síntese foi realizada com dois diferentes doadores de grupos fosfato, o ácido metafosfórico e cloroetilfosfato, as técnicas utilizadas para caracterização dos polímeros foram termogravimetria (TG), calorimetria diferencial exploratória (DSC) e infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Obteve-se sucesso apenas na síntese utilizando o ácido metafosfórico. Os resultados das análises térmicas revelaram que o HPMC fosfatado possui um perfil térmico diferente, com temperatura inicial e máxima de decomposição inferior ao HPMC, e assim como o polímero de partida, também apresentou dois eventos endotérmicos, uma referente a perda de água adsorvida ao polímero e outro referente a decomposição do material. O espectro de infravermelho mostrou que as principais bandas características do HPMC foram

mantidas no HPMC fosfatado, mas com o desaparecimento da banda em  $2885\text{ cm}^{-1}$  (estiramento do grupo CH), atenuação das bandas por volta de  $1451$  a  $1319\text{ cm}^{-1}$  (deformação do grupo CH-OH), aparecimento de uma banda de intensidade baixa em  $1278\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento do grupo P=O e aumento da intensidade na região de  $1169$  a  $907\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação P-O-C. O espectro de infravermelho confirmou a inserção dos grupos fosfatos no polímero e as análises térmicas demonstraram um comportamento diferente do polímero de partida, assim, este novo polímero apresenta potencial como adjuvante farmacêutico para produção de sistemas matriciais, devendo ser estudado também o tipo de perfil de liberação para fármacos que este irá promover.

.

**Palavras-chave:** síntese, caracterização, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), adjuvante farmacêutico.

## **Synthesis and characterization of a derivative hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as pharmaceutical adjuvant.**

### **Abstract**

Cellulose derivatives are more and more interest to pharmaceutical industry because they are obtained from renewable sources and are biodegradable, biocompatible and non-toxic. These polymers have many functional groups that can be used to perform chemical modifications and thus add new properties to polymers. Among these cellulose derivatives stands out hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), the most widely used polymer in development of systems for controlled and/or extended release of drugs. This study aimed to carry out the synthesis and characterization of a new derivative hydroxypropylmethylcellulose for use as pharmaceutical adjuvant. The synthesis was carried out with two different phosphate groups donors, metaphosphoric acid and chloride ethylphosphate, the techniques used for characterization of the polymers were thermogravimetry (TG), differential scanning calorimetry and Fourier transform infrared (FTIR). Success was achieved only in the synthesis using metaphosphoric acid. The results of thermal analysis showed that HPMC phosphate has a different thermal stability, with initial and maximum decomposition temperature lower than HPMC, and as the starting polymer, also presented two endothermic events, one concerning the loss of water adsorbed to the polymer and another related to decomposition of material. The infrared spectrum showed main bands HPMC characteristics were maintained in HPMC phosphate, but with the disappearance of the band at  $2885\text{ cm}^{-1}$  (CH stretching group), attenuation bands around  $1451$  to  $1319\text{ cm}^{-1}$  (strain CH-OH), appearance of a low intensity band at  $1278\text{ cm}^{-1}$  corresponding to stretching of the P=O group and increased intensity in the region  $1169$ - $907\text{ cm}^{-1}$  strain on the P-O-C. The infrared spectrum confirmed the insertion of the phosphate groups in the polymer and thermal analysis showed a different behavior than the starting polymer, so that the new polymer has potential as a pharmaceutical adjuvant for the production of matrix systems, must also be studied type of profile release for drugs that this will promote.

**Keywords:** synthesis, characterization, hydroxypropylmethylcellulose, pharmaceutical adjuvant.

## Introdução

É crescente os investimento em pesquisa e desenvolvimento na descoberta e produção de novos polímeros, especialmente aqueles derivados da celulose. Esse interesse resulta do fato da celulose ser o principal constituinte da parede celular de plantas superiores, além de poder ser obtida de outras fontes renováveis, sendo considerada um polímero de fonte quase que inesgotável. Do ponto de vista químico, algumas características a tornam interessante, tais como a biodegradabilidade, biocompatibilidade e atoxicidade. Por ser insolúvel em meio aquoso ou em solventes orgânicos comuns, a celulose pode ser modificada quimicamente para produzir derivados com melhores características de processamento e diferentes perfis de solubilidade (HEINZE; LIEBERT, 2001; KAMEL et al., 2008; METAXA; EFTHIMIADOU; KORDAS, 2014)

Os ésteres da celulose estão entre os derivados deste polissacarídeo mais estudados e com ampla utilização, como fibras, plásticos, estabilizantes, emulsificantes, espessantes, em produtos alimentícios e farmacêuticos (AKHLAGHI et al., 2014; EDGAR et al., 2001). Entre os principais ésteres da celulose utilizados na indústria farmacêutica tem-se a metilcelulose (MC), hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), carboximetilcelulose (CMC) e a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). As propriedades destes são baseadas na estrutura e grupos funcionais presentes, o que tornam esses materiais versáteis para modificações químicas. São utilizados principalmente devido a sua capacidade de modificar a liberação de fármacos incorporados em formulações que utilizam estes polímeros (MADERUELO; ZARZUELO; LANA, 2011).

Além da ampla disponibilidade na natureza, os derivados da celulose apresentam grupos funcionais, entre eles hidroxilas, disponíveis para reagir em condições adequada. As hidroxilas constituem o principal grupo utilizado para realizar essas modificações e encontram-se disponíveis tanto no esqueleto principal como nas cadeias ramificadas (DA SILVA FILHO; DE MELO; AIROLDI, 2006; KADLA; GILBERT, 2000; KLEMM et al., 2005).

As propriedades desses novos materiais dependerá da quantidade e dos grupos químicos disponíveis para reação, assim como dos grupamentos químicos que serão inseridos, podendo levar por exemplo, a diminuição ou aumento do caráter hidrofílico ou hidrofóbico do material. Entre as moléculas mais utilizadas que podem ser adicionadas a esses polímeros temos grupos aminas, cetonas, ácidos carboxílicos, grupos tiol, fosfatos ou óxidos, podendo ser inseridos uma ou mais destas moléculas (ARAKAKI et al., 2004; CASTRO et al., 2004; DA SILVA FILHO;

DE MELO; AIROLDI, 2006; DA SILVA et al., 2006; ESPINOLA et al., 2000; PAVAN et al., 2005; SALES; AIROLDI, 2005).

Dentre os polímeros citados anteriormente o HPMC (Figura 1) é o mais importante e mais utilizado no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada e/ou prolongada. Neste os substituintes na estrutura geral são os grupos metil e hidroxipropil (MADERUELO; ZARZUELO; LANA, 2011). A sua principal característica é a capacidade de intumescimento, a entrada de água provoca o relaxamento das cadeias do polímero, promovendo a difusão do fármaco incorporado, acompanhado da erosão do polímero e, assim, alterando a cinética de liberação do fármaco incorporado (GHIMIRE et al., 2010; JAIN et al., 2014; SIEPMANN et al., 2013). Outra característica que favorece seu uso é sua atoxicidade, ser um polímero não-iônico, capaz de incorporar elevadas quantidades de substâncias ativas, simplicidade, rapidez e economia da tecnologia associada à sua preparação e à possibilidade de fabricação de comprimidos matriciais por compressão direta, apresentando boas características de compressão sem a necessidade de etapas prévias, como a granulação (KAMEL et al., 2008; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

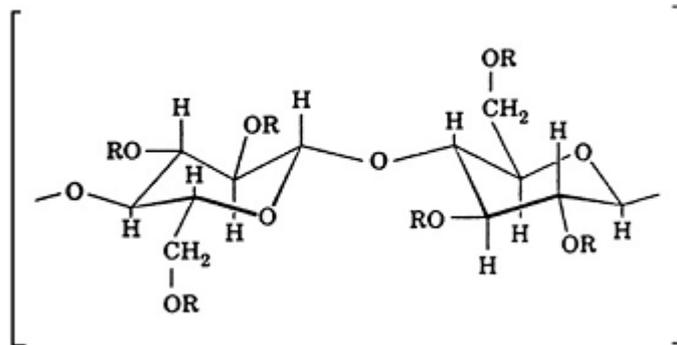


Figura 1 – Estrutura química do HPMC. O substituinte R pode ser um grupo metoxila ( $-\text{CH}_3$ ), um grupo hidroxipropila ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ) ou átomo de hidrogênio (Adaptado de (SIEPMANN; PEPPAS, 2012).

Diante da ampla disponibilidade e importância de suas aplicações, a síntese de novos derivados da celulose é uma estratégia promissora para produção de novos materiais, que podem ser utilizados na indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos. Este trabalho teve como objetivo realizar a síntese e caracterização de um novo derivado da hidroxipropilmetilcelulose, utilizando uma reação de fosfatação com dois agentes doadores de fosfato, o ácido metafosfórico e o cloroetilfosfato.

## Material e Métodos

Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K4M), uréia (Vetec, Lote: 284), dimetilformamida (Vetec, Lote: 184), trietilamina (Dinâmica, Lote:10119), ácido metafosfórico (Dinâmica, Lote: 11203) e cloroetilfosfato (Sigma-Aldrich, Lote: U08057V) foram utilizados para síntese do novo polímero.

#### *Preparação do biopolímero modificado*

Inicialmente procedeu-se com duas modificações químicas da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) com o intuito de adicionar grupamentos fosfatos à sua estrutura. A primeira modificação foi feita com cloroetilfosfato e a segunda com ácido metafosfórico. Para a modificação com ácido metafosfórico, partiu-se de 3,0 g de HPMC colocados em contato com 4,0 g de uréia e 100,0 mL de dimetilformamida sob agitação mecânica durante 1 hora em temperatura ambiente. Adicionou-se em seguida 20,0 g de ácido metafosfórico diluído em 1.000 mL de água destilada e manteve o sistema sob agitação por 2 horas, deixando em seguida em repouso por mais 2 horas a 110°C. Por fim, a amostra foi centrifugada (3.000 rpm) por 20 min com etanol e água destilada e em seguida submetida a secagem em estufa por 48 horas à 60 °C (MUCALO; KATO; YOKOGAWA, 2009).

Para a outra modificação, realizada com cloroetilfosfato, partiu-se de 1 g de HPMC adicionado a 2,5 mL de cloroetilfosfato. Acrescentou-se 25 mL de dimetilformamida e mesma quantidade de trietilamina. A reação ocorreu em banho de areia a 95 °C com agitação mecânica por 4 horas (Figura 2). Em seguida, o sistema foi lavado com acetona e água destilada em centrífuga (3.000 rpm), e submetido a secagem em estufa a 60 °C por 24 horas (SANTANA et al., 2010; SOUSA; SILVA FILHO; AIROLDI, 2009).

Figura 2 - Sistema de banho de areia com agitação e aquecimento para síntese dos polímeros



### *Análises térmicas*

Para o estudo da estabilidade térmica dos polímeros foram utilizadas as técnicas de TG (termogravimetria) e DSC (calorimetria exploratória diferencial). As curvas termogravimétricas e de calorimetria foram obtidas através do aparelho SDT Q600 V20.9 Build 20, modelo DSC-TGA Standard, com razão de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , em atmosfera de nitrogênio, porta amostra de alumina, na faixa de temperatura de 25 até  $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$ , e massa de aproximadamente 10 mg.

### *Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)*

Os espectros de infravermelho do HPMC e HPMC fosfatado foram obtidos usando espectrômetro FTIR Bomem da série MB pelo método da pastilha em KBr 1% (m/m) de amostra, em 32 varreduras, na região de  $4000\text{ a }400\text{ cm}^{-1}$  com resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ .

### *Análise por Difração de Raios X (DRX)*

A difração de raio-X foi realizada no instrumento Shimadzu, modelo XR-D600 A, na faixa  $2\theta$  entre  $5\text{ a }80^{\circ}$ . A velocidade de varredura foi de  $5^{\circ}\text{ min}^{-1}$ , utilizando a fonte de radiação  $\text{CuK}\alpha$ , com comprimento de onda  $154,06\text{ pm}$ .

## **Resultados e Discussão**

Na síntese do HPMC modificado, utilizando o cloroetilfosfato como doador de grupamentos fosfatos, o produto obtido após as sucessivas lavagens assumiu aspecto de gel (Figura 3) e quando submetido ao processo de secagem, apresentou aspecto de filme polimérico (Figura 4). Já o composto obtido após a modificação com ácido metafosfórico apresentou o aspecto desejado de pó (Figura 5), após a secagem, sendo assim submetido aos testes de caracterização.

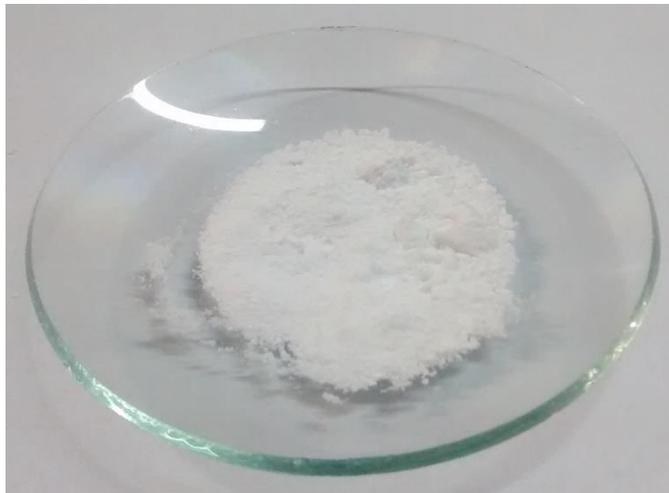
Figura 3: Gel obtido após reação do HPMC com o cloroetilfosfato.



Figura 4: Filme polimérico obtido após o processo de secagem do produto obtido da reação do HPMC com o cloroetilfosfato.

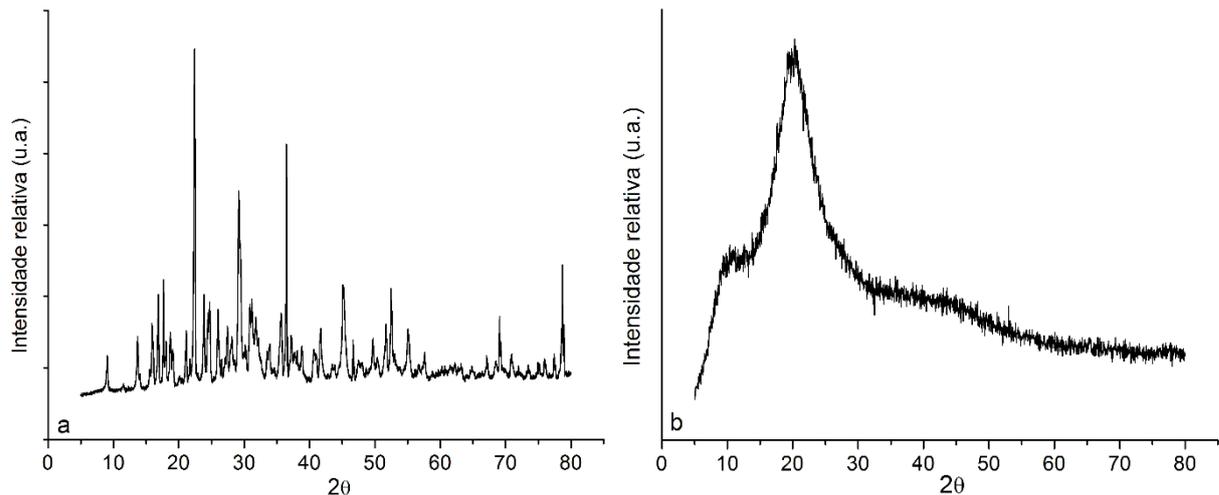


Figura 5: Pó obtido após o processo de secagem do produto obtido da reação do HPMC com ácido metafosfórico.



A difração de raios-X foi realizada com o intuito de se determinar as orientações dos planos cristalográficos e a estrutura cristalina dos materiais, bem como para avaliar se houve variação da cristalinidade no material sintetizado. Na Figura 6 é apresentado os difratogramas do HPMC e HPMC fosfatado.

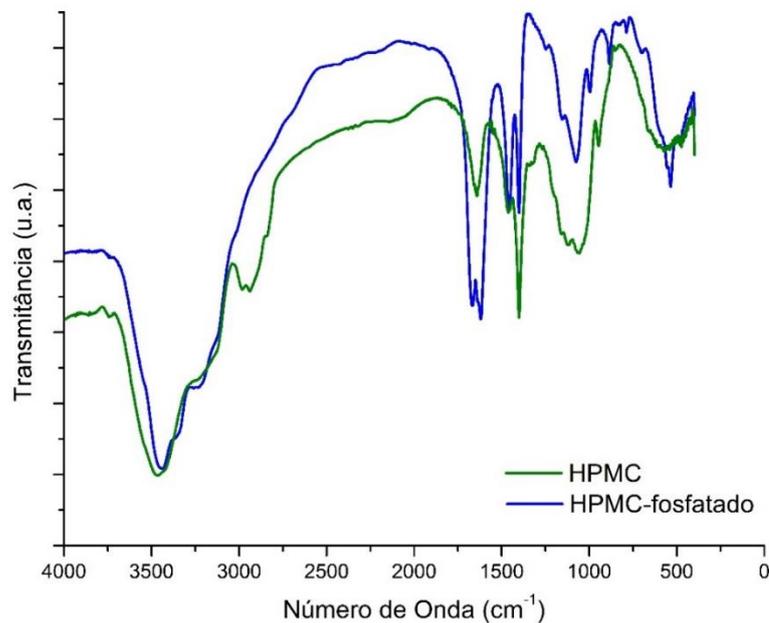
Figura 6: Difratograma de raios-X do HPMC (a) e HPMC fosfatado (b):



O difratograma referente ao HPMC (Figura 6 - a) mostra-se característico de substâncias cristalinas, onde é possível detectar alguns picos característicos em aproximadamente 22,4°, 29,18° e 36,48°. Já o difratograma (b) refere-se ao material fosfatado e mostra que ocorreu a amorfização após reação de síntese, isto provavelmente pode ter ocorrido devido a despolimerização da cadeia, principalmente na parte cristalina, gerando um perfil semelhante a celulose microcristalina (DA SILVA FILHO et al., 2010).

Através da espectroscopia na região do infravermelho é possível identificar os grupos funcionais presentes na estrutura das amostras através das interações das moléculas ou átomos com a radiação eletromagnética na região do infravermelho em um processo de vibração molecular (SOUZA; FERRÃO, 2006). A Figura 7 ilustra os espectros sobrepostos do HPMC e HPMC fosfatado.

Figura 7: Espectro na região do infravermelho (FTIR) do HPMC e HPMC fosfatados:

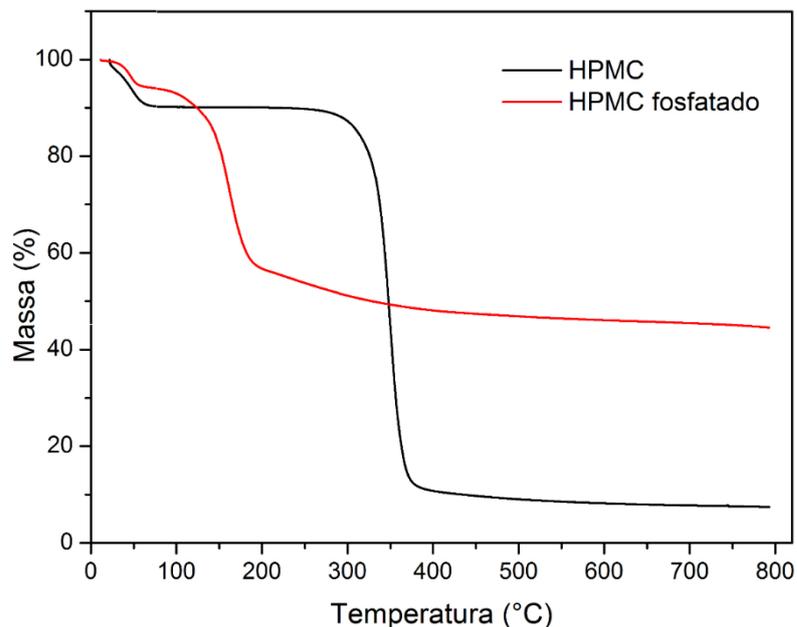


O espectro do HPMC apresenta por volta de  $3430\text{ cm}^{-1}$ , a banda referente à vibração de estiramento OH do anel e da cadeia lateral  $\nu$  (-CH-OH) e  $\nu$  (-CH<sub>2</sub>-OH). Em aproximadamente  $2885\text{ cm}^{-1}$  está a banda referente à vibração de estiramento do grupo CH. Já a banda em  $1655\text{ cm}^{-1}$  decorre da vibração de deformação do grupo OH. As bandas por volta de  $1451$  a  $1319\text{ cm}^{-1}$  são referentes a deformação do grupo CH-OH. As bandas em torno de  $1170$  a  $1060\text{ cm}^{-1}$  são referentes ao estiramento da ligação C-O. As bandas presentes na região abaixo de  $1000\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas às absorções de grupos alcoólicos (HAO et al., 2012).

As principais bandas características do HPMC foram mantidas no HPMC fosfatado, porém com algumas modificações, observa-se o alargamento da banda acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ , devido ao surgimento de novas bandas -OH após a modificação, encobrindo assim a banda referente aos grupos -CH e -CH<sub>2</sub>; uma atenuação das bandas por volta de  $1451$  a  $1319\text{ cm}^{-1}$  (deformação do grupo CH-OH) provavelmente devido a inserção dos grupos fosfato nas hidroxilas do HPMC. Podemos citar ainda o aparecimento de um ombro de intensidade baixa em  $1278\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento do grupo P=O, um aumento da intensidade, referente à deformação P-O-C, na região de  $1169$  a  $907\text{ cm}^{-1}$ , na superfície fosfatada, indica a presença do grupo fosfato devido à substituição das ligações C-O-H por ligações P-O-C. As bandas típicas de grupos fosfatos são geralmente mais pronunciadas na zona do espectro, onde a celulose já possui várias bandas, isto é, entre  $900$  e  $1200\text{ cm}^{-1}$  (GRANJA et al., 2001; IGURA; OKAZAKI, 2010).

A análise termogravimétrica (TG), é uma técnica que analisa a variação da massa de uma amostra que é determinada como uma função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura. Esta técnica permite compreender as alterações que o aquecimento e/ou resfriamento podem provocar na massa do material em análise. As curvas termogravimétricas obtidas fornecem informações quanto a estabilidade térmica da amostra, composição, umidade e estabilidade térmica de compostos intermediários formados, assim como do produto final (CZARNECKI; ŠESTÁK, 2000; GIRON, 2002). A Figura 8 traz as curvas termogravimétricas dos materiais analisados.

Figura 8: Curvas termogravimétricas do HPMC e HPMC fosfatado.

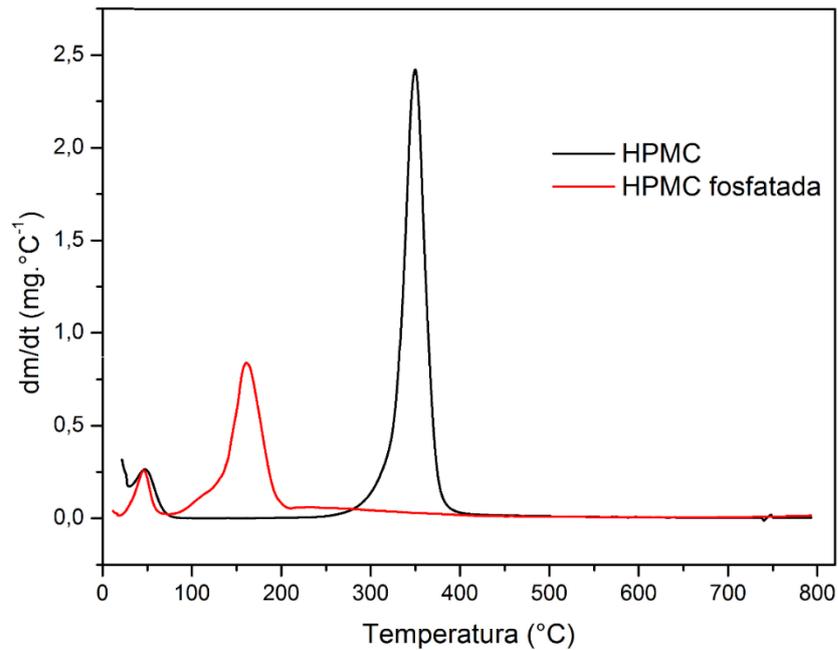


De acordo com a curva termogravimétrica do HPMC pode-se observar dois eventos de perda de massa, a primeiro referente a perda de água adsorvida na superfície do polímero, que ocorre logo no início e vai até 70 °C. O segundo evento é referente a estabilidade térmica e de acordo com este evento o polímero apresentou-se estável até aproximadamente 230 °C, com uma perda de massa de aproximadamente 80% associada a decomposição do HPMC.

A curva referente ao HPMC fosfatado também apresentou duas perdas de massa. O primeiro evento é atribuído a perda de massa de água adsorvida (5,74%) e um segundo atribuído a degradação do polímero fosfatado, com perda de 46,47% de massa. A degradação do polímero modificado foi menor, contudo iniciou a uma temperatura abaixo de 100 °C, indicando uma menor estabilidade térmica em relação ao HPMC. Isso pode ter ocorrido devido a despolimerização da estrutura celulósica e amorfização do polímero após a síntese, que foi evidenciado no resultado do DRX.

Os resultados da termogravimetria são melhores visualizados pelas suas derivadas (Figura 9), que evidenciam os dois eventos de térmicos que ocorrem em cada polímero. A derivada também evidencia a menor estabilidade térmica do HPMC em relação ao HPMC fosfatado.

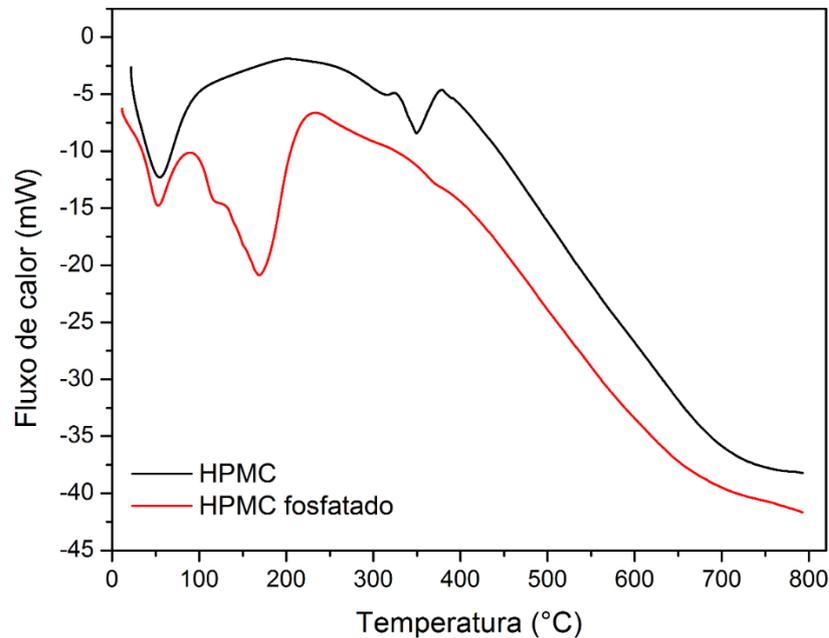
Figura 9: Análise da derivada da TG (DTG) do HPMC e HPMC fosfatado.



A DSC é uma técnica utilizada para medir a diferença de fluxo de calor entre uma substância e um material de referência ou entre dois materiais distintos, em função do aquecimento ou resfriamento previamente programados. Pode ser utilizado na caracterização térmica e determinação da pureza de fármacos, estudos de compatibilidade entre os constituintes de uma formulação, identificação de polimorfismos e determinação das entalpias envolvidas em cada processo endo ou exotérmicos que ocorrem (OLIVEIRA; YOSHIDA; LIMA GOMES, 2011).

Na análise das curvas de DSC (Figura 10) é possível constatar três eventos endotérmicos, onde há absorção de calor para que haja a perda de massa, para as duas amostras, como anteriormente apresentado nas curvas da TG e DTG.

Figura 10: Análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) do HPMC e HPMC fosfatado.



Para o HPMC a energia necessária para ocorrer os processos de perda de água e decomposição são de 366,9 e 90,56 J/g respectivamente. A temperatura inicial e máxima de decomposição do HPMC foram de 330,20 e 349,44 °C respectivamente. Já para o HPMC fosfatado as energias envolvidas nos processos de perda de água e decomposição foram de 190,9 e 751,1 J/g respectivamente e com a temperatura inicial de decomposição em 103,98 °C e temperatura máxima de 170,58 °C. A Tabela 1 resume os valores de entalpia e temperatura dos eventos, onde é possível confirmar mais uma vez que o HPMC fosfatado é menos estável termicamente.

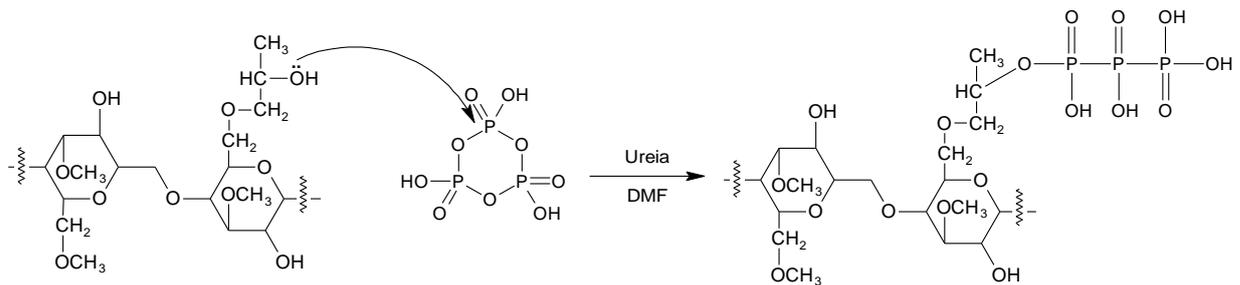
Tabela 1: Entalpia, temperatura de início e máxima da decomposição do HPMC e HPMC fosfatado.

Material	Entalpia (J/g)	Temperatura inicial de decomposição (°C)	Temperatura máxima de decomposição (°C)
HPMC	90,56	330,20	349,44
HPMC fosfatado	751,1	103,98	170,58

A entalpia de decomposição do HPMC fosfatado foi bem superior à do HPMC, pois no polímero fosfatado devem estar ocorrendo dois eventos simultâneos, a decomposição da estrutura celulósica e a formação de uma nova estrutura fosfática, e devido a isso é possível observar que na curva de TG há uma massa residual alta.

Através dos resultados das caracterizações foi possível desenvolver uma proposta de reação, mostrada na Figura 11.

Figura 11: Reação da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) com ácido metafosfórico.



## Conclusão

A utilização do ácido metafosfórico possibilitou a síntese de um derivado fosfatado da hidroxipropilmetilcelulose. O espectro de infravermelho confirmou a inserção dos grupos fosfato no polímero e as análises térmicas demonstraram um comportamento diferente do polímero de partida, com o HPMC fosfatado apresentando uma menor estabilidade térmica em relação ao HPMC, que pode ser atribuída a perda de cristalinidade e diminuição do peso molecular após a síntese. Assim, este novo polímero apresenta potencial como adjuvante farmacêutico para produção de sistemas matriciais, devendo ser estudado também o perfil de liberação que a utilização deste polímero irá promover.

## Referências

AKHLAGHI, S. P.; TIONG, D.; BERRY, R. M.; TAM, K. C. Comparative release studies of two cationic model drugs from different cellulose nanocrystal derivatives. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, n. 1, p. 207-215, 2014;

ARAKAKI, L. N. H.; ESPÍNOLA, J. G. P.; DA FONSECA, M. G.; DE OLIVEIRA, S. F.; DE SOUSA, A. N.; ARAKAKI, T.; AIROLDI, C. Thioglycolic acid grafted onto silica gel and its

properties in relation to extracting cations from ethanolic solution determined by calorimetric technique. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 273, n. 1, p. 211-217, 2004;

CASTRO, G. R. D.; ALCÂNTARA, I. L. D.; ROLDAN, P. D. S.; BOZANO, D. D. F.; PADILHA, P. D. M.; FLORENTINO, A. D. O.; ROCHA, J. C. Synthesis, characterization and determination of the metal ions adsorption capacity of cellulose modified with p-aminobenzoic groups. **Materials Research**, v. 7, p. 329-334, 2004;

CZARNECKI, J.; ŠESTÁK, J. Practical Thermogravimetry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 60, n. 3, p. 759-778, 2000/06/01 2000;

DA SILVA FILHO, E.; SANTANA, S. A.; MELO, J. P.; OLIVEIRA, F. V. E.; AIROLDI, C. X-ray diffraction and thermogravimetry data of cellulose, chlorodeoxycellulose and aminodeoxycellulose. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 100, n. 1, p. 315-321, 2010/04/01 2010;

DA SILVA FILHO, E. C.; DE MELO, J. C. P.; AIROLDI, C. Preparation of ethylenediamine-anchored cellulose and determination of thermochemical data for the interaction between cations and basic centers at the solid/liquid interface. **Carbohydrate Research**, v. 341, n. 17, p. 2842-2850, 2006;

DA SILVA, O. G.; DA SILVA FILHO, E. C.; DA FONSECA, M. G.; ARAKAKI, L. N. H.; AIROLDI, C. Hydroxyapatite organofunctionalized with silylating agents to heavy cation removal. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 302, n. 2, p. 485-491, 2006;

EDGAR, K. J.; BUCHANAN, C. M.; DEBENHAM, J. S.; RUNDQUIST, P. A.; SEILER, B. D.; SHELTON, M. C.; TINDALL, D. Advances in cellulose ester performance and application. **Progress in Polymer Science**, v. 26, n. 9, p. 1605-1688, 2001;

ESPINOLA, J. G. P.; OLIVEIRA, S. F.; LEMUS, W. E. S.; SOUZA, A. G.; AIROLDI, C.; MOREIRA, J. C. A. Chemisorption of Cu(II) and Co(II) chlorides and  $\beta$ -diketonates on silica gel functionalized with 3-aminopropyltrimethoxysilane. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 166, n. 1-3, p. 45-50, 2000;

GHIMIRE, M.; HODGES, L. A.; BAND, J.; O'MAHONY, B.; MCINNES, F. J.; MULLEN, A. B.; STEVENS, H. N. E. In-vitro and in-vivo erosion profiles of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 147, n. 1, p. 70-75, 2010;

GIRON, D. Applications of Thermal Analysis and Coupled Techniques in Pharmaceutical Industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 335-357, 2002/05/01 2002;

GRANJA, P. L.; POUYSÉGU, L.; PÉTRAUD, M.; DE JÉSO, B.; BAQUEY, C.; BARBOSA, M. A. Cellulose phosphates as biomaterials. I. Synthesis and characterization of highly phosphorylated cellulose gels. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 82, n. 13, p. 3341-3353, 2001;

HAO, Y.; PENG, J.; AO, Y.; LI, J.; ZHAI, M. Radiation effects on microcrystalline cellulose in 1-butyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquid. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, n. 4, p. 1629-1633, 2012;

HEINZE, T.; LIEBERT, T. Unconventional methods in cellulose functionalization. **Progress in Polymer Science**, v. 26, n. 9, p. 1689-1762, 2001;

IGURA, M.; OKAZAKI, M. Cadmium sorption characteristics of phosphorylated sago starch-extraction residue. **Journal of Hazardous Materials**, v. 178, n. 1-3, p. 686-692, 2010;

JAIN, A. K.; SÖDERLIND, E.; VIRIDÉN, A.; SCHUG, B.; ABRAHAMSSON, B.; KNOPKE, C.; TAJAROBI, F.; BLUME, H.; ANSCHÜTZ, M.; WELINDER, A.; RICHARDSON, S.; NAGEL, S.; ABRAHMSÉN-ALAMI, S.; WEITSCHIES, W. The influence of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) molecular weight, concentration and effect of food on in vivo erosion behavior of HPMC matrix tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 187, n. 0, p. 50-58, 2014;

KADLA, J. F.; GILBERT, R. D. Cellulose structure: A review. **Cellulose Chemistry and Technology**, v. 34, n. 3-4, p. 197-216, 2000;

KAMEL, S.; ALI, N.; JAHANGIR, K.; SHAH, S. M.; EL-GENDY, A. A. Pharmaceutical significance of cellulose: A review. **eXPRESS Polymer Letters**, v. 2, n. 11, p. 758-778, 2008;

KLEMM, D.; HEUBLEIN, B.; FINK, H. P.; BOHN, A. Cellulose: Fascinating biopolymer and sustainable raw material. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 22, p. 3358-3393, 2005;

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 143-154, 2005;

MADERUELO, C.; ZARZUELO, A.; LANA O, J. M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. **Journal of Controlled Release**, v. 154, n. 1, p. 2-19, 2011;

METAXA, A.-F.; EFTHIMIADOU, E. K.; KORDAS, G. Cellulose-based drug carriers for cancer therapy: Cytotoxic evaluation in cancer and healthy cells. **Materials Letters**, v. 132, n. 0, p. 432-435, 2014;

MUCALO, M. R.; KATO, K.; YOKOGAWA, Y. Phosphorylated, cellulose-based substrates as potential adsorbents for bone morphogenetic proteins in biomedical applications: A protein adsorption screening study using cytochrome C as a bone morphogenetic protein mimic. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 71, n. 1, p. 52-58, 2009;

OLIVEIRA, M. A. D.; YOSHIDA, M. I.; LIMA GOMES, E. C. D. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, p. 1224-1230, 2011;

PAVAN, F. A.; FRANCISCO, M. S. P.; LANDERS, R.; GUSHIKEM, Y. Adsorption of phosphoric acid on niobium oxide coated cellulose fiber: Preparation, characterization and ion exchange property. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 4, p. 815-820, 2005;

SALES, J. A. A.; AIROLDI, C. Calorimetric investigation of metal ion adsorption on 3-glycidoxypropyltrimethylsiloxane + propane-1,3-diamine immobilized on silica gel. **Thermochimica Acta**, v. 427, n. 1-2, p. 77-83, 2005;

SANTANA, S. A. A.; VIEIRA, A. P.; DA SILVA FILHO, E. C.; MELO, J. C. P.; AIROLDI, C. Immobilization of ethylenesulfide on babassu coconut epicarp and mesocarp for divalent cation sorption. **Journal of Hazardous Materials**, v. 174, n. 1-3, p. 714-719, 2010;

SIEPMANN, J.; KARROUT, Y.; GEHRKE, M.; PENZ, F. K.; SIEPMANN, F. Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 441, n. 1-2, p. 826-834, 2013;

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, Supplement, n. 0, p. 163-174, 2012;

SOUSA, K. S.; SILVA FILHO, E. C.; AIROLDI, C. Ethylenesulfide as a useful agent for incorporation into the biopolymer chitosan in a solvent-free reaction for use in cation removal. **Carbohydrate Research**, v. 344, n. 13, p. 1716-1723, 2009;

SOUZA, J. S. D.; FERRÃO, M. F. Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: dosagem por regressão multivariada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 437-445, 2006.

**5 CAPÍTULO III****DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE COMPRIMIDOS CONTENDO  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC) MODIFICADA E AVALIAÇÃO DA  
LIDISPONIBILIDADE COMPARATIVA**

## DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE COMPRIMIDOS CONTENDO HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC) MODIFICADA E AVALIAÇÃO DA LIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA

MESQUITA, A.K.F.<sup>1</sup>, SOARES-SOBRINHO, J.L.<sup>2</sup>, SILVA FILHO, E.C.<sup>3</sup>, VEIGA, F.B.<sup>4</sup>, NUNES, L.C.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil;

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil;

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências dos Materiais, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil;

<sup>4</sup>Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

### **Resumo**

Os polímeros continuam a ser os materiais mais utilizados no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos, principalmente para formas farmacêuticas de uso oral. Dentre estes os sistemas matriciais hidrofílicos tem sido amplamente estudados para o delineamento de formas farmacêuticas de liberação controlada por difusão e dissolução. A realização de modificações químicas na estrutura desses polímeros possibilita ainda o desenvolvimento de novos materiais com novas propriedades e aplicações. Este trabalho teve como objetivo desenvolver, caracterizar e avaliar o perfil de dissolução de comprimidos matriciais utilizando a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e um derivado deste fosfatado, inédito na literatura. O HPMC fosfatado foi obtido através da reação do HPMC com ácido metafosfórico em meio com uréia e dimetilformamida. Após a síntese foram produzidos seis lotes de comprimidos (peso médio = 110 mg; IFA. = 15 mg) utilizando como adjuvantes o HPMC, HPMC fosfatado e amido em diferentes proporções. Todos lotes foram submetidos a controle de qualidade e avaliado o perfil de dissolução, com posterior comparação das eficiências de dissolução. Todos os lotes apresentaram-se uniformes e com características adequadas. No controle de qualidade todos os lotes atenderam às especificações e na comparação dos perfis de dissolução os lotes com HPMC promoveram uma liberação prolongada do IFA, a estavudina, já os lotes com HPMC fosfatado

apresentaram uma liberação imediata do ativo com características de um superdesintegrante e além disso, apresentaram uma maior eficiência de dissolução quando comparado aos lotes com HPMC. A síntese e utilização de um novo derivado da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), HPMC fosfatado, como adjuvante para sistemas matriciais mostrou-se viável e apresentou características de um superdesintegrante e com elevada eficiência de dissolução, podendo assim ser utilizado para liberação imediata de fármacos.

**Palavras-chave:** Hidroxipropilmetilcelulose, sistemas matriciais, dissolução, biodisponibilidade.

## **Technological development of tablets containing hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) modified and evaluation of comparative bioavailability.**

### **Abstract**

Polymers remain the most widely used materials in development of drug delivery systems, particularly dosage forms for oral use. Among these the hydrophilic matrix systems has been widely studied for the design of pharmaceutical forms of release controlled by diffusion and dissolution. The achievement of chemical modifications in structure of these polymers also allows the development of new materials with new properties and applications. This work aimed to develop, characterize and evaluate the dissolution profile of matrix tablets using hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and a derivative phosphate of this, unpublished in the literature. The HPMC phosphate was obtained by reaction of HPMC with metaphosphoric acid in medium with urea and dimethylformamide. After synthesis were produced six lots of tablets (average weight = 110 mg; IFA = 15 mg) using as adjuvants HPMC, HPMC phosphate and starch in different proportions. All lots were submitted to quality control and rated the dissolution profile, with subsequent comparison of dissolution efficiencies. All batches showed up uniform and with appropriate characteristics. In quality control all lots met the specifications and comparison of dissolution profiles lots with HPMC promoted a prolonged release of the IFA, stavudine, the batches with HPMC phosphate showed an immediate release of drug with characteristics of a superdisintegrant and furthermore, also showed a higher dissolution efficiency compared to HPMC batches. The synthesis and use of a new derivative hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), HPMC phosphate, as adjuvant for matrix systems proved to be viable and had characteristics of a superdisintegrant and high dissolution efficiency, and thus can be used for immediate release of drugs.

**Keywords:** Hydroxypropyl methylcellulose, matrix systems, dissolution, bioavailability.

## Introdução

Apesar dos grandes avanços nos sistemas de liberação de fármacos a via oral continua a ser a via preferida para a administração de agentes terapêuticos, principalmente para formulações de liberação imediata, devido ao seu baixo custo de produção, facilidade de administração, ajuste de doses e adesão do paciente (ABEBE et al., 2014; SALAMAT-MILLER; CHITTCHANG; JOHNSTON, 2005). A maioria dos novos sistemas de liberação de fármacos são baseados na utilização de polímeros, como conjugados polímero-fármaco, polímeros-proteínas, lipossomas, nanoesferas e micelas poliméricas, como poliplexos e lipoplexos (MADERUELO; ZARZUELO; LANA O, 2011).

Diversos polímeros de origem sintética, semissintético e de origem natural, como carbopol, poliacarbofil, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, quitosana e goma de xantana podem ser utilizados para a formulação de sistemas de liberação de fármacos com diferentes características (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2009; SINGH et al., 2010). Estes polímeros apresentam importantes características como hidrofiliabilidade, diferentes substituintes na cadeia polimérica, como grupamentos químicos com carga negativa ou positiva, que possibilitam a interação com diferentes substratos biológicos e/ou fármacos, através de ligações de hidrogênio, ligações covalentes e interações iônicas (MORALES; MCCONVILLE, 2011; PATEL; LIU; BROWN, 2011).

Os sistemas matriciais hidrofílicos, tem sido amplamente estudados para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlados por difusão e por dissolução. Esses sistemas são dispersões homogêneas de moléculas do fármaco em um ou mais polímeros hidrofílicos, formando uma matriz polimérica. Entre as vantagens do uso desses sistemas podem ser citados o baixo custo, boa correlação *in vitro/in vivo* e simplicidade de formular produtos utilizando estes polímeros. A maioria dessas matrizes podem ser obtidas por compressão direta, utilizando as mesmas operações básicas na preparação de comprimidos convencionais, como a granulação ou não dos componentes, mistura e posterior compressão. Podem ainda ser adicionados outros excipientes, como diluentes, lubrificantes e antiaderentes (MADERUELO; ZARZUELO; LANA O, 2011; VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010). Além disso, possibilitam a incorporação de diferentes tipos de fármacos (HUANG; BRAZEL, 2001; MIRANDA; MILLÁN; CARABALLO, 2006).

A realização de modificações químicas, através da introdução de grupos funcionais, em diferentes biopolímeros, entre eles a celulose e seus derivados, tem sido uma estratégia utilizada nos últimos anos para o desenvolvimento de novos materiais, visando melhorar ou alterar suas

características e funcionalidades. Estes novos materiais possuem potencial para aplicação em revestimentos, filmes ópticos, meios de adsorção, alimentos, cosméticos e produtos farmacêuticos (BAŞARIR; BAYRAMGIL, 2013; DAS; PAL, 2013; GIRI et al., 2012; GRANJA et al., 2006; ROY et al., 2009).

Este trabalho teve como objetivo desenvolver, caracterizar e avaliar o perfil de dissolução de comprimidos matriciais utilizando da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e um derivado fosfatado, inédito na literatura, deste polímero, usando com insumo farmacêutico ativo (IFA) a estavudina.

## **Material e Métodos**

A estavudina (LAFEPE, Lote: 20091115) foi utilizada como IFA, os polímeros utilizados para a produção dos comprimidos foram a hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K 4M Premium CR® Lote: 35693) e hidroxipropilmetilcelulose fosfatada (sintetizado no Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados – LIMAV) e amido (CAAL, Lote: 4525) como adjuvante de carga para produção dos comprimidos com 110 mg. A uréia (Vetec, Lote: 284), dimetilformamida (Vetec, Lote: 184), trietilamina (Dinâmica, Lote:10119) e ácido metafosfórico (Dinâmica, Lote: 11203) foram utilizados para síntese do HPMC fosfatado.

### *Preparação do biopolímero modificado*

Inicialmente procedeu-se com a modificação química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) com o intuito de adicionar grupamentos fosfatos à sua estrutura. A modificação foi feita com ácido metafosfórico. Partiu-se de 3,0 g de HPMC posto em contato com 4,0 g de uréia e 100,0 mL de dimetilformamida sob agitação mecânica durante 1 hora em temperatura ambiente. Adicionou-se em seguida 20,0 g de ácido metafosfórico diluído em 1.000 mL de água destilada e manteve o sistema sob agitação por 2 horas, deixando em seguida em repouso por mais 2 horas a 110 °C. Por fim, a amostra foi centrifugada (3.000 rpm) por 20 min com etanol e água destilada e em seguida submetida a secagem em estufa por 48 horas à 60 °C. As caracterizações que confirmam a adição do grupo fosfato foram feitas em estudos prévios (Capítulo 2).

### *Produção dos comprimidos matriciais*

Foram preparadas misturas dos adjuvantes (HPMC, HPMC fosfatado e amido) e o insumo farmacêutico ativo (IFA) referentes aos 6 lotes de comprimidos (peso médio = 110 mg; IFA. = 15 mg). Antes da produção dos comprimidos o amido foi granulado utilizando água-álcool (1:1), a mistura foi seca em estufa a 50 °C por 12 horas e após essa etapa, passado em malha número 20 com abertura de 0,840 mm para uniformização dos grânulos. Os comprimidos foram produzidos segundo composição exposta na Tabela 1, todos com 15 mg de Estavudina e sem adição de lubrificante no momento da compressão, realizada em compressora da marca Lemaq, modelo Monopress LM-1 com punção única de 5 mm.

Tabela 1 - Definição da composição dos diferentes lotes de comprimidos produzidos utilizando HPMC e HPMC fosfatado

	Quantidade (mg)					
	L1	L2	L3	L4	L5	L6
Amido	66,5	47,5	28,5	66,5	47,5	28,5
HMPC-fosfatada	28,5	47,5	66,5	-	-	-
HPMC	-	-	-	28,5	47,5	66,5
IFA	15	15	15	15	15	15
TOTAL	110	110	110	110	110	110

#### *Controle de qualidade*

Cada lote (n = 40 comprimidos) foi avaliado quanto a características macroscópicas, peso médio, espessura, diâmetro, dureza, friabilidade, e tempo de desintegração. O controle das características macroscópicas incluiu verificação da cor, rugosidade da superfície e a presença de defeitos físicos. Peso médio, espessura, diâmetro, dureza, friabilidade e tempo de desintegração seguiram metodologia descrita pela Farmacopeia Brasileira 5<sup>o</sup>ed. (BRASIL, 2010), com auxílio de balança analítica Sartorius modelo BL 210S, paquímetro Starret modelo 125/6, durômetro Sklerografo, friabilômetro Nova Ética Modelo 300 e desintegrador Nova Ética, Modelo 301 AC.

#### *Perfil de dissolução*

Após os controles de qualidade, partiu-se para comparação do perfil de dissolução entre as diferentes formulações contendo HPMC e HPMC fosfatado. Foi utilizado o método analítico

por espectrofotometria na região UV-VIS descrito na Farmacopéia Americana (USP – 32) e validado, para quantificação da Estavadina, usando espectrofotômetro UVmini-124 Shimadzu. O comprimento de onda usado pelo método é em 266 nm, confirmado realizando varredura com o mesmo solvente utilizado para o teste de dissolução (água), a partir desses resultados foi construída a curva de calibração com concentrações de 2; 4; 6; 8 e 10 µg/mL obtendo-se a equação da reta  $y = 0,04223x + 0,01751$ , com um  $R^2 = 0,99915$ . A partir dessa curva foi calculado o teor dos comprimidos e a leitura das amostras do teste de dissolução, utilizando o aparato de pás (II) com parâmetros de rotação em 75 rpm, temperatura em 37 °C, 900 mL de água destilada por cuba, e tempo de coleta em 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 e 420 minutos, método padrão para dissolução de comprimidos de liberação imediata segundo a Farmacopeia Brasileira 5<sup>o</sup>ed.

#### *Eficiência de dissolução*

A porcentagem de eficiência de dissolução (E.D.) foi calculada para comparar o desempenho relativo dos lotes com HPMC fosfatado e HPMC. A porcentagem de E.D. (% E.D.. de 300 min) para cada formulação foi calculada como a razão do percentual da área sob a curva de dissolução até o tempo “t” (t = 300 min) sobre a área do retângulo descrito que corresponde a 100% de dissolução neste mesmo tempo “t”, como mostrado na equação abaixo:

$$\% E. D. = \left( \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \right) \cdot 100$$

Após o cálculo da E.D. os dados foram submetidos a análise de variância (ANOVA), com  $p < 0,05$ , e pós-teste de Tukey, afim de confirmar se existe ou não diferenças significativas entre os diferentes lotes produzidos.

### **Resultados e Discussão**

Todos os lotes apresentaram-se uniformes com características macroscópicas adequadas, apresentando uma cor branca (influenciada por seus excipientes), lisos, sem rugosidades ou imperfeições nítidas, circulares, ligeiramente côncavos (devido ao formato da punção), isentos de rachaduras, trincas ou deformações. As espessuras de 0,51 cm e diâmetro de 0,50 cm demonstram a qualidade dos punções utilizados e uniformidade dentro de todos os lotes. O peso médio de cada lote encontrou-se em conformidade com exigido na Farmacopéia

Brasileira, onde comprimidos não revestidos ou revestidos com filmes, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas com peso médio superior 80 mg e inferior a 250 mg devem apresentar um limite de variação abaixo de 7,5% (BRASIL, 2010).

Tabela 2 – Resultado das análises de controle de qualidade para os comprimidos desenvolvidos.

Lote	Peso Médio (mg) ± DP	Espessura (cm)	Diâmetro (cm)	Friabilidade (%)	Dureza (Kgf) ± DP	T. D. (s) ± DP	Teor (%)
L1	106,83 ± 2,90	0,51	0,50	0,63%	6,87 ± 0,32	84	106,70 ± 2,79
L2	108,53 ± 1,90	0,51	0,50	0,32%	8,53 ± 1,56	103	106,60 ± 0,56
L3	107,06 ± 1,63	0,51	0,50	0,32%	12,37 ± 1,67	190	100,50 ± 1,04
L4	107,31 ± 1,57	0,51	0,50	0,64%	9,83 ± 0,45	N.S.A.	99,24 ± 1,54
L5	107,82 ± 1,87	0,51	0,50	0,63%	16,87 ± 2,87	N.S.A.	98,75 ± 2,06
L6	109,25 ± 1,14	0,51	0,50	0,31%	24,10 ± 2,10	N.S.A.	97,30 ± 1,09

Legenda: N.S.A: não se aplica.

As propriedades mecânicas dos comprimidos podem ser quantificadas utilizando dois parâmetros, a friabilidade e a dureza. A dureza fornece uma medida da resistência do comprimido, enquanto que a friabilidade avalia a fragilidade do mesmo à abrasão, que pode ocorrer durante a manipulação, transporte e dentro da embalagem da forma farmacêutica. Estes parâmetros são importantes para escolha adequada dos adjuvantes utilizados, para prevenir a rápida desintegração e dissolução do fármaco antes do tempo desejado (ODEKU, 2005; PACHUAU; MAZUMDER, 2012; SOLON et al., 2010). Os resultados do teste de friabilidade (Tabela 2) mostraram que com o aumento da concentração do HPMC fosfatada e diminuição do amido, houve uma diminuição da friabilidade e o mesmo aconteceu com o lote que usa HPMC, na maior concentração do polímero com a menor de amido. Todos os valores de friabilidade para os 6 lotes estão dentro das especificações exigidas pela Farmacopéia Brasileira, já que a perda de massa no teste foi inferior a 1,5% e nenhum comprimido apresentou-se ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido (BRASIL, 2010).

A Tabela 2 mostra também que a dureza dos lotes sofreram a mesma influência do aumento da concentração dos polímeros com a diminuição do amido, o lote com maior concentração de HPMC fosfatada (L3) teve um aumento em quase 100% da dureza em relação com o de menor concentração (L1), o mesmo aconteceu para os lotes com HPMC, onde o lote com maior concentração (L6) teve um aumento da dureza em mais 245% em relação ao lote com menor concentração (L4). Recomenda-se que comprimidos não revestidos possuam uma dureza de no mínimo 3 Kgf ou 30 N, assim todos os lotes apresentaram uma dureza satisfatória.

Pachau e Mazumder (2012) afirmam que a resistência mecânica dos comprimidos depende da extensão da deformação plástica das partículas submetida durante o processo de compressão. O resultados da avaliação das propriedades mecânicas observadas indicam que o HPMC fosfatada apresenta uma deformação plástica menor que o HPMC durante a compressão, isto fica claro quando comparadas formulações com a mesma concentração de polímero e que possuem a mesma quantidade de amido. Além disso, a diminuição da quantidade de amido também interferiu nas propriedades mecânicas, a medida que a concentração diminuiu, os valores de friabilidade diminuíram e os de dureza aumentaram. Dependendo da concentração o amido pode ser utilizado como desagregante, diluente e aglutinante, assim, a função que se deseja que ele desempenhe irá guiar a concentração a ser utilizada.

Estes resultados corroboram com as afirmações de Rowe e colaboradores (2009), o qual cita que os amidos naturais não apresentam boas propriedades de compressão e tendem a aumentar a friabilidade se usados em altas concentrações. Assim, o amido foi previamente submetido à granulação para melhorar as propriedades de fluxo, de compressão e mecânicas, além de agir como diluente. Os amidos podem ser usados em comprimidos com a função de diluente, para auxiliar na produção de comprimidos com peso adequado, especialmente quando as substâncias ativas são empregadas em quantidade muito pequenas, aumentando a massa do comprimido, tornando o processo de fabricação mais confiável e reprodutível (JONES, 2008; RODRIGUES; EMEJE, 2012). Assim, a maior deformação plástica do HPMC no momento da compressão junto com a diminuição da concentração de amido resultam em uma maior dureza e menor friabilidade dos comprimidos.

O processo de liberação de fármacos em formas farmacêuticas sólidas administrados pela via oral pode ser um dos fatores que limita a velocidade de absorção e envolve duas etapas: desintegração e dissolução (FITZPATRICK et al., 2002; PELTONEN et al., 2003). No teste de desintegração, esse evento corresponde ao estado no qual nenhum resíduo da forma farmacêutica permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Assim, o tempo de desintegração (T.D.) permite a suposição quanto ao tempo em que o fármaco levará para estar apto à dissolução e em seguida disponível para absorção no estômago (LIMA et al., 2005).

Segundo a Farmacopéia Brasileira o teste de desintegração não se aplica a comprimidos de liberação prolongada, portanto os lotes 4, 5 e 6 não foram analisados quanto a esse parâmetro, por serem comprimidos que utilizam HPMC, que promove a liberação prolongada de fármacos. O tempo de desintegração dos lotes 1, 2 e 3 aumentou a medida que diminuía-se a concentração de amido e elevava-se a concentração do HPMC fosfatado. Esse resultado era esperado visto

que é possível estabelecer uma relação entre o tempo de desintegração e a dureza, assim comprimidos com uma dureza maior tendem a apresentar um tempo de desintegração ou até mesmo de dissolução maior.

O tempo de desintegração está relacionado à agregação das partículas, ao uso de outros adjuvantes como agregantes ou desintegrantes e a força empregada durante o processo de compactação (ABOUL-ENEIN; ABOU-BASHA; WAHMAN, 2004; BUENO; WEBER; MOREIRA, 2010; WILSON; POTTER, 1998). Assim percebe-se que esse resultado do T.D. sofre influência da presença do amido, que como citado anteriormente, quando usado em concentrações elevadas tende a diminuir as propriedades mecânicas (friabilidade e dureza) dos comprimidos. Com o aumento da concentração de HPMC fosfatado obtêm-se um tempo maior de desintegração, visto que as propriedades mecânicas dos comprimidos são melhores.

Embora não se deva esperar uma correlação direta entre a desintegração de um comprimido e a dissolução do fármaco, o teste de desintegração é utilizado para otimização da formulação e controle do processo de fabricação, assegurando uniformidade entre lotes (SOLON et al., 2010). Todos os três lotes analisados desintegraram-se rapidamente, em menos de 4 minutos, e assim atendem às especificações da Farmacopéia Brasileira que define o limite de tempo para desintegração de comprimidos não revestidos em 30 minutos, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual.

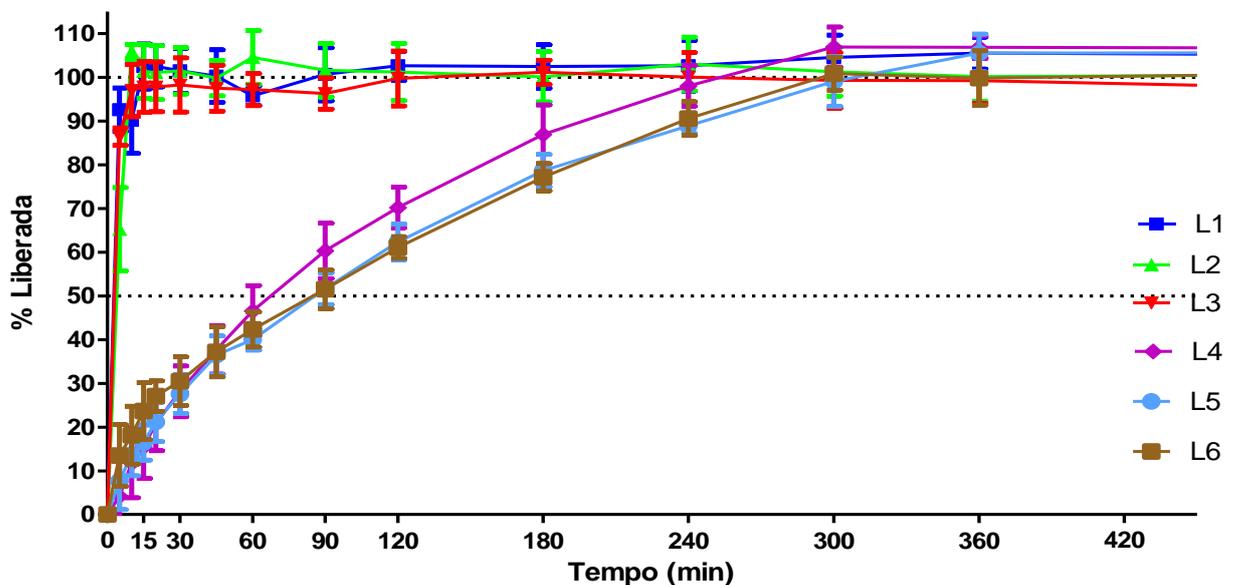
Como a desintegração do comprimidos não é uma garantia de que o fármaco seja liberado, a dissolução do fármaco é decisiva na previsão da biodisponibilidade dos mesmos. A taxa e a extensão de dissolução do fármaco é alterada tanto por características do processo de fabricação, como os componentes da formulação e suas características, entre elas: tamanho e forma das partículas, quantidade e características dos agentes agregantes, desintegrantes e lubrificantes, tempos de mistura, grau de agregação das partículas, umidade dos pós e solubilidade dos componentes.

A avaliação de perfis de dissolução é útil para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico, avaliar a estabilidade, otimizar formulações, avaliar o efeito de determinadas alterações realizadas em produtos já em comercialização, como ferramenta de controle de qualidade lote a lote e, também, para estabelecer a semelhança entre uma nova formulação genérica e seu produto de referência (ADAMS et al., 2001; MOORE; FLANNER, 1996).

A Figura 1 traz o resultado do perfil de dissolução da estavudina nos diferentes lotes produzidos. A análise inicial desse resultado possibilita visualizar a diferença marcante dos perfis de dissolução entre os lotes que continham HPMC fosfatado e HPMC. Os lotes 1, 2 e 3

com HPMC fosfatada apresentam uma liberação imediata de praticamente todo princípio ativo contido nos comprimidos logo nos primeiros minutos e pouca variação ocorreu ao longo do restante do tempo de dissolução. Já nos lotes 4, 5 e 6 que contem HPMC apresentaram um perfil de dissolução típico de comprimidos de liberação prolongada, mostrando um aumento gradual na taxa de liberação do fármaco ao longo do tempo, com a dissolução total da estavudina ocorrem apenas após 5 horas do início do teste.

Figura 1 – Perfil de dissolução da estavudina nos diferentes lotes produzidos.



Os lotes 4, 5 e 6 apresentam esse perfil de dissolução devido as propriedades do HPMC. A hidroxipropilmetilcelulose é o polímero hidrofílico mais utilizado para promover a liberação prolongada em sistemas matriciais hidrofílicos, estes também são chamados de matrizes solúveis e intumescíveis. Esses sistemas são capazes de sofrer intumescimento, seguido da erosão do gel formado e dissolução em meio aquoso (LYRA et al., 2007; MADERUELO; ZARZUELO; LANA O, 2011). A entrada de moléculas de água leva a um aumento do tamanho das moléculas do polímero, com relaxamento das cadeias poliméricas e formação de uma camada gelificada. A medida que vai aumentando intumescimento do polímero as moléculas mais externas da matriz vão perdendo sua consistência, ocorrendo a erosão e dissolução da matriz polimérica, com consequente liberação do fármaco incorporado.

Os mecanismos que guiam a liberação de drogas a partir das matrizes poliméricas hidrofílicas são complexos e envolvem diferentes processos como a entrada do solvente na matriz, o intumescimento da matriz, dissolução do fármaco e polímero no meio, difusão do

ativo por meio da camada gelificada e erosão da matriz intumescida. A predominância de um destes mecanismos depende invariavelmente das propriedades do polímero e ativo empregados no sistema. De forma geral para fármacos solúveis em meio aquoso a liberação será controlada pelo processo de difusão, enquanto para fármacos insolúveis em água será controlado pela erosão da matriz (HARDY et al., 2007; LOPES; LOBO; COSTA, 2005; MADERUELO; ZARZUELO; LANA O, 2011). Neste caso o mecanismo que está guiando a liberação da estavudina, que pertence à classe I na Classificação Biofarmacêutica (alta solubilidade e alta permeabilidade), é a difusão desta através da camada de gel formada pelo HPMC. Segundo BETTINI et al. (2001) para fármacos insolúveis a taxa de liberação tendem a ser mais lenta em matrizes de HPMC, devido ao processo de erosão ser mais lento.

De maneira geral o aumento de concentração do HPMC na matriz conduz a uma menor taxa de liberação dos fármacos incorporados, devido a formação de uma maior e mais forte camada de gel na matriz que retarda a liberação (LOTFIPOUR et al., 2004). Este efeito foi observado na diferença dos perfis de dissolução dos lotes 5 e 6, que possuíam uma maior quantidade de HPMC que o lote 4, que a partir da primeira hora de dissolução começou a liberar uma maior quantidade de fármaco. Além disso o lote 4 é o que apresenta a maior quantidade de amido entre os lotes com HPMC. O aumento da concentração de amido, que atua como diluente e desintegrante, pode estar facilitando a dissolução, e os resultados da dureza e friabilidade confirmam a menor resistência mecânica dos comprimidos do lote 4.

Além do diluente, que pode aumentar ou diminuir a taxa de dissolução conforme a quantidade usada e suas próprias características físico-químicas a força de compressão também é uma variável complexa que pode afetar a dissolução de diferentes formas, quando as partículas tendem a se ligarem durante o processo de compressão, há menos formação de poros dentro da matriz e assim a taxa de dissolução tende a diminuir, já que a velocidade de água incorporada será menor. Por outro lado, quando as partículas não se ligam, a taxa de dissolução tende a aumentar, já que há maior formação de poros na matriz, que facilitará o processo de intumescimento (LOTFIPOUR et al., 2004; VIRIDÉN; WITTGREN; LARSSON, 2009).

Não foram observadas diferenças significativas entre os lotes 5 e 6, que mostraram perfis de dissolução praticamente iguais, isso pode ser atribuído ao fato de um aumento além da quantidade de polímero utilizada no lote 5 (quase 50% em relação à massa total do comprimido) e na quantidade de amido não consiga gerar mudanças significativas no perfil de dissolução. Campos-Aldrete (1997) e Tiwari (2003) observaram que em formulações com fármacos altamente hidrofílicos, acima de uma certa porcentagem de polímero a taxa de liberação não diminui e quanto maior for a porcentagem de polímero, menor é a variabilidade

nas cinéticas de liberação, uma vez que o impacto de outros fatores sobre este parâmetro é diminuído.

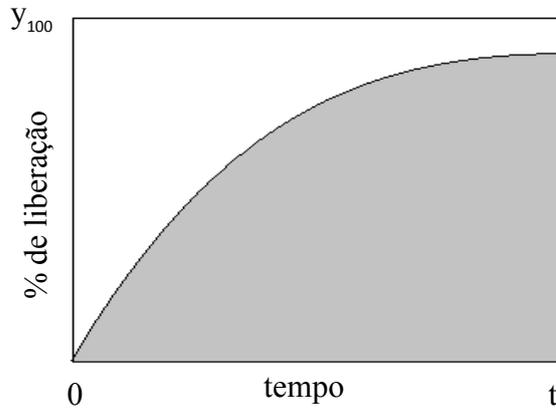
A natureza dos substituintes e o grau de substituição determinam a taxa de hidratação do polímero, desempenhando um papel importante na difusão do fármaco para o meio de dissolução (MADERUELO; ZARZUELO; LANA O, 2011). Os tipos de substituintes, o tamanho das cadeias laterais e o grau de substituição no polímero alteram sua polaridade. Substituições nas cadeias laterais com grupos mais polares resultam em uma redução da cristalinidade do polímero, o que afeta a solubilidade em água. Esta solubilidade do polímero está relacionada a capacidade do polímero de estabelecer ligações de hidrogênio, o que interfere na força da camada de gel formada e erosão do polímero. Para o HPMC a taxa de intumescimento depende dos substituintes das cadeias laterais, quanto maior o número de grupos hidroxila, mais rápida a hidratação (TIWARI et al., 2003; VIRIDÉN; WITTGREN; LARSSON, 2011).

Ao contrário dos lotes com HPMC, os perfis de dissolução dos lotes com HPMC fosfatado apresentaram uma liberação imediata do princípio ativo, alguns fatores podem ter provocado essa resposta tão diferente após a modificação química. A inserção do grupo fosfato poderia aumentar o número de interações através de ligações de hidrogênio entre o polímero e o meio aquoso, e provocando assim, o intumescimento do polímero e elevando as interações químicas com o fármaco incorporado. Contudo, durante o processo de síntese pode ter ocorrido um processo de despolimerização das cadeias de HPMC (conforme citado nos resultados do DRX no capítulo 2) e os resíduos fosfatados restantes não foram capazes de formar uma estrutura tridimensional, através de interações com moléculas de água, que garantissem um processo de intumescimento ou de maior interação com o fármaco e assim promover uma liberação controlada ou prolongado da estavudina. Estes resíduos fosfatados aumentaram mais ainda a solubilidade no meio aquoso, o que provocou a rápida dissolução do comprimido. Esta hipótese pode ser confirmada através da análise do peso molecular dos polímeros, que indicará se houve ou não esse processo de despolimerização após a síntese. Assim, o HPMC fosfatado apresentou um comportamento de um superdesintegrante, podendo ser utilizado quando o objetivo da forma farmacêutica seja a liberação imediata do princípio ativo.

Para o teste de dissolução a avaliação de vários pontos, ou seja, do perfil de dissolução completo, é mais conclusiva em relação à dissolução em um único ponto (ADAMS et al., 2001). Uma maneira útil de fazer comparações de perfis de dissolução é utilizando o parâmetro eficiência de dissolução, esta pode ser definida como a área sob a curva de dissolução até um tempo “t”, expressa como porcentagem da área do retângulo que corresponderia a 100% de

dissolução no mesmo tempo. Normalmente é feita uma comparação entre o tempo necessário para que determinadas proporções do fármaco estejam liberadas na solução (KHAN, 1975).

Figura 2 – Eficiência de dissolução (E.D.).



$$\%ED = \frac{\text{área sombreada}}{\text{área do retângulo } y_{100}} \times 100$$

Adaptado de Khan (1975)

Para sua utilização em comparações, basta estabelecer previamente o intervalo e aplicá-lo a todas as formulações testadas, sendo necessário garantir que todo o conteúdo de fármaco da formulação esteja disponível para solubilização e não haja qualquer tipo de interação ou adsorção do fármaco por excipientes (KHAN, 1975). Entre as vantagens da utilização desse parâmetro estão o fato que a plotagem dos dados em um único gráfico permite que se faça uma comparação rápida entre um grande número de formulações e que esses dados podem estar, teoricamente, relacionados com dados *in vivo*. Isso caso se assuma que o grau de absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional ao da solução em contato com uma região adequada do TGI (OFOEFULE; UDEOGARANYA; OKONTA, 2001).

Por fim, para confirmação estatística da diferença entre os perfis de dissolução, foi calculada a eficiência de dissolução para todos os lotes produzidos. Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Eficiência de dissolução dos diferentes lotes com HPMC e HPMC fosfatado:

Lote	Eficiência de Dissolução (E.D.)
1	100,7%
2	100,24%
3	98,15%
4	71,85%***
5	65,07%***
6	65,85%***

\*\*\*: diferença significativa quando comparado aos lotes 1, 2, 3 e 4 ( $p < 0,05$ )

Os intervalo escolhido para análise da eficiência de dissolução foi o de 300 minutos, pois neste momento todos os lotes já haviam liberado todo fármaco incorporado na matriz. Os lotes com HPMC fosfatada apresentaram uma eficiência de dissolução em média de 99,7% e não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre si, muito devido à liberação imediata do fármaco provocada pelas características já discutidas do polímero. Já os lotes com HPMC mostraram uma eficiência de dissolução menor, com média de 67,6% e também não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre si. Percebe-se assim, que o HPMC fosfatado promove uma maior eficiência de dissolução para fármacos hidrossolúveis e isso ficou comprovado estatisticamente quando comparado com os lotes com HPMC, onde a análise de variância mostrou diferenças significantes entre as eficiências de dissolução dos lotes produzidos com os diferentes polímeros.

## Conclusão

A síntese e utilização da hidroxipropilmetilcelulose fosfatada como adjuvante para sistemas matriciais mostrou-se viável e produziu comprimidos uniformes e com características de friabilidade, dureza e desintegração satisfatórios, com melhores resultados elevando-se a concentração do polímero e diminuindo as concentrações de amido. Este novo adjuvante apresentou características de um superdesintegrante e com elevada eficiência de dissolução, podendo assim ser utilizado para liberação imediata de fármacos.

## Referências

ABEBE, A.; AKSELI, I.; SPROCKEL, O.; KOTTALA, N.; CUITIÑO, A. M. Review of bilayer tablet technology. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 461, n. 1–2, p. 549-558, 2014;

ABOUL-ENEIN, H. Y.; ABOU-BASHA, L. I.; WAHMAN, L. F. Comparative bioavailability study of two tablet formulations of digoxin. **Journal of Immunoassay and Immunochemistry**, v. 25, n. 2, p. 125-33, 2004;

ADAMS, E.; COOMANS, D.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D. L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 226, n. 1–2, p. 107-125, 2001;

BAŞARIR, S.; BAYRAMGIL, N. The uranium recovery from aqueous solutions using amidoxime modified cellulose derivatives. IV. Recovery of uranium by amidoximated hydroxypropyl methylcellulose. **Cellulose**, v. 20, n. 2, p. 827-839, 2013;

BETTINI, R.; CATELLANI, P. L.; SANTI, P.; MASSIMO, G.; PEPPAS, N. A.; COLOMBO, P. Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate. **Journal of Controlled Release**, v. 70, n. 3, p. 383-391, 2001;

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. 5<sup>a</sup> ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010;

BUENO, C. S.; WEBER, D.; MOREIRA, A. C. Quality evaluation of four pharmaceuticals prepared with hydrochlorothiazide. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 91, n. 3, p. 126-32, 2010;

CAMPOS-ALDRETE, M. E.; VILLAFUERTE-ROBLES, L. Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 43, n. 2, p. 173-178, 1997;

DAS, R.; PAL, S. Hydroxypropyl methyl cellulose grafted with polyacrylamide: Application in controlled release of 5-amino salicylic acid. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 110, n. 0, p. 236-241, 2013;

FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R.; VEIGA, F. Sistemas mucoadesivos de administração de fármacos na cavidade oral: Mecanismo de mucoadesão e Polímeros mucoadesivos / Mucoadhesive drug delivery systems in the oral cavity: Mucoadhesive mechanism and mucoadhesivopolymers. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologia da Saúde**. v. 4, n. 2, p. 216-233, 2009;

FITZPATRICK, S.; MCCABE, J. F.; PETTS, C. R.; BOOTH, S. W. Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone in accelerated stability testing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 246, n. 1–2, p. 143-151, 2002;

GIRI, A.; GHOSH, T.; PANDA, A. B.; PAL, S.; BANDYOPDHYAY, A. Tailoring carboxymethyl guar gum hydrogel with nanosilica for sustained transdermal release of diclofenac sodium. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 2, p. 1532-1538, 2012;

GRANJA, P. L.; JÉSO, B. D.; BAREILLE, R.; ROUAIS, F.; BAQUEY, C.; BARBOSA, M. A. Cellulose phosphates as biomaterials. In vitro biocompatibility studies. **Reactive and Functional Polymers**, v. 66, n. 7, p. 728-739, 2006;

HARDY, I. J.; WINDBERG-BAARUP, A.; NERI, C.; BYWAY, P. V.; BOOTH, S. W.; FITZPATRICK, S. Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 337, n. 1–2, p. 246-253, 2007;

HUANG, X.; BRAZEL, C. S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 73, n. 2–3, p. 121-136, 2001;

JONES, D. **Pharmaceutics: dosage forms and design**. London: Pharmaceutical Press, 2008.

KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 27, n. 1, p. 48-9, 1975;

LIMA, A. C.; MICHELIN, D. C.; SANTOS, M. R. C.; PAGANELLI, M. O.; IGNÁCIO, R. F.; CHAUD, M. V. Efeito da força de compressão e da umidade no perfil de dissolução de fármacos. **Saúde em Revista**, v. 7, n. 15, p. 39-43, 2005;

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005;

LOTFIPOUR, F.; NOKHODCHI, A.; SAEEDI, M.; NOROUZI-SANI, S.; SHARBAFI, J.; SIAHI-SHADBAD, M. R. The effect of hydrophilic and lipophilic polymers and fillers on the release rate of atenolol from HPMC matrices. **Il Farmaco**, v. 59, n. 10, p. 819-825, 2004;

LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; ROCA, M. F. L.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 784-793, 2007;

MADERUELO, C.; ZARZUELO, A.; LANAO, J. M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. **Journal of Controlled Release**, v. 154, n. 1, p. 2-19, 2011;

MIRANDA, A.; MILLÁN, M.; CARABALLO, I. Study of the critical points of HPMC hydrophilic matrices for controlled drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 311, n. 1-2, p. 75-81, 2006;

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. **Pharmaceutical Technology**, v. 20, p. 64-74, 1996;

MORALES, J. O.; MCCONVILLE, J. T. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, n. 2, p. 187-199, 2011;

ODEKU, O. A. Assessment of Albizia zygia gum as a binding agent in tablet formulations. **Acta Pharmaceutica**, v. 55, n. 3, p. 263-276, 2005;

OFOEFULE, S. I.; UDEOGARANYA, P. O.; OKONTA, J. M. Prediction of in vivo bioavailability of six brands of ciprofloxacin film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). **Bollettino Chimico Farmaceutico**, v. 140, n. 3, p. 187-91, 2001;

PACHUAU, L.; MAZUMDER, B. Albizia procera gum as an excipient for oral controlled release matrix tablet. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, n. 1, p. 289-295, 2012;

PATEL, V. F.; LIU, F.; BROWN, M. B. Advances in oral transmucosal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 153, n. 2, p. 106-116, 2011;

PELTONEN, L.; LILJEROTH, P.; HEIKKILÄ, T.; KONTTURI, K.; HIRVONEN, J. Dissolution testing of acetylsalicylic acid by a channel flow method—correlation to USP basket and intrinsic dissolution methods. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 5, p. 395-401, 2003;

RODRIGUES, A.; EMEJE, M. Recent applications of starch derivatives in nanodrug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 2, p. 987-994, 2012;

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; COOK, W. G.; FENTON, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. London: Pharmaceutical Press, 2009.

ROY, D.; SEMSARILAR, M.; GUTHRIE, J. T.; PERRIER, S. Cellulose modification by polymer grafting: a review. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 7, p. 2046-2064, 2009;

SALAMAT-MILLER, N.; CHITTCHANG, M.; JOHNSTON, T. P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n. 11, p. 1666-1691, 2005;

SINGH, S.; SONI, R.; RAWAT, M. K.; JAIN, A.; DESHPANDE, S. B.; SINGH, S. K.; MUTHU, M. S. In vitro and in vivo evaluation of buccal bioadhesive films containing salbutamol sulphate. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 58, n. 3, p. 307-311, 2010;

SOLON, L. G. D. S.; OLIVEIRA, A. I. M. D.; GUERRA, G. C. B.; SOARES, L. A. L.; ARAÚJO, A. A. D. Determination of carbamazepine in pharmaceutical formulations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 3, 2010;

TIWARI, S. B.; MURTHY, T. K.; RAVEENDRA PAI, M.; MEHTA, P. R.; CHOWDARY, P. B. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. **AAPS PharmSciTech**, v. 4, n. 3, p. 18-23, 2003;

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, v. 20, p. 51-64, 2010;

VIRIDÉN, A.; WITTGREN, B.; LARSSON, A. Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 2-3, p. 297-309, 2009;

VIRIDÉN, A.; WITTGREN, B.; LARSSON, A. The consequence of the chemical composition of HPMC in matrix tablets on the release behaviour of model drug substances having different solubility. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, n. 1, p. 99-110, 2011;

WILSON, K. E.; POTTER, A. Advantages of Impact Testing over Hardness Testing in Determining Physical Integrity of Tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 11, p. 1017-1024, 1998.

## **PERSPECTIVA**

- Realizar a análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)  $^{31}\text{P}$  para também confirmar a inserção dos grupos fosfato na estrutura do HPMC;
- Desenvolver e validar metodologia analítica para doseamento de estavudina por HPLC;
- Determinação do peso molecular dos polímeros para confirmar a despolimerização do HPMC fosfatado;
- Aplicar modelos matemáticos de cinética de liberação e definir qual modelo mais se adequa ao perfil apresentado pelos comprimidos contendo HPMC fosfatado.