

# A CELULOSE NA FARMÁCIA

LIMA NETO, S.A., PETROVICK, P.R.

Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS

**RESUMO:** Derivados de celulose ocupam um lugar de destaque entre os adjuvantes farmacêuticos modernos. A ampla gama de aplicação da celulose e de seus derivados abrange das formas farmacêuticas sólidas, como aglutinantes, desintegrantes ou filmógenos, até formas farmacêuticas semi-sólidas, onde são empregados, especialmente como formadores de hidrogéis. Esta revisão apresenta alguns dos compostos de celulose mais empregados na prática farmacêutica como adjuvantes farmacêuticos, dando ênfase aos adjuvantes primários tecnológicos utilizados em formas farmacêuticas sólidas e semi-sólidas.

**UNITERMOS:** Celulose, adjuvantes farmacêuticos.

**ABSTRACT: Cellulose in Pharmacy.** Cellulose derivatives occupy an important place among the pharmaceutical excipients. This application range of cellulose and its derivatives varies from solid dosage forms, as binder, disintegrant or filmforming agent to semi-solid dosage forms, namely as hydrogel former. This review presents some of the most usual compounds employed in the pharmaceutical practice.

**KEYWORDS:** Cellulose, pharmaceutical excipients.

## INTRODUÇÃO:

A celulose é uma das matérias-primas de amplo espectro de emprego na indústria farmacêutica. É encontrada desde a forma de celulose nativa até derivados fisicamente e quimicamente modificados. Sua gama de aplicações varia dos materiais de acondicionamento e embalagem até suportes para *soft-drugs*, cumprindo também funções de adjuvante nas diversas formas farmacêuticas (BAUER *et al.*, 1989; SUCKER *et al.*, 1991; LIST, 1985).

Quimicamente pode ser considerada como um polímero natural da glicose com ligações  $\alpha$ -1,4-glicosídicas (fig. 1), possuindo massa molecular média compreendida entre 300.000 e 500.000. A celulose nativa apresenta-se constituída por diversas estruturas. Primariamente existem as cadeias polianidroglicopiranoase lineares. A segunda estrutura resulta da associação das cadeias lineares através de ligações de hidrogênio intermoleculares causadas pelas hidroxilas do C-3 de uma cadeia com as hidroxilas do C-6 da outra cadeia linear (BLASCHEK, 1990). Esta região organizada é chamada de zona cristalina, existindo outra região desorganizada, causada por substituintes anômalos, tais como carboxilas ou carbonilas aldeídicas, denominada de zona amorfa. Como principais fontes para sua obtenção são utilizados lenhos de eucalipto ou de *Pinus*, palha de trigo ou arroz, fibras de algodão ou ainda, alternativamente bagaço de cana.

## DERIVADOS DA CELULOSE.

A matéria-prima básica para as transformações químicas da celulose é a celulose alcalina, resultante do tratamento da celulose nativa com hidróxido de sódio. A presença dos íons sódio causa afrouxamento entre as cadeias filiformes, facilitando a penetração de outras moléculas.

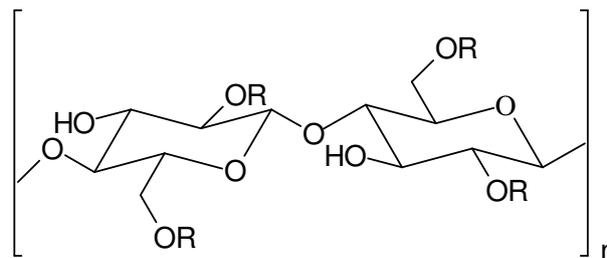


Figura 1- Unidade formadora da celulose (R=H).

O grau de cristalinidade, isto é, a relação entre zona cristalina e zona amorfa, é uma característica importante para a utilização da celulose e de seus derivados em farmácia (NAKAI *et al.*, 1977).

O esquema de obtenção dos derivados de celulose, ésteres, éteres ou compostos mistos pode ser visualizado na figura 2 e são resultantes da derivatização dos grupamentos hidroxílicos das moléculas. Os diferentes produtos obtidos são caracterizados pelo tipo de substituinte (tab.1 e 2) e também pelo grau de substituição médio (GS), que representa o número de hidroxilas substituídas por unidade de glicose. Assim, um grau de substituição de 1,2 significa que, em cada

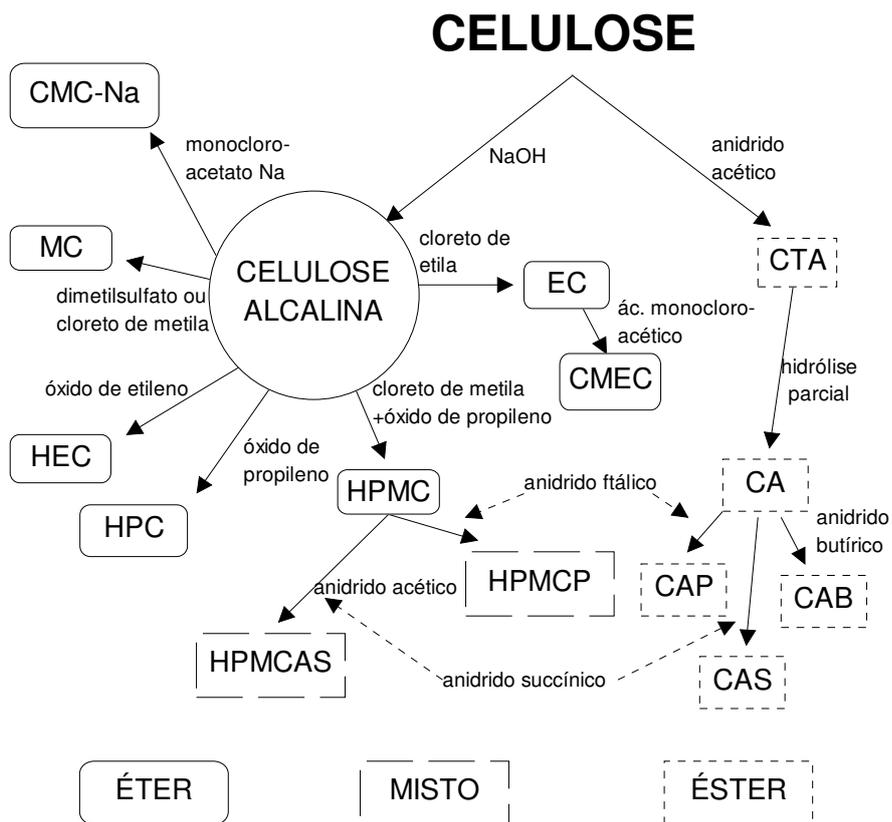


Figura 1. Esquema geral de obtenção de derivados de celulose.

Tabela 1. Principais substituintes dos derivados de celulose.

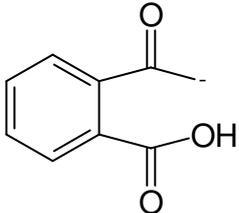
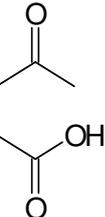
R	GS	DERIV.
H, CH <sub>3</sub>	1,3-2,0	MC
H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	1,5-2,0	HEC
H, CH <sub>2</sub> -COONa	1,4-1,8	CMCNa
CH <sub>3</sub>	1,8	HPMCP
CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	0,3	
	0,4-0,7	
CH <sub>3</sub>	1,9	HPMCAS
CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	0,24	
CH <sub>3</sub> -CO	0,5	
	0,4	

Tabela 2. Abreviaturas usuais de derivados de celulose.

ABREV.	DENOMINAÇÃO
CA	Acetato de celulose
CAB	Acetobutirato de celulose
CAP	Acetofalato de celulose
CAS	Acetossuccinato de celulose
CAT	Trimelitato de celulose
CMCNa	Carboximetilcelulose sódica
CMEC	Carboximetiletilcelulose
CTA	Triacetato de celulose
EC	Etilcelulose
HEC	Hidroxietilcelulose
HPC	Hidroxipropilcelulose
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
HPMCAS	Acetossuccinato de hidroxipropilmetilcelulose
HPMCP	Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose
MC	Metilcelulose

molécula de glicose, 1,2 hidroxilas foram substituídas ou, em outras palavras, que para cada cinco moléculas de glicose, seis grupamentos hidroxílicos foram substituídos.

#### **DERIVADOS DE CELULOSE EM FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS.**

A difusão do uso de celulose em comprimidos se deu por volta de 1930, quando foi introduzida como diluente e desintegrante. A mais importante modificação da celulose como adjuvante de compressão foi o isolamento da porção cristalina das cadeias de fibras de celulose. Este produto, obtido pela hidrólise em meio ácido após tratamento mecânico da  $\alpha$ -celulose, a celulose microcristalina (CMCr), foi lançada como agente de compressão direta de comprimidos por volta de 1935 e se mantém como o mais simples e mais importante adjuvante desenvolvido nestes tempos (BUENO, 1992). Os diversos tipos de CMCr para compressão direta diferenciam-se pelo grau de polimerização das cadeias glicosídicas e por características físicas e tecnológicas, que se expressam especialmente nas propriedades de fluxo e de compressibilidade (BAEHR *et al.*, 1991). A CMCr é um dos adjuvantes mais compressíveis empregados na compressão direta, o que pode ser explicado pela própria natureza das moléculas, que propicia a formação de ligações de hidrogênio que mantém suas características de plasticidade (KAMP, 1986; DOELKER *et al.*, 1987; LIEBERMAN *et al.*, 1989).

Como fator importante pode ainda ser citada a capacidade de pequenas quantidades de CMCr aglutinar outros materiais durante a compactação, pela baixa densidade de massa e pela larga extensão de suas partículas. As CMCr possuem baixos coeficientes de fricção estático e dinâmico, não necessitando, conseqüentemente de lubrificante, exceto se usadas substâncias ativas ou outros adjuvantes em proporções superiores a 20% de seu peso (LIEBERMAN, *et al.*, 1989).

Por ser a CMCr altamente compressível e possuir boas características lubrificante e desintegrante, foram feitos experimentos direcionados ao seu uso exclusivamente como diluentes-aglutinantes em comprimidos contendo fármacos em baixas dosagens (VOGEL, 1992; KOCH, 1990). No entanto, se utilizada em concentrações maiores que 80 %, pode causar diminuição da velocidade de dissolução de substâncias ativas que tenham baixa solubilidade (ÇAPAN *et al.*, 1991; DORTUNÇ & ÇOLAK, 1990; PETROVICK *et al.*, 1991). A importância deste adjuvante pode ser medida pelo elevado número de similares oferecidos no mercado após 1980 (CONDAMINES *et al.*, 1992).

O problema da equivalência de adjuvantes atinge também as celulosas microcristalinas, tornando-se então fator desencadeador de inúmeras pesquisas no Brasil (PETROVICK *et al.*,

1991; PETROVICK & LIMA NETO, 1991; BUENO *et al.*, 1992).

As necessidades de proteger o fármaco contra influências do meio ambiente ou do meio fisiológico, a proteção do próprio meio fisiológico contra ações indesejadas do fármaco ou do direcionamento da cedência quanto ao local ou ao tempo encontraram resposta com o uso de derivados de celulose.

O princípio de ação destes compostos depende essencialmente do tipo de substituinte na molécula. Admite-se que a cedência do fármaco pode ocorrer pela dissolução do adjuvante, cuja solubilidade depende do valor do pH ou através da difusão do fármaco através de uma barreira de estrutura tipo gel, formada pelo derivado de celulose quando em contato com os fluidos fisiológicos.

Como exemplos de materiais de revestimento de solubilidade pH-dependente podem ser citados aqueles produtos que tenham a hidroxila esterificada por ácidos dicarboxílicos, tais como o ácido ftálico, o ácido trimelítico ou succínico, ou sejam, respectivamente, o CAP e o HPMCP, o CAT e o HPMCAS. O grau de substituição (GS) influencia, nestes casos, a solubilidade do produto. Deste modo o HPMCP com GS relativo ao grupamento ftálico de 0,38, torna-se solúvel em pH 4,5 e com GS de 0,67 em pH 5,5.

A maioria dos éteres de celulose age pela formação de barreira viscosa, obedecendo, neste caso, a lei de difusão de Fick.

Para o revestimento de formas farmacêuticas sólidas com derivados de celulose há necessidade de aumentar a elasticidade e a resistência dos filmes através da adição de plastificantes. Para CMEC são usualmente utilizados monocaprilato de glicerila, enquanto que para HPMCP, monoglicerídeos acetilados ou citrato de trietil.

#### **DERIVADOS DE CELULOSE EM FORMAS FARMACÊUTICAS SEMI-SÓLIDAS.**

Os derivados de celulose constituem os principais representantes dos formadores de hidrogéis. Os éteres parciais de celulose possuem solubilidade em água suficiente, enquanto que os produtos altamente alquilados somente são solúveis em solventes orgânicos. Todos os éteres de celulose apresentam propriedade de intumescimento quando em contato com um fluido, produzindo dispersões moleculares. A viscosidade destas dispersões em água serve, muitas vezes, para identificação do produto. Assim, por exemplo, para HPC, HEC, MC e MHPCP, os números que seguem a denominação genérica ou a marca, significam a viscosidade, em mPa's, de uma dispersão em água a 2 % (m/V).

Géis de éteres de celulose apresentam normalmente aspecto transparente. Estes géis

podem promover ações superficiais ou sistêmicas (SILVEIRA, 1994).

### ESTABILIDADE

Os grupamentos hidroxílicos livres e os substituintes são os responsáveis pela reatividade dos derivados de celulose. Géis de produtos não ionogênicos como a MC são estáveis numa faixa de pH de 2-12. No entanto sofrem coagulação ou precipitação na presença de íons sulfato, carbonato ou fosfato. Já para géis de éteres de ácidos dicarboxílicos, tal como CMCNa, em pH <3,5, ocorre precipitação. A presença de metais pesados age sobre o gel formando sais corados que precipitam. Comportamento semelhante acontece quando da adição de substâncias catiônicas. Este fenômeno deve ser levado em consideração quando da conservação destes géis, já que, em grande parte, os conservantes têm características catiônicas. O CAP armazenado a 60 °C, por 12 dias, em ambiente com umidade de 100%, sofre cisão dos grupos acetato, que pode ser sentida pelo desenvolvimento de odor característico, o que conduz à perda da gastrorresistência.

### CONCLUSÃO

Celulose e seus derivados encontram uma vasta gama de aplicação na indústria farmacêutica. Os inúmeros produtos encontrados no mercado exigem do farmacêutico o conhecimento destas matérias-primas com a finalidade de estabelecer critérios de especificação adequados às necessidades tecnológicas próprias.

### REFERÊNCIAS

- BAEHR, M.; FÜHRER, C.; PULS, J. Molecular Weight Distribution, Hemicellulose Content and Batch Conformity of Pharmaceutical Cellulose Powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.37, n. 3, p. 136-141, 1991
- BAUER, K. H.; FRÖMMING, K.-H.; FÜHRER, C. (Hrsg.) *Pharmazeutische Technologie*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, 1989.
- BLASCHEK, W. Cellulose, ein interessanter Grundstoff für die pharmazeutische Nutzung. *Pharmazie in unsere Zeit*, v.19, n.2, p. 73-81, 1990.
- BUENO, J.H.F. Celulose do bagaço de cana-de-açúcar para uso farmacêutico- Desenvolvimento de processo para obtenção. *Rev. Ciênc. Farm.*, v.14, p.179-193, 1992.
- BUENO, J.H.F.; OLIVEIRA, A.G.; EVANGELISTA, R.C.; CORRÊA, M.A.; GREMIÃO, M.P.D.; CASTRO, A.D. Celulose fibrosa microfina do bagaço de cana-de-açúcar- Análise da aplicabilidade como excipiente aglutinante/desagregante de comprimidos. *Rev. Ciênc. Farm.*, v.14, p.195-204, 1992.
- ÇAPAN, Y.; ÇİFTÇİ, K.; HINCAL, A.A. Influence of Filler Excipients on the Release Rate of Sustained Release Lithium Carbonate Tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.37, n.1, p.14-18, 1991.
- CONDAMINES, C.; COMBES, A.; PATAU, J. Recherche documentaire automatisées: Excipients utilisées en compression. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.38, n.1, p.40-47, 1992
- DOELKER, E.; MORDIER, D.; ITEN, H.; HUMBERT-DROZ, P. Comparative Tableting Properties of Sixteen Microcrystalline Celluloses. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.13, n.9-11, p. 1847-1875, 1987.
- DORTUNÇ, B.; ÇOLAK, S. Use of Adsorbents as Enhancers of Acetazolamide Dissolution. *Acta Pharm. Technol.*, v.36, n.3, p.181-187, 1990.
- FIEDLER, H. P. *Lexikon der Hilfstoffe*. 2. Aufl. Aulendorf:Cantor, 1981. p. 160-161
- GUTERRES, S. S. *Influência de adjuvantes sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo hidroclorotiazida*. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Farmácia da UFRGS, 1990. Dissertação (Mestrado em Farmácia).
- KAMP, H.V. VAN; BOLHUIS, G.K.; DE BOER, A.H.; LERK, C.F.; LIE-A-HUEN, L. The Role of Water uptake on Tablet Disintegration. *Pharm. Acta Helv.*, v. 61, n. 1, p. 22-29, 1986.
- KOCH, H. *Bewertung der Presseigenschaften pharmazeutischer Wirk- und Hilfsstoffe anhand von Presskraft-Zeit-Kurven*. Marburg: Philips-Universität, 1990. Tese (Doutorado em Farmácia e Bromatologia).
- LAICHER, A.; STANISLAUS, F. Formulierungskriterien für die Pulver-/Granulatabfüllung in Hartgelatinkapseln unter Berücksichtigung verschiedener Maschinentypen. *Acta Pharm. Technol.*, v. 35, n.1, p.44-50, 1989.
- LERK, P.C.; SUCKER, H. Interaction of Magnesium Stearate and Talc upon Tableting Mixtures, II: Effect on Wettability of Powder Blends. *Acta Pharm. Technol.*, v.34, n.2, p.72-76, 1988.
- LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. (Eds.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1989a. v. 1.
- LIST, P.H. *Arzneiformlehre*. 4. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1985.
- LIST, P. H.; HÖRHAMMER, L. (Hrsg.) *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. 4. Aufl. Berlin: Springer, 1977. v. 7, Parte B, p. 76-77.
- LIST, P. H.; MUAZZAM, U. A. Quellung-die treibende Kraft beim Tablettenzerfall. *Pharm. Ind.*, v. 45, n. 5, p. 459-464, 1979.
- LIST, P. H.; SCHMIDT, P. C. *Phytopharmaceutical Technology*. Boca Raton: CRC, 1989.

- NAKAI, Y.; FURUOKA, E.; NAKAJIMA, S.; HASEGAWA, J. Crystallinity and Physical Characteristics of Microcrystalline Cellulose. *Chem. Pharm. Bull.*, v. 25, n.1, p.96-101, 1977.
- PARVEZ, R.; BOLTON, S. Evaluation of a new Fine Particulate Cellulose as a Direct Compression Tablet Aid. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.11, p.565-583, 1985.
- PETROVICK, P.R.; JACOB, M.; GAUDY, D.; BASSANI, V.L.; GUTERRES, S.S. Influence of Adjuvants on the in vitro Dissolution of Hydrochlorthiazide from Hard Gelatine Capsules. *Int. J. Pharm.*, v. 76, p. 49-53, 1991.
- PETROVICK, P.R.; LIMA NETO, S. A. Determinação das características de intumescimento de adjuvantes. *Cad. Farm.*, v.7 (Supl.), p. L.58-L.60, 1991.
- PETROVICK, P.R.; LIMA NETO, S.A.; JECKEL, L.C. Swelling of Adjuvants: Methodological Influences. In: 1993 AAPS ANNUAL MEETING, 1993, Orlando. *Pharm. Res.* v.10, n.10, p. S-35, 1993.
- ROBLOT-TREUPEL, L.; PUISIEUX, F. Distribution of Magnesium Stearate on the Surface of Lubricated Particles. *Int. J. Pharm.*, v.31, p. 131-136, 1986.
- SANGALLI, M.E.; GIUNCHEDI, P.; COLOMBO, P.; CONTE, U.; GAZZANIGA, A.; LAMANNA, A. Cross-linked Sodium Carboxymethylcellulose as a Carrier for Dissolution Rate improvement of Drugs. *Boll. Chim. Farm.*, v. 128, n. 7-8, p.242-247, 1989.
- SCHEPKY, G.; FISCHER, M. Effect of Production-related Variations in Hardnes and Moisture Content on the Sorption Characteristics of Tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.39, n.2, p.53-60, 1993.
- SILVEIRA, A.M. *Desenvolvimento de gel de absorção cutânea contendo estradiol*. Porto Alegre : Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1994. Dissertação de Mestrado.
- SUCKER, H.; FUCHS, P.; SPEISER, P. (Hrsg.) *Pharmazeutische Technologie*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, 1991.
- VOGEL, P. J. *Charakterisierung des Verformungsverhalten von Tablettierhilfsstoffen mit einer Hochleistungs-Rundlaufablettenpresse unter praxisnahen Bedingungen*. Tübingen : Eberhard-Karls-Universität, 1992. Tese (Doutorado em Ciências Naturais)
- VOIGT, R. *Pharmazeutische Technologie*. 7. überarb. Aufl. Berlin: Ulstein Mosby, 1993.
- WAN, L.S.C.; PRASAD, K.P.P. Effect of Microcrystalline Cellulose and Cross-linked Sodium Carboxymethylcellulose on the Properties of Tablets with Methylcellulose as a Binder. *Int. J. Pharm.*, v. 41, p.159-167, 1988.

-Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick  
Faculdade de Farmácia da UFRGS.  
Av Ipiranga 2752,  
90610-000 Porto Alegre RS

**Recebido em 12.09.94**

**Aceito em: 18.11.94**