

ANÁLISE DA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS DE CARBAMAZEPINA
ANALYSIS OF TABLET SPLITTING OF CARBAMAZEPINE

Jonathan da Silva Xavier

Faculdade Mauricio de Nassau (FMN)

Dr. Emiliano Ricardo Vasconcelos Rios

Faculdade Mauricio de Nassau (FMN)

Dr. Leonardo Freire Vasconcelos

Faculdade Mauricio de Nassau (FMN)

Dra. Joyce Fonteles Ribeiro

Faculdade Mauricio de Nassau (FMN)

Dra. Alyne Mara Rodrigues Carvalho

Faculdade Mauricio de Nassau (FMN)

RESUMO

A partição de comprimidos frequentemente afeta a posologia, principalmente quando se trata de comprimidos de liberação sustentada. O presente estudo objetivou analisar e discutir a partição de comprimidos de carbamazepina realizada com faca de cozinha e com cortador de comprimidos. Foram utilizados para análise, comprimidos de carbamazepina (medicamento genérico) e Tegretol® (medicamento referência) classificados respectivamente com Amostra 1 (Am1) e Amostra 2 (Am2), ambos na concentração de 200mg. Foram realizados os testes de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração nos comprimidos íntegros e provenientes de partição em ambas as amostras. A partição foi realizada por um cortador de comprimidos e por uma faca de cozinha e os resultados obtidos comparados. No teste de peso médio os comprimidos íntegros da Am1 e Am2 apresentaram resultados satisfatórios, já os partidos de ambas as amostras apresentaram resultados insatisfatórios. Para dureza a Am1 estava dentro dos limites, já algumas partes da Am2 seccionados com faca e cortador estão fora do limite. Quando testada a friabilidade na Am1 foram observados resultados satisfatórios, porém a Am2 íntegra e algumas partes foram reprovadas. A desintegração da Am1 íntegra foi acima do tempo estimado, já a Am2 íntegra desintegrou-se em um tempo satisfatório, em ambas as amostras os comprimidos partidos se desintegraram em aproximadamente metade do tempo dos comprimidos íntegros. Diante do exposto observamos que a partição é desaconselhável, sendo a massa alterada, a capacidade de resistência a situações adversas comprometidas e a uniformidade do conteúdo modificada, colocando a terapia medicamentosa em falha.

Descritores: Partição. Comprimidos. Carbamazepina.

ABSTRACT

Splitting tablets often affects the dosage, especially when it refers to sustained-release tablets. The present study aims at analyzing and discussing the splitting of carbamazepine tablets with knives or pill cutter. Carbamazepine (generic drug) and Tegretol® (reference medicine) tablets, classified respectively with Sample 1 (SPL1) and Sample 2 (SPL2), both at the concentration of 200 mg, were used for analysis. The tests of average weight, hardness, friability and disintegration were performed in both the intact tablets and in the split samples. The splitting was done with a pill cutter and with a kitchen knife and the results obtained were compared. In the test of average weight, the intact tablets of SPL1 and SPL2 presented satisfactory results; however, the split pills of both samples presented unsatisfactory results. For hardness, SPL1 was within the limits; on the other hand, some parts of SPL2 divided with knife and pill cutter were out of the limit. Satisfactory results were observed concerning the friability test in SPL1, but SPL2 with intact pills and some pieces were disapproved. The disintegration of the integral SPL1 was over the estimated time; the integral SPL2, however, disintegrated in a satisfactory time, and in both samples the split tablets disintegrated in approximately half the time of the intact tablets. Therefore, we observed that splitting pills is inadvisable, as the mass is altered, the resistance to adverse situations is compromised as well as the uniformity of the content is modified, placing the drug therapy in risk.

Descriptors: Splitting. Tablets. Carbamazepine.

1 INTRODUÇÃO

Um dos antiepilépticos mais amplamente usados, a carbamazepina, é quimicamente relacionada com os fármacos antidepressivos tricíclicos. É indicada para os diversos tipos de epilepsia, exceto em crises de ausência (RANG *et al.*, 2016). Seu mecanismo de ação é através da redução da propagação dos impulsos anormais no cérebro, bloqueando os canais de sódio, inibindo assim a geração de potenciais de ação repetitivos no foco epiléptico e evitando seu alastramento (CLARK *et al.*, 2013). Na fase inicial de tratamento apresenta uma meia-vida longa, cerca de 30 horas. A absorção é quase que completa no trato gastrointestinal, sendo reduzida com o uso crônico, fazendo com que o fármaco seja administrado em 3 ou 4 doses diárias. Possui metabolização hepática, sendo um forte indutor de enzimas hepáticas e apresenta excreção renal em 72% (RANG *et al.*, 2016).

A carbamazepina encontra-se comercialmente disponível na forma farmacêutica de comprimidos brancos, redondos e sulcados nas concentrações de 200mg e 400mg e na forma de suspensão oral a 2%. Mesmo com apresentações disponíveis, algumas prescrições exigem outras doses diferentes das existentes, recorrendo-se a prática da partição. Com a carbamazepina, alguns tipos de fracionamento para comprimidos, como a partição ou divisão, tem sido prática comumente adotada há muitos anos para obtenção da dose prescrita do medicamento. Isso ocorre especialmente nos casos em que o paciente necessita de uma dosagem na qual não há apresentação comercial disponível, quando é necessário obter uma fração do fármaco para casos de tratamento gradativo com aumento ou diminuição da dose e para início de uma terapia com a dose mínima possível capaz de reduzir os efeitos adversos ou ajustar uma resposta individual do paciente (MARRIOT; NATION, 2002).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) relata que a partição de comprimidos pode, e frequentemente afeta a posologia, principalmente quando se trata de comprimidos de liberação modificada ou que se destina se dissolver em uma área específica do organismo. A mesma diz que o corte é um procedimento útil quando a dose correta da droga está exata para o uso do paciente e que o sulco definido no centro do comprimido faz com que sejam mais fáceis de partir (BRASIL, 2017).

Apesar do relato da ANVISA, a literatura mostra que na proposta original os sulcos nos comprimidos foram implantados para proporcionar maior resistência mecânica e posteriormente também passou a ser usado por questões de estética. A ideia de que o sulco habilita a divisão do comprimido não é correta, principalmente em países como o Brasil, Argentina, Paraguai, Venezuela, Bolívia, que não possuem regulamentação específica (ROWLEY, 2016).

Este estudo tem a proposta de analisar e discutir de forma experimental a partição de comprimidos realizada com faca de cozinha e cortador de comprimidos, por meio dos testes físicos de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e através das bases regulamentadoras que regem essa prática. Escolheu-se para realização do estudo a carbamazepina por se tratar de um medicamento que age no sistema nervoso central, sendo bastante utilizado pela população pediátrica e que doses perdidas trazem riscos de crises epilépticas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo com comprimidos de carbamazepina na concentração de 200mg obtidos de diferentes fornecedores, adquiridos pela Faculdade Mauricio de Nassau para fins de pesquisa, sendo que as amostras após serem analisadas com os comprimidos íntegros foram seccionadas em duas partes. As amostras foram identificadas como Amostra 1 (Am1 - Medicamento genérico -Gen, lote: 17010587, fabricação: 02/2017, validade: 01/2019, comprimido íntegro e sulcado) e Amostra 2 (Am2 - Medicamento de referência-Ref, lote: 1646087, fabricação: 12/2016, validade: 11/2018, comprimido íntegro e sulcado).

A partição das amostras foi realizada com o auxílio de uma faca de cozinha (Tramontina®) modelo Polywood 21122195 e um cortador de comprimidos (Inconterm®) modelo CP0001, sempre pelo mesmo manipulador e as metades obtidas foram todas utilizadas para os testes. Os testes realizados nos comprimidos íntegros foram adaptados para comprimidos após partição (BRASIL, 2017).

2.1 DETERMINAÇÃO DE VARIAÇÃO DE PESO MÉDIO DOS COMPRIMIDOS

Um total de 20 comprimidos íntegros da Am1 e Am2 foi avaliado individualmente em uma balança analítica Shimadzu, modelo AY220 (BRASIL, 2017). Em seguida, foram separados dez comprimidos para serem

seccionados com a faca de cozinha e mais dez com o cortador de comprimidos dos vinte comprimidos iniciais da Am1, essas metades foram avaliadas com os mesmos critérios das amostras íntegras, o mesmo procedimento foi repetido para a Am2.

2.2 DETERMINAÇÃO DA DUREZA DOS COMPRIMIDOS

Dez comprimidos íntegros das Am1 e Am2 foram testados em um durômetro Ethik, modelo 298DGP, foram colocados individualmente no aparelho e avaliados com a força necessária para seu rompimento (BRASIL, 2017). Após os testes nos comprimidos íntegros, foram utilizados cinco novos comprimidos da Am1 e partidos com a faca e mais cinco partidos com o cortador, todas as metades foram submetidas individualmente a força do aparelho. O mesmo procedimento de partição e submissão ao aparelho foi realizado com a Am2. Os resultados foram expressos em Newtons.

2.3 DETERMINAÇÃO DA FRIABILIDADE DOS COMPRIMIDOS

Vinte comprimidos íntegros da Am1 e da Am2 foram pesados separadamente e transferidos para o friabilômetro Ethik, modelo 300, por cinco minutos e logo após pesados novamente (BRASIL, 2017). Dez comprimidos da Am1 e Am2 foram seccionados com a faca e em seguida a mesma quantidade das amostras também foi seccionada com o cortador. Foram realizados os mesmos procedimentos das amostras íntegras.

2.4 DETERMINAÇÃO DA DESINTEGRAÇÃO DOS COMPRIMIDOS

Seis comprimidos íntegros da Am1 e seis da Am2 foram transferidos separadamente para o desintegrador Ethik, modelo 301-1 até que os comprimidos se desintegrassem totalmente (BRASIL, 2017). Seis comprimidos da Am1 e seis da Am2 foram seccionados com a faca e posteriormente, a mesma quantidade de cada amostra, foi seccionada com o cortador, na sequência foram separadas as partes do lado direito e do lado esquerdo e submetidas ao mesmo procedimento das amostras íntegras.

3 RESULTADOS

A tabela 1 apresenta os valores de peso médio (mg), desvio padrão (mg) e coeficiente de variação (%), obtidos para a Am1 e Am2 íntegra, partida com cortador de comprimidos e com faca de cozinha.

Na Am1, pode-se visualizar que os comprimidos íntegros apresentam uma média, desvio padrão e o coeficiente dentro dos parâmetros estabelecidos na farmacopéia brasileira (BRASIL, 2017), já os comprimidos partidos apresentam variações no desvio padrão que vão de 14,920 mg até 28,364 mg, quando analisados no coeficiente de variação são traduzidos a porcentagem de variação que vai de 8,81% até 16,40%. Em relação a Am2, pode-se verificar que os comprimidos íntegros apresentam uma média, desvio padrão e o coeficiente dentro dos parâmetros estabelecidos na farmacopéia brasileira (ANVISA, 2017), já os comprimidos partidos apresentam variações de 15,480 mg até 23,464 mg, quando analisados no coeficiente de variação são traduzidos a porcentagem de variação que vai de 12,01% até 17,18%.

Tabela 1 – Resultados das variações de peso médio dos comprimidos inteiros e das metades do lado esquerdo e direito da Am1 e Am2

Amostra	Comprim. íntegros	Comprim. partidos	Comprim. partidos	Comprim. partidos	Comprim. partidos
	Inteiros	Por cortador/ lado esquerdo	Por cortador/ lado direito	Por faca/ lado esquerdo	Por faca/ lado direito
	Peso médio (mg) / %	Peso médio (mg) / %	Peso médio (mg) / %	Peso médio (mg) / %	Peso médio (mg) / %
Am1					
1	352,1 / 100	199,6 / 56,68	151,0 / 42,88	-----	-----
2	350,2 / 100	179,0 / 51,11	158,8 / 45,34	-----	-----
3	352,1 / 100	168,0 / 47,71	155,7 / 44,22	-----	-----
4	356,1 / 100	169,3 / 47,54	183,6 / 51,55	-----	-----
5	354,2 / 100	175,7 / 49,60	175,3 / 49,49	-----	-----

6	350,0 / 100	176,9 / 50,54	173,1 / 49,45	-----	-----
7	352,0 / 100	156,1 / 44,34	190,8 / 54,20	-----	-----
8	360,1 / 100	194,1 / 53,90	169,5 / 47,07	-----	-----
9	350,1 / 100	208,0 / 59,41	145,5 / 41,55	-----	-----
10	351,6 / 100	163,4 / 46,47	187,0 / 53,18	-----	-----
11	352,0 / 100	-----	-----	164,6 / 46,76	185,0 / 52,55
12	355,9 / 100	-----	-----	185,9 / 52,23	154,2 / 43,32
13	354,4 / 100	-----	-----	196,0 / 55,30	143,2 / 40,40
14	359,8 / 100	-----	-----	157,5 / 43,77	169,9 / 47,22
15	351,3 / 100	-----	-----	205,4 / 58,46	145,0 / 41,27
16	356,7 / 100	-----	-----	182,8 / 51,24	160,8 / 45,07
17	354,0 / 100	-----	-----	122,4 / 34,57	194,5 / 54,94
18	361,0 / 100	-----	-----	124,6 / 34,51	229,1 / 63,46
19	349,3 / 100	-----	-----	192,0 / 54,96	150,5 / 43,08
20	356,6 / 100	-----	-----	197,7 / 55,44	155,5 / 43,60
-7,5%	327,435	165,58	156,36	159,91	156,12
Média	353,975	179,01	169,03	172,87	168,77
+7,5%	380,515	192,43	181,70	185,83	181,42
Desvio padrão	3,450	15,784	14,920	28,364	25,63
Coefic. de variação	0,97%	8,81%	8,82%	16,40%	15,18%

Am2					
1	296,6 /100	121,5 / 40,96	170,2 / 57,38	-----	-----
2	292,6 /100	119,7 / 40,90	129,7 / 44,32	-----	-----
3	295,5 /100	165,5 / 56,00	129,2 / 43,72	-----	-----
4	299,7 /100	140,8 / 46,98	152,9 / 51,01	-----	-----
5	298,5 /100	151,6 / 50,78	145,5 / 48,74	-----	-----
6	296,8 /100	140,7 / 47,40	154,4 / 52,35	-----	-----
7	298,2 /100	164,8 / 55,26	112,3 / 37,65	-----	-----
8	290,8 /100	146,5 / 50,37	144,0 / 49,51	-----	-----
9	293,4 /100	158,9 / 54,15	134,0 / 45,67	-----	-----
10	297,6 /100	177,5 / 58,97	119,4 / 40,12	-----	-----
11	299,2 /100	-----	-----	160,5 / 53,64	137,2 / 45,85
12	299,1 /100	-----	-----	115,8 / 38,71	145,1 / 48,51
13	294,2 /100	-----	-----	148,8 / 50,57	131,5 / 44,69
14	298,5 /100	-----	-----	141,9 / 47,53	149,6 / 50,11
15	295,4 /100	-----	-----	146,6 / 49,62	148,0 / 50,10
16	295,5 /100	-----	-----	148,0 / 50,08	134,5 / 45,51
17	298,9 /100	-----	-----	158,4 / 52,99	139,9 / 46,80
18	296,5 /100	-----	-----	153,1 / 51,63	143,4 / 48,36
19	297,6 /100	-----	-----	90,3 / 30,34	179,1 / 60,18
20	297,6 /100	-----	-----	101,9 / 34,24	175,6 / 59,00
-7,5%	274,37	137,6	128,73	126,3	137,27
Média	296,61	148,75	139,16	136,53	148,39
+7,5%	318,85	159,9	149,59	146,76	159,51
Desvio padrão	2,347	17,875	16,659	23,464	15,480
Coefic. de variação	0,79%	12,01%	11,97%	17,18%	10,43%

Fonte: Da pesquisa.

A análise da dureza das Am1e Am2 íntegra e das metades resultantes de sua partição, foram expressas em Newtons e apresentadas na tabela 2. Para a Am1, foi verificado nesta tabela que os comprimidos íntegros para esse teste se mantiveram acima dos 30 N, dentro dos padrões estabelecidos pela farmacopéia brasileira, mas uma parte do lado direito seccionada pelo cortador e outra parte do lado esquerdo seccionada pela faca, sendo respectivamente 27,0 N e 21,5 N os resultados, apresentam valores inadequados para a dureza de um comprimido. Já a Am2 foi observado que os comprimidos íntegros para esse teste se mantiveram dentro dos padrões estabelecidos pela farmacopeia brasileira (BRASIL, 2017), mas os comprimidos partidos apresentaram oito partes que estão fora dos limites de dureza necessário para um comprimido.

Tabela 2 – Resultado da análise da dureza da Am1 e Am2 íntegra e partida

Amostra	Comprim. íntegros	Comprim. partidos	Comprim. partidos	Comprimi. partidos	Comprim. partidos
	Inteiros	Por cortador/ lado esquerdo	Por cortador/ lado direito	Por faca/ lado esquerdo	Por faca/ lado direito
	Dureza (Newtons)	Dureza (Newtons)	Dureza (Newtons)	Dureza (Newtons)	Dureza (Newtons)
Am1					
1	142,0	86,0	54,5	59,0	75,5
2	158,0	62,5	78,0	21,5	70,0
3	158,0	33,5	70,5	86,0	111,0
4	155,0	66,5	27,0	95,5	96,0
5	181,5	52,5	42,0	49,0	99,5
6	164,0	-----	-----	-----	-----
7	166,5	-----	-----	-----	-----
8	151,5	-----	-----	-----	-----
9	176,5	-----	-----	-----	-----
10	169,5	-----	-----	-----	-----
Média	162,25	60,2	54,4	62,2	90,4
Desvio padrão	11,839	17,220	18,551	26,519	15,340
Coefic. de variação	6,92%	28,6%	34,1%	42,6%	16,9%
Am2					
1	92,0	47,5	20,5	9,5	53,5
2	91,0	24,5	7,5	40,0	54,5
3	73,0	42,5	7,5	21,5	40,0
4	84,0	31,0	31,0	47,0	21,5
5	89,0	32,0	49,0	11,5	40,5
6	86,0	-----	-----	-----	-----
7	81,5	-----	-----	-----	-----
8	91,0	-----	-----	-----	-----
9	89,0	-----	-----	-----	-----
10	95,0	-----	-----	-----	-----
Média	87,15	35,5	23,1	25,9	42
Desvio padrão	6,041	8,324	15,663	15,097	11,958
Coefic. de variação	6,93%	23,4%	67,8%	58,2%	28,4%

Fonte: Da pesquisa.

A comparação das massas das amostras 1 e 2 (Am1 e Am2) íntegra e partida, antes e depois de serem submetidas ao friabilômetro, foram expressas na tabela 3. Na Am1, em todas as partes submetidas ao teste, nenhuma esteve fora dos padrões estabelecidos na farmacopeia brasileira (BRASIL, 2017). Já na Am2, os comprimidos íntegros, as partes do lado esquerdo seccionados pelo cortador e as partes do lado direito seccionados pela faca apresentaram-se fora das especificações, resultando em diferenças de variação de 1,81% a 3,16% (BRASIL, 2017).

Tabela 3 – Análise das massas das Am1 e Am2 antes e depois de serem submetidos ao friabilômetro

Amostra	Comprim. íntegros	Comprim. partidos	Comprim. partidos	Comprim. partidos	Comprim. partidos
	Inteiros	Por cortador/ lado esquerdo	Por cortador/ lado direito	Por faca/ lado esquerdo	Por faca/ lado direito
	Friabilidade (mg) / %	Friabilidade (mg) / %	Friabilidade (mg) / %	Friabilidade (mg) / %	Friabilidade (mg) / %
Am1					
Antes	700,37/ 100	180,50/ 100	164,28/ 100	180,95/ 100	166,80/ 100
Depois	700,00/ 99,94	180,25/ 99,86	163,92/ 99,78	180,76/ 99,89	166,25/ 99,67
Diferença	0,37/ 0,06	0,25/ 0,14	0,36/ 0,22	0,19/ 0,11	0,55/ 0,33
Am2					
Antes	594,87/ 100	140,51/ 100	145,33/ 100	137,73/ 100	149,52/ 100
Depois	584,15/ 98,19	136,08/ 96,84	144,60/ 99,49	136,51/ 99,11	146,67/ 98,09
Diferença	10,72/ 1,81	4,43/ 3,16	0,73/ 0,51	1,22/ 0,89	2,85/ 1,91

Fonte: Da pesquisa.

Os tempos de desintegração entre os comprimidos íntegros e parte do lado direito e esquerdo das Am1 e Am2 estão apresentados na tabela 4. Foi verificado que os comprimidos partidos apresentados nesta tabela levaram cerca de metade do tempo que o comprimido íntegro levou para se desintegrar. Foi observado que os comprimidos partidos nesta tabela levaram cerca da metade do tempo que o comprimido íntegro levou para se desintegrar.

Tabela 4 – Tempo de desintegração das Am1 e Am2 íntegra e após a partição

Amostra	Comprim. íntegros	Comprim. partidos	Comprim. partidos	Comprim. partidos	Comprim. partidos
	Inteiros	Por cortador/ lado esquerdo	Por cortador/ lado direito	Por faca/ lado esquerdo	Por faca/ lado direito
	Desintegração (tempo/min)	Desintegração (tempo/min)	Desintegração (tempo/min)	Desintegração (tempo/min)	Desintegração (tempo/min)
Am1	06:30	03:20	03:02	03:40	03:10
Am2	00:50	00:25	00:20	00:23	00:17

Fonte: Da pesquisa.

4 DISCUSSÃO

Ainda não há um consenso sobre a partição de comprimidos no campo da saúde, mesmo assim a prática é bem difundida, principalmente em tratamentos envolvendo crianças e idosos, com a finalidade no ajuste das doses, diminuir os custos do tratamento ou facilitar a ingestão do medicamento. Os riscos dessa prática estão ligados diretamente a imprecisão na dosagem das frações e nos problemas de estabilidade e armazenamento das frações dos comprimidos (COOK *et al.*, 2004; TEIXEIRA *et al.*, 2016).

Problemas com quebra de comprimidos não são somente uma questão de conveniência. A ocorrência desses problemas com a partição aumentará a complexidade do tratamento, aumentando o risco de não adesão, erros de medicação e reações adversas aos medicamentos (NOTENBOOM *et al.*, 2016).

Diferente do que se aparenta, os sulcos presentes em alguns comprimidos foi uma solução encontrada pelas indústrias para aumentar sua resistência mecânica e posteriormente por razões estéticas (ROWLEY, 2016).

Vários são os laboratórios no Brasil que fabricam comprimidos com sulco sem fornecer qualquer garantia sobre sua partição, muitos desaconselham a prática e relatam que a presença dele se dá por configurações nas máquinas e que os estudos de estabilidade somente são realizados em comprimidos íntegros (TEIXEIRA, 2015).

Os critérios de aceitação em compêndios oficiais preconizam que para comprimidos cujo valor declarado de peso esteja compreendido entre 80 e 250 mg, o limite de variação permitido é de +/- 7,5%, podendo-se tolerar não mais de 2 unidades fora dos limites em relação ao peso médio, e nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens limite (BRASIL, 2017).

Os resultados de peso médio que foram apresentados na tabela 1 apontam que todos os comprimidos íntegros atendem às especificações. Dentre os comprimidos da Am1 partidos com o cortador, não se obtiveram resultados satisfatórios em nenhuma das partes, tendo excedido +/- 7,5% e em algumas partes é ultrapassado o dobro do limite que é +/- 15%. Os resultados para os comprimidos partidos com a faca na Am1 também não se apresentaram dentro dos limites, em algumas partes ultrapassam o dobro do limite de +/-15%. Diante dos resultados, nenhuma das partições apresentou resultados aceitáveis para peso médio.

Um estudo realizado em 2013 com besilato de anlodipino 10 mg tinha a pretensão de comparar os indicadores de uniformidade de conteúdo e peso médio em comprimidos íntegros, partidos com faca e cortador de comprimidos, neste estudo foram verificados resultados em desconformidade em ambos os testes e cortes, sendo o cortador o que apresentou mais perdas de massa em relação a faca (SILVA *et al.*, 2013).

Em comprimidos íntegros a biodisponibilidade da carbamazepina ao ser administrada por via oral é de 80%, tendo a concentração do fármaco expressa pelo fabricante já modificada até que se atinja a circulação sistêmica, mas com valores conhecidos, já nos comprimidos partidos observa-se uma variação grande na sua massa, que quando relacionados à sua biodisponibilidade vem a ter maiores perdas na concentração do que os íntegros (WINTER, 2012).

A estabilidade física dos comprimidos é expressa pela dureza, sendo a resistência aceitável para os comprimidos analisados a média mínima de 30 Newtons (ANVISA, 2017).

Os resultados da dureza foram expressos na tabela 2. Foram observados que os comprimidos íntegros da Am1 e Am2 atendem as especificações da farmacopeia brasileira (BRASIL, 2017). Os comprimidos partidos da Am1, todas as partes apresentaram uma média satisfatória, já nos comprimidos partidos da Am2 foi verificado que as partes seccionadas pelo cortador e pela faca apresentaram uma média fora das especificações, sendo insatisfatória para dureza dos comprimidos. Apesar da maioria das partes estarem dentro dos limites, é observado que a resistência a ruptura e ao esmagamento é diminuída em aproximadamente 50% a 60% em relação aos comprimidos íntegros.

Após a partição sua resistência a fatores externos ficará comprometida, pois seus sedimentos estarão expostos, não estarão compactados igualmente a um comprimido íntegro, podendo ser esmagado ou corrompido com maior facilidade (ROWLEY, 2016).

A resistência ao rolamento e a queda são traduzidas pela friabilidade, sendo estabelecida pela literatura oficial a diferença de peso máximo de 1,5% entre o peso inicial e o peso final obtido após a realização do teste (ANVISA, 2017).

Apresentada a friabilidade na tabela 3, foi verificado que a Am1 obteve resultados satisfatórios para os comprimidos íntegros e partidos. Na Am2 os comprimidos íntegros apresentaram resultados insatisfatórios, estando com a diferença de peso acima de 1,5%, as partes do lado esquerdo seccionados com o cortador e as do lado direito seccionados com a faca também apresentam resultados acima dos limites. Apesar dos resultados dentro dos limites entre alguns comprimidos partidos pode-se verificar uma diferença considerável de massa entre as partes do lado esquerdo com o lado direito em ambos os cortes.

Em um trabalho realizado em uma faculdade de Farmácia em São Paulo, foi realizada a avaliação da prática de partição de comprimidos de furosemida através da determinação da uniformidade de conteúdo nos comprimidos íntegros e nas metades provenientes da partição. Os resultados mostraram que o teor do fármaco é significativamente alterado e a uniformidade das doses individuais apresenta irregularidade, comprometendo os níveis plasmáticos (FERREIRA *et al.*, 2011).

Quando íntegros, a friabilidade mostra que a carbamazepina pode apresentar divergências, seja por problemas na fabricação, pelo transporte ou armazenamento incorreto, já quando se propõe à partição a preocupação ainda aumenta pela circunstância de que não há como garantir que um comprimido partido em dois originará fragmentos com exatamente metade da dose original (HILL *et al.*, 2009; TEIXEIRA *et al.*, 2016).

A biodisponibilidade da forma farmacêutica está relacionada com o seu tempo de desintegração. A carbamazepina para este teste deve apresentar uma desintegração em no máximo cinco minutos (ANVISA, 2017).

Foram observados, na tabela 4, que os comprimidos íntegros da Am1 obtiveram desintegração após o tempo especificado, e os partidos se mantiveram dentro do limite. Os comprimidos íntegros e partidos da Am2 se mantiveram dentro das especificações estabelecidas. É importante verificar a rapidez com que os comprimidos partidos da Am2 se desintegram, mesmo estando dentro dos critérios de aceitação.

Com os tempos de desintegração para comprimidos íntegros de carbamazepina conhecidos na literatura, é possível inferir que sua absorção atinge um pico plasmático entre quatro e oito horas após a

ingestão oral, já nos comprimidos partidos foi possível que o tempo de desintegração deles é praticamente metade quando relacionado com os íntegros, sendo que estes comprimidos partidos irão atingir o pico plasmático antes, o que torna a posologia de um comprimido partido diferente de um íntegro (ANVISA, 2017; NAVARRO, 2009).

Muitos pacientes olham o sulco do comprimido como um guia, que foi projetado para facilitar a sua divisão, seja duas ou mais partes, levando um comprimido de uma concentração maior para uma concentração menor (QUINZLER et al., 2006). Estudo realizado com comprimidos de furosemida e espironolactona mostraram uma significativa alteração na massa e uniformidade de conteúdo dos ativos nas formas fracionadas (PINHEIRO et al., 2006).

Notenboom e colaboradores (2016) desenvolveram um estudo que relaciona a capacidade de partir comprimidos sulcados com a mão por pacientes de diferentes idades e os resultados mostraram que pacientes idosos tiveram maior dificuldade em realizar a prática e fizeram cortes mais imprecisos, podendo tornar a terapia excessivamente complicada. A destreza, força e capacidade visual são fatores importantes a serem considerados para a realização de tal prática.

Para Teixeira e colaboradores (2016), a iniciativa dos laboratórios em deixar a decisão a respeito do tema nas mãos dos prescritores é arriscada, pela falta de informação técnica a respeito da prática, sendo agravado ainda pelo desconhecimento da composição e dos processos de produção envolvidos na fabricação do medicamento, o que torna a decisão totalmente aleatória, trazendo riscos de saúde a população.

A Food and Drug Administration (FDA) é a única agência sanitária a apresentar normas a respeito do tema, fornecendo instruções para orientar a partição e estabelece normas de controle de qualidade na fabricação dos comprimidos para que eles possam ser submetidos à partição. Enquanto não forem desenvolvidas ou aprimoradas as normas sanitárias, é necessária cautela por parte dos profissionais de saúde (RIET NALES et al., 2014).

Uma alternativa para tal problemática é a manipulação de cápsulas contendo a dose individualizada do fármaco, pois o mesmo permaneceria mantido na sua embalagem original e armazenado em condições apropriadas o que evitaria a degradação do ativo. E no nosso estado isso é possível graças ao grande número de farmácias magistrais existentes.

A partição de comprimidos consiste em um procedimento simples e é realizada visando trazer vantagens como a comodidade e no aspecto econômico, porém pode esconder riscos como a possibilidade de degradação do fármaco quando ele é retirado da embalagem e sua outra parte, resultado da partição, fica exposta fora da embalagem original sob a exposição de luz, calor e umidade. Outros problemas como perda de massa com a imprecisão do corte e a dificuldade de pacientes idosos em realizar essa prática, podem levar a variação da dose, sabendo que o princípio ativo não é distribuído igualmente em todo o corpo do comprimido.

5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados, nota-se que o procedimento de partição de comprimidos é desaconselhável, sendo a massa do comprimido alterada e a capacidade de resistência a situações adversas está comprometida, essa alteração de dose pode comprometer a efetividade do tratamento ou o controle da doença.

Visto que a prática não é regulamentada no Brasil, não se deve fazer prescrições com esse procedimento de partição, a qual uma alternativa mais apropriada é a manipulação de doses individualizadas em casos de não existência da concentração farmacêutica pretendida, trazendo maior segurança e menos chances de erro ao tratamento.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília: Fiocruz, 2010. 545 p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1%2020110216.pdf. Acesso em: 12 mar. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Partição de Comprimido**. Disponível em: <http://tinyurl.com/y7cnq9tl>. Acesso em: 03 mar. 2017.

- CLARK, M. A. *et al.* **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 612 p.
- COOK, T. J. *et al.* Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprine 10 mg tablets. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 44, n. 5, p. 583-6, 2004.
- FERREIRA, A. A. A. *et al.* Avaliação do efeito da partição de comprimidos de furosemida sobre a uniformidade da dose. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, p. 47-53, 2011.
- HILL, S. W. *et al.* Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 15, n. 3, p. 253-61, 2009.
- MARRIOTT, J. L.; NATION, R. L. **Splitting tablets**: Australian Prescriber, 2002. Disponível em: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/splitting-tablets-6>. Acesso em: 12 mar. 2017.
- NAVARRO, R. P. Tablet splitting: much ado about nothing? **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 15, n. 3, p. 272-4, 2009.
- NOTENBOOM, K. *et al.* Relationship between age and the Ability to Break Scored Tablets. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, n. 2, p. 22-31, 2016.
- PINHEIRO, A. V. *et al.* Cápsulas magistrais: uma alternativa viável para a partição de comprimidos de liberação imediata de 40 mg de furosemida e de 25 mg de espironolactona comercialmente disponíveis no mercado nacional. **Revista da Anfarmag**, v. 65, n. 5, p. 3-5, 2006.
- QUINZLER, R. *et al.* The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, n. 12, p. 1065-1073, 2006.
- RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 29.
- RIET-NALES, D. A. V. *et al.* The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: Breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 466, n. 1-2, p. 44-51, 2014.
- ROWLEY, F. A. **Minimize Bisect Risk**: Pharmaceutical Manufacturing. 2016. Disponível em: <http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2006/188/>. Acesso em: 10 mar. 2017.
- SILVA, J. R. *et al.* Estudo Sobre Partição de Comprimidos de Besilato de Anlodipino. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 17, n. 5, p. 75-87, 2013.
- TEIXEIRA, M.T. *et al.* Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos. **Revista Panamericana Salud Publica**, v. 39, n. 6, p. 372-377, 2016.
- TEIXEIRA, M. T. **Avaliação da influência de múltiplos fatores envolvidos na partição de comprimidos**. 2015. 72 f. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, 2015.
- WINTER, M. E. **Farmacocinética Clínica Básica**. São Paulo: Pharmabooks, 2012. 522p.

SOBRE OS AUTORES

Jonathan da Silva Xavier

Graduado em Farmácia pela Faculdade Maurício de Nassau, FMN, Brasil.
Contato: jonathansxavier@hotmail.com

Emiliano Ricardo Vasconcelos Rios

Farmacêutico. Mestre e Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil. Possui Pós-Doutoral na área de farmacologia do processo convulsivo realizado na Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.

Contato: emilianovasconcelos@yahoo.com.br

Leonardo Freire Vasconcelos

Fisioterapeuta. Especialista em Fisioterapia Neurofuncional no Adulto e na Criança e Fisioterapia em Traumatologia e Ortopedia com ênfase em Terapia Manual (Estácio-Fic). Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.

Contato: lfreire1985@gmail.com

Joyce Fonteles Ribeiro

Graduada em Ciências Biológicas. Mestre e Doutora em Microbiologia Médica pela Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.

Contato: joycebio@hotmail.com

Alyne Mara Rodrigues Carvalho

Farmacêutica. Mestre e Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.

Contato: alynemara@gmail.com