



## Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos Matriciais Hidrofílicos Contendo Elevada Carga de Fármaco Muito Solúvel Via Delineamento Estatístico Experimental

Rafael S. ORTIZ \*<sup>1</sup>, Rafael LINDEN <sup>2</sup>, George GONZÁLEZ-ORTEGA <sup>3</sup> & Pedro R. PETROVICK <sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Setor Técnico-Científico, Superintendência do Departamento de Polícia Federal no Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, n° 1365, Bairro Azenha, CEP 90160092, Porto Alegre/RS, Brasil.*

<sup>2</sup> *Instituto de Ciências da Saúde, Centro Universitário Feevale, Campus II, RS-239, n° 2755, CEP 93352-000, Novo Hamburgo/RS, Brasil.*

<sup>3</sup> *Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, n° 2752, Bairro Santana, CEP 90610-000, Porto Alegre/RS, Brasil.*

**RESUMO.** O objetivo deste estudo foi desenvolver comprimidos matriciais contendo elevada carga de fármaco muito solúvel (isoniazida – INH) utilizando hidróxi-propilmetilcelulose (HPMC K4M) como agente formador de matriz hidrofílica e estearato de magnésio (ESTMAG) como hidrofobizante. Os comprimidos foram obtidos via compressão direta de misturas físicas constituídas por INH, HPMC K4M, ESTMAG, Aerosil® 200 e Avicel® PH 102. Foi empregada metodologia de Desenho Composto Central (DCC) em função dos fatores de variação HPMC (20 a 40%) e ESTMAG (0,5 a 2,0%). Os comprimidos foram submetidos ao ensaio de dissolução (método USP I) sendo consideradas como variáveis de saída a massa percentual de INH liberada nos tempos 1, 4, 8 e 12 h, além da variabilidade dos dados de dissolução. A Análise de Superfícies de Resposta (ASR) mostrou inequivocamente um prolongamento na liberação do fármaco, determinado essencialmente pelos níveis de HPMC K4M. Os modelos de regressão foram validados e a partir de destes selecionaram-se os valores ótimos (HPMC 30,72% e ESTMAG 1,45%) que apresentaram perfil de dissolução em conformidade com o modelo teórico.

**SUMMARY.** “Development and Validation of Hydrophilic Matrix Tablets containing a High Load of Very Soluble Drug by Experimental Statistic Delineation”. The objective of this study was to develop matrix tablets containing high load of very soluble drug (isoniazid – INH) using hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M) as former agent of hydrophilic matrix and magnesium stearate (ESTMAG) as hydrofobizant. The tablets was obtained way direct compression of physical mixtures consisting by INH, HPMC K4M, ESTMAG, Aerosil® 200 e Avicel® PH 102. Central Composite Design (CCD) in function of the factor of variation HPMC K4M (20 to 40%) and ESTMAG (0.5 to 2.0%) was used. The tablets was submitted to the dissolution’s test (method USP I) being monitored the percentile mass of set free INH in times 1, 4, 8 and 12 h, beyond the variability of the dissolution data. The response surfaces show unequivocally a prolongation in the drug release, essentially for the levels of HPMC K4M. The regression models was validated and carry to the values taken excellent – HPMC 30.72% e ESTMAG 1.45% - that presented dissolution’s profile in compliance with theoretical model.

**PALAVRAS CHAVE:** Análise de superfície de respostas (ASR), Comprimidos matriciais, Desenho composto central, Hidróxi-propilmetilcelulose (HPMC), Liberação controlada, Liberação modificada.

**KEY WORDS:** Central composite design, Controlled release, Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Matrix tablets, Modified release, Response surface analysis.

\* Autor a quem correspondência deve ser enviada. *Email:* rafaelortiz.rso@dpf.gov.br