

Avaliação do impacto da divisibilidade no peso médio e na uniformidade de dose unitária em comprimidos contendo 25 mg de espironolactona

Evaluation of the impact of divisibility in the mean weight and uniformity of dose unit in tablets containing 25 mg of spironolactone

Denilton Silva Costa¹ & Janaina Cecília Oliveira Villanova^{2*}

¹*Universidade Nove de Julho - UNINOVE, Departamento de Saúde, Farmácia, Barra Funda - São Paulo – SP - Brasil*

^{2*}*Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, Departamento de Farmácia e Nutrição, CCA. Avenida Alto Universitário, sem número, Guararema, CEP: 29.500-000 - Alegre - ES - Brasil. Telefone: (28)3552-8684. E-mail: pharmacotecnica@yahoo.com.br*

RESUMO

Dividir comprimidos é uma prática aceita na farmacoterapia clínica para que o paciente ingira toda a dose prescrita. No presente trabalho o processo de divisibilidade de comprimidos utilizando um cortador foi estudado, na tentativa de avaliar a influência da quebra nos resultados dos ensaios de controle de qualidade realizados nas metades, nomeadamente, no peso médio e uniformidade de dose. Comprimidos contendo 25 mg de espironolactona foram adquiridos do mercado e submetidos, íntegros, aos ensaios de peso médio, dureza, friabilidade, teor e uniformidade de dose, conforme requerimentos farmacopeicos. Em seguida os comprimidos foram partidos com o auxílio do cortador e as metades foram submetidas aos testes de peso médio e uniformidade de dose. Os resultados obtidos sugerem que a prática de divisão leva à inexatidão de doses e não deve ser incentivada. Informações acerca da indivisibilidade são especialmente importantes nas bulas de comprimidos de liberação modificada, de comprimidos sem sulcos e para as unidades posológicas que contém fármacos com baixo índice terapêutico.

Palavras-chave: comprimidos, divisibilidade, espironolactona, controle de qualidade.

ABSTRACT

Tablet splitting has been an accepted practice for many years as a means of obtaining the prescribed dose of medication. In this work we studied the tablets breakability using a tablet-splitter to evaluate the control quality results namely mean weight and uniformity of dose. Tablets containing 25 mg of spironolactone were purchased and analyzed according to pharmacopeial criteria. Intact dosage forms were tested for mean weight, hardness, friability, assay and uniformity of dose unity. Subsequently, the tablets were subdivided and the halves obtained were also tested for mean weight and uniformity of dose unity. The results suggest that the practice of division leads to inaccuracy of doses and should not be encouraged. Recommendations in the labels about the indivisibility are especially important for tablets with modified release, for unscored tablets and for the medications that contain drugs with narrow therapeutic range.

Keywords: tablet, spironolactone, tablet divisibility, quality control.

INTRODUÇÃO

Comprimidos podem ser definidos como preparações sólidas de dose única, destinados, primariamente, à administração oral e bucal, podendo ser deglutidos, mastigados, dissolvidos na boca ou previamente dispersos em água, sendo conseguida ação local ou sistêmica. São as formas farmacêuticas de escolha por pacientes e prescritores devido à facilidade de administração, baixo custo de produção e embalagem e, boa estabilidade física e química. Podem apresentar diferentes formatos, tamanhos e cores. Ainda, podem conter revestimento funcional ou não funcional e apresentarem liberação imediata ou modificada. Comprimidos devem atender aos requisitos de qualidade descritos nas Farmacopeias oficiais: peso médio, teor de fármaco, uniformidade de conteúdo, desintegração, dissolução, dureza e friabilidade (Gennaro, 2005; Aulton, 2005; Swarbrick, 2007; Farmacopeia Brasileira, 2010; Allen, Popovich & Ansel, 2013).

Na terapêutica, a prática de partir comprimidos em suas metades ou quartas-partes, é comum. Apesar da definição consagrada da literatura, que caracteriza o comprimido como uma unidade posológica de dose exata, os comprimidos marcados com sulcos são frequentemente partidos para ajustes de doses ou facilidade de deglutição (Allen, Popovich & Ansel, 2013). A divisão é justificada quando: (i) não existe apresentação comercial da dose requerida; (ii) é necessário ajuste gradual da dose; (iii) o paciente tem dificuldade de engolir toda a unidade posológica; e, (iv) é preciso reduzir os custos do tratamento, para atender às necessidades sociais e econômicas dos pacientes, pois, pode representar uma economia de 50% no valor mensal dos custos de certos tratamentos. Por esta razão, é comum a divisão de comprimidos contendo fármacos antidepressivos, anti-hipertensivos e antilipidêmicos, entre outros (Cohen & Cohen, 2000; Gee *et al.*, 2002; Marriot & Nation, 2002; Van Santen *et al.*, 2002; Rodenhuis, Smet & Barends, 2004; Spiegeleer *et al.*, 2004; Hamer *et al.*, 2006; Choe *et al.*, 2007; Dormuth *et al.*, 2008; Habib *et al.*, 2014).

A divisão dos comprimidos em metades ou quartas-partes é um procedimento que pode ser realizado pelo próprio paciente em casa, empregando métodos casuísticos, podendo ser efetuado com as mãos e dedos ou, com auxílio de cortadores de comprimidos e facas de uso doméstico (Costa, Ferreira & Lobo, 1998).

Não há consenso na literatura consultada a respeito do efeito da divisão dos comprimidos sobre a qualidade e consequente eficácia dos mesmos. Apesar das vantagens suscitadas, anteriormente, muitos problemas são apontados, entre os quais merecem destaque: dificuldade de quebra, inexistência de método apropriado para a realização do procedimento de divisão, fragmentação da unidade posológica causando inequivalência entre as partes e, conseqüentemente,

de dose, durante a divisão. A falta de informação nas bulas a respeito da possibilidade de divisão do medicamento, a ausência de instruções adequadas do prescritor sobre a nova posologia, bem como a inexistência de orientações sobre a forma correta de divisão, são problemas relatados (Peek, Al-Achi & Coomb, 2002; Polli, Kim & Martin, 2003; Parra *et al.*, 2005; Quinzler *et al.*, 2006; Quinzler, Szecsenyi & Haefeli, 2007; Weissman & Dellenbaugh, 2007). Cabe ressaltar que erros de peso e dose, podem levar à administração de quantidades sub-terapêuticas dos fármacos e gerar flutuações na concentração plasmática, o que pode ser clinicamente significativa para princípios ativos com meia-vida plasmática curta e/ou que sejam de baixo índice terapêutico (Van Santen *et al.*, 2002; Vranic & Uzonovic, 2008; Habib *et al.*, 2014).

A facilidade de quebra por pacientes idosos, psiquiátricos e outros, acometidos por doenças diversas, é discutida com frequência. O ato de dividir comprimidos é especialmente desaconselhado para pacientes que apresentam distúrbios de cognição, nos quais a capacidade de raciocínio esteja prejudicada; para aqueles que possuem acuidade visual comprometida; e, em casos onde ocorra a redução da destreza manual, tais como reumatismo, doença de Parkinson e Alzheimer (Marriot & Nation, 2002; Mosena & Merwe, 2009). Barends e colaboradores (2005) desenvolveram um protocolo de teste e estabeleceram especificações para a avaliação da divisibilidade em comprimidos marcados por pacientes com idade acima de 65 anos. Os estudos foram realizados em duas populações, das quais os pacientes com dificuldades motoras foram excluídos. Os voluntários foram orientados a partir uma ou mais unidades com as mãos/dedos, conforme o procedimento que eles utilizariam em casa, sem treinamento prévio. Posteriormente, foram convidados a classificar a facilidade de divisão em uma escala. A especificação proposta foi que, não menos que 80% de voluntários, com idade média de 75 anos, devem conseguir partir os comprimidos, utilizando um nível de confiança acima de 90%. O protocolo a ser empregado em estudos de divisibilidade deve incluir grupos com média de idade acima de 75 anos e nenhum voluntário deve ser mais novo que 65 anos.

De acordo com o relatado na literatura, além da dificuldade no processo de quebra, outros fatores contribuem para a falta de êxito no procedimento de divisão, tais como o formato do comprimido, sua espessura, a presença e a profundidade dos sulcos. Gupta e Gupta (1988) sugeriram que a forma alongada e a presença de sulcos, em ambos os lados dos comprimidos, permitem que as unidades sejam seguradas com mais firmeza, facilitando a quebra. A forma e a profundidade dos sulcos teriam efeito positivo importante na divisão, já que linhas mais profundas podem facilitar o processo e reduzir variações de peso entre as metades. Comprimidos com bordas arredondas são posicionados com mais dificuldade nos cortadores. Lüdemann e Moest (1994) conseguiram melhorar a divisibilidade de comprimidos de fenitoína após modificação no formato

dos mesmos, sem alterar a composição qualitativa e quantitativa do produto. Stimpel e colaboradores (1995) sugeriram que a facilidade de quebra, para um mesmo medicamento, pode ser variável de um lote para o outro, o que pode ser causado por diferenças na dureza, conteúdo de água ou tempo de armazenamento dos mesmos.

O procedimento empregado para a divisão é outro fator de insucesso. O método de quebra em metades e quartas-partes, de comprimidos marcados em uma as faces, foi investigada por Van Vooren e colaboradores (2002), empregando as mãos e facas. Perdas de massa menos significativas foram obtidas quando a divisão foi manual e a força foi aplicada pelos polegares, na mesma direção do sulco, ou seja, abrindo os comprimidos, conforme indicado pelas letras a e c na Figura 1. O uso da faca, conforme observado pelos autores, gerou uma grande perda de partículas e o desvio padrão foi maior em casos de quebra das unidades posológicas em quatro partes.

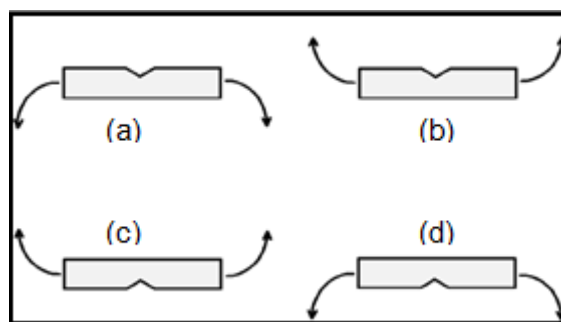


Figura 1. Diferentes sentidos de quebra para os comprimidos (Van Vooren *et al.*, 2002).

Existe na literatura internacional uma grande controvérsia a respeito dos requerimentos e especificações para as partes de comprimidos divididos. A Farmacopeia Portuguesa 6ª edição (1996) sustenta que o ensaio de facilidade de quebra, ou ensaio de divisibilidade, constitui-se como indicador das características dos comprimidos durante a fase de formulação ou após qualquer alteração da composição qualitativa ou quantitativa do mesmo. Ainda, menciona que o ensaio não deve ser realizado em comprimidos de liberação modificada ou naqueles cujos pesos sejam inferiores a 100 mg (Costa, Ferreira & Lobo, 1998). No ano de 2002, a Farmacopeia Europeia implementou uma modificação na monografia geral dos “Comprimidos”, no parágrafo referente à produção, requerendo a inclusão de ensaios para comprovação da distribuição uniforme de peso em metades de comprimidos subdivisíveis. Em um documento recente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe diversas alterações na monografia dos “Comprimidos” da Farmacopeia Internacional. Entre as modificações propostas, merece destaque a inclusão do seguinte parágrafo: “os comprimidos podem apresentar sulcos, linhas para quebra, símbolos ou outras marcas. Se as linhas têm a intenção de facilitar a quebra visando auxiliar na deglutição, as marcas não são críticas.

Todavia, se a intenção das marcas é permitir uma subdivisão exata do comprimido, para obtenção de uma dose menor, a marca é crítica. Comprimidos contendo fármacos com uma estreita margem terapêutica não devem possuir marcas para subdivisão”. Outra inclusão feita, na seção destinada à produção, foi a seguinte: “na produção de comprimidos marcados, cuja intenção é a subdivisão de doses, deve-se assegurar a eficiência da marca, no que diz respeito à uniformidade de massa das partes, para garantir que o paciente receba toda a dose requerida (British Pharmacopoeia, 2009; WHO, 2009).

Apesar da Agência Nacional de Vigilância Sanitária manter o alerta de que a partição de comprimidos pode e, frequentemente, afeta a posologia, principalmente, dos medicamentos de liberação modificada (ANVISA, 2009), não há uma definição clara no Brasil a respeito de tal prática. Neste contexto, o presente trabalho foi realizado no intuito de fomentar o debate sobre a partição de comprimidos. Para tanto, foi avaliada a influência da divisão em metades, sobre o peso médio e a uniformidade de dose unitária dos comprimidos contendo 25 mg de espironolactona. A espironolactona é um antagonista competitivo da aldosterona que atua na porção distal do túbulo renal. Age como diurético poupador de potássio, sendo empregada no tratamento da hipertensão e em casos de distúrbios edematosos relacionados à insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica (Sweetman, 2011). O fármaco foi escolhido como modelo por ser amplamente prescrito no Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras, substância química de referência e reagentes

Foram adquiridos, no mercado nacional, dois lotes de comprimidos de espironolactona (25 mg) de liberação imediata, produzidos por um único fabricante. Os comprimidos continham marcas (sulcos) e não eram revestidos. Os lotes analisados apresentavam-se dentro do prazo de validade e foram designados A e B. As unidades posológicas íntegras foram submetidas aos ensaios de peso médio, dureza, friabilidade, teor de espironolactona e uniformidade de dose unitária (UDU) por uniformidade de conteúdo (UC). Posteriormente, os comprimidos foram divididos empregando-se um cortador (marca Mezzo & Mezzo) adquirido em uma drogaria. Nas metades, foram realizados os ensaios de peso médio e uniformidade de conteúdo. Todos os testes foram realizados em triplicata. Espironolactona, padrão secundário, com teor de 99,20 % (lote 20050703) foi gentilmente cedido pela empresa Ortofarma (Juiz de Fora, MG) e, os reagentes empregados, apresentaram grau analítico.

Peso médio

O peso médio dos comprimidos íntegros foi determinado de acordo com o método geral da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010). Após determinação dos pesos individuais, foram calculados o peso médio e o coeficiente de variação (CV%). O valor de 200 mg foi considerado peso médio teórico. Segundo critério da Farmacopeia Brasileira, o limite de variação permitido para comprimidos com peso entre 80 mg e 250 mg é de $\pm 7,5\%$, não sendo permitido mais que duas (02) unidades fora da especificação e sendo que nem uma deve variar $\pm 15\%$. Para o peso médio das metades, foram tomados 20 comprimidos que foram partidos ao meio, com o auxílio do cortador. Vinte metades foram tomadas aleatoriamente e o peso médio foi calculado, bem como o coeficiente de variação. Considerou-se o peso médio teórico de 100 mg e os resultados foram avaliados segundo critérios anteriores.

Dureza e friabilidade

Os ensaios de dureza e friabilidade foram efetuados nos comprimidos íntegros, conforme a Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010). Os comprimidos de espirolactona foram submetidos à ação de força mecânica em durômetro manual Nova Ética (modelo 208) para determinação da dureza, tendo sido testadas 10 unidades. Valores de dureza inferiores a 30 N são suficientes para reprovar o produto.

A perda de pós foi determinada em friabilômetro Nova Ética (modelo 300): foram pesados com exatidão 20 comprimidos que foram submetidos à ação do aparelho, sob 100 rotações por minuto. Cessado o movimento e após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, os mesmos foram novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido. São consideradas satisfatórias perdas inferiores a 1,5 % de massa.

Doseamento

O teor de espirolactona foi medido por espectrofotometria, em comprimento de onda de 238 nm, conforme metodologia adaptada da Farmacopeia Britânica (British Pharmacopoeia, 2007). Vinte (20) comprimidos foram pesados e pulverizados finamente em gral de porcelana. Foram pesados, exatamente, 50 mg da amostra que foi dissolvida em metanol. O volume foi completado

para 250,0 mL em balão volumétrico com o mesmo solvente. Diluições sucessivas foram feitas e as absorvâncias foram determinadas em espectrofotômetro UV-VIS FEMTO (modelo 700 PLUS). De acordo com a especificação farmacopeica, o teor de espironolactona deve compreender-se entre 95% e 105%. A mesma técnica foi utilizada para obtenção da curva analítica da espironolactona, empregando padrão secundário (pureza de 99,20%), em metanol, com concentrações variando entre 2,5 e 50,0 µg/mL.

Uniformidade de dose unitária

A determinação da uniformidade de dose unitária nos comprimidos íntegros foi feita por uniformidade de conteúdo e foi realizada de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010). Conforme a especificação se, em nove (09) das dez (10) unidades testadas, o teor de fármaco situar-se entre 85% e 115% e, o coeficiente de variação for menor que 6%, o produto passa no teste. Foi calculado o valor de aceitação através da fórmula dada na Equação 1, onde: M é o valor de referência; X barra é a média dos conteúdos individuais, expressa em % da quantidade declarada; K é a constante de aceitabilidade; e, s é o desvio padrão da amostra. O valor de K é variável de acordo com o número de unidades testadas (K = 2,4 para 10 unidades e k = 2 para 30 unidades) e M relaciona-se com o teor de fármaco e com a média da uniformidade de conteúdo obtida.

$$VA = | M - \bar{X} | + Ks \quad \text{[Equação 1]}$$

Como não existem especificações farmacopeicas para comprimidos divididos, foi adotada a especificação da Farmacopeia Brasileira para os ensaios de peso médio e de uniformidade de dose unitária. Para a uniformidade de conteúdo, foram tomados 30 comprimidos, entre os quais foram escolhidos 10, aleatoriamente. Estes foram divididos ao meio, originando 20 metades, das quais foram tomadas outras 10, também aleatoriamente. Para as metades foi considerado o valor teórico de 12,5 mg de fármaco. O teor nos comprimidos íntegros e nas partes foi medido conforme descrito no doseamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da curva analítica do fármaco foi determinado o coeficiente de correlação (r^2) e a equação da reta. O valor de r^2 calculado foi de 0,9991 demonstrando que o método apresentou boa linearidade. A equação definida foi $y = 0,0421X + 0,214$. O teor encontrado de espironolactona nos comprimidos íntegros foi de 23,55 mg (lote A) e de 24,72 mg (lote B) e, os resultados estão em conformidade com as especificações farmacopeicas.

A medida do peso médio dos comprimidos íntegros forneceu resultados conforme as especificações, com coeficiente de variação de 1,2% para o lote A e 1,5% para o lote B. Os resultados dos ensaios de dureza e friabilidade também apresentaram conformidade com as especificações farmacopeicas e, os resultados podem ser vistos na Tabela I.

Tabela I. Resultados obtidos nos ensaios de teor, peso médio, dureza e friabilidade para os comprimidos íntegros

Resultados	Lote A	Lote B
Teor	98,20%	99,20%
Peso médio (média de 20 unidades)	201,40 mg	202,40 mg
CV	1,20%	1,50%
Dureza (média de 10 unidades)	90,00 N	90,50 N
Friabilidade	0,15%	0,17%

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade de um lote deve conter quantidade de fármaco próxima do declarado. O teste de uniformidade de dose unitária permite verificar se esta quantidade está correta e, ao mesmo tempo, se é uniforme entre as unidades testadas. Este valor pode ser calculado por variação de peso ou por uniformidade de conteúdo. Esta última fundamenta-se no doseamento do fármaco em cada unidade posológica, com posterior verificação se o teor está em conformidade com os limites especificados (Roesch & Volpato, 2010).

No ensaio de uniformidade de conteúdo dos comprimidos íntegros, ambos os lotes passaram no teste. O teor de fármaco para todas as unidades testadas manteve-se dentro da especificação (de 85% a 115%) e, em ambos os casos, o coeficiente de variação foi inferior a 6%. No presente trabalho, para o cálculo do VA, foi utilizada a constante de aceitabilidade de 2,4. Como o teor encontrado para ambos os lotes foi inferior a 101,5% e, a média da uniformidade de conteúdo para

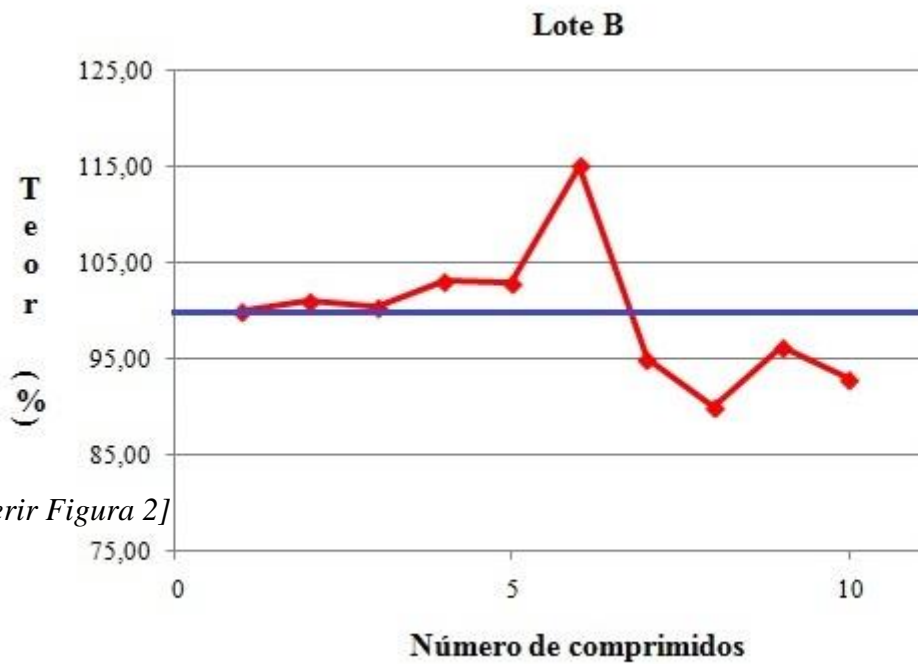
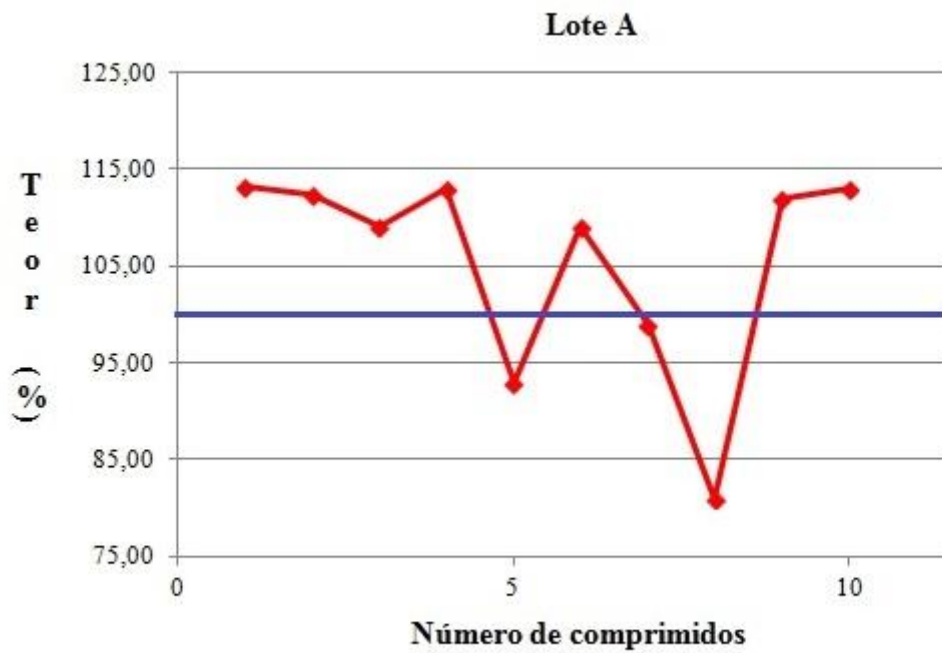
10 unidades testadas foi inferior a 98,5%, o VA encontrado foi de 14,7 para o lote A e 7,2 para o lote B. Como o valor máximo permitido é de 15, os resultados mostram que os produtos de ambos os lotes passaram no teste de uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo.

Tabela II. Resultados obtidos nos ensaios de uniformidade de conteúdo para os comprimidos íntegros

Resultados	Lote A	Lote B
Uniformidade de conteúdo (média de 10 unidades)	94,05%	96,85%
CV	4,60%	2,40%
VA	14,70*	7,20*

*VA = $98,5 - X + ks$, para $T \leq 101,5$; onde: $K = 2,4$ e $s = 10,3$.

Considerando-se o peso médio de 100 mg, a variação permitida para as metades é de 92,5 mg a 107,5 mg, sendo que não se pode tolerar mais que duas unidades fora destes limites. Para o lote B, quatro unidades variaram mais que o permitido, sendo os produtos reprovados no ensaio de peso médio. No ensaio de uniformidade de conteúdo, apesar do teor médio do fármaco se encontrar em conformidade com a especificação (85% a 115%) para ambos os lotes, ocorreu uma grande variação entre os teores individuais, como pode ser observado na Figura 2. Os coeficientes de variação calculados foram de 10,30% para o lote A e de 8,30% para o lote B e, os valores de aceitação foram 30,3 e 16,7 para A e B, respectivamente. A Figura 2 traz a distribuição do teor individual de espirolactona nas metades.



[Inserir Figura 2]

Figura 2. Distribuição do teor de fármaco nas metades testadas, para os lotes A e B.

A análise destes resultados apresentados na Tabela III permite concluir que as metades dos lotes A e B não passaram no teste de uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo. Achados semelhantes foram descritos por diversos autores.

Tabela III. Resultados obtidos nos ensaios de peso médio e uniformidade de conteúdo para as metades

Resultados	Lote A	Lote B
Peso médio (média de 20 metades)	101,20 mg	95,00 mg
CV	10,30%	8,30%
Uniformidade de conteúdo (média de 10 metades)	105,45%	99,70%
CV	10,30%	7,00%
VA	30,30*	16,70**

*VA = $X - 101,5 + ks$, para $T \leq 101,5$; onde: $K = 2,4$ e $s = 10,97$.

**VA = ks , para $T \leq 101,5$; onde $K = 2,4$ e $s = 6,95$.

Dentre todos os problemas relatados na literatura, a falta de uniformidade de peso e de conteúdo entre as partes, são os que merecem maior destaque. Kristensen, Jorgensen e Sonnergaard (1995) submeteram comprimidos revestidos e não revestidos ao processo de divisão e o desvio padrão encontrado para o peso médio das partes foi superior a 14%. Teng e colaboradores (2002) avaliaram a uniformidade de conteúdo em metades provenientes da quebra de oito tipos diferentes de comprimidos e, para a maioria dos produtos avaliados, a uniformidade não foi atendida. Cook e colaboradores (2004) demonstraram que a divisão de comprimidos não marcados, contendo 10 mg de ciclobenzaprina, originou metades sem uniformidade de peso e de conteúdo. O coeficiente de variação encontrado para o peso das partes obtidas pela quebra, com uso de um cortador e com o uso das mãos foi, respectivamente, de 11,6% e 23,2%, indicando grande variabilidade no processo. Hill e colaboradores (2009) analisaram a uniformidade de conteúdo e de peso em comprimidos de warfarina sódica (5 mg), sinvastatina (80 mg), succinato de metoprolol (200 mg), citalopram (40 mg) e lisinopril (40 mg), todos usualmente prescritos em metades. Os pesquisadores utilizaram metodologias gerais adaptadas da Farmacopeia Americana para os ensaios. A variação de dose foi excedida em mais de 1/3 das amostras testadas de warfarina, metoprolol e lisinopril, sendo maior nos comprimidos isentos de sulcos. A variação de conteúdo foi atribuída à perda de pós e à fragmentação, ocorridas durante a quebra. Kayumba e pesquisadores (2006) avaliaram o impacto da

quebra na exatidão de doses de sulfato de quinidina, em comprimidos prescritos para o tratamento da malária em pacientes pediátricos. Foram incluídos no estudo comprimidos com e sem marcas. Somente as metades provenientes das unidades posológicas marcadas de ambos os lados deram resultados conforme a especificação adotada. 7% das metades apresentaram coeficiente de variação superior a 25%. Nenhuma das quartas partes analisadas apresentou conformidade com a especificação farmacopeica utilizada.

Na busca de reduzir a variabilidade de peso e dose, que ocorre em virtude do processo de divisão de comprimidos, algumas alternativas farmacotécnicas têm sido estudadas. Podem ser incluídos, nas formas farmacêuticas, excipientes que facilitem a quebra. Alterações no formato dos comprimidos, bem como a presença de marcas profundas, em ambas as faces, podem favorecer a divisão. Ozeki e colaboradores (2007) prepararam comprimidos divisíveis de liberação modificada, empregando punções especiais, contendo uma dupla estrutura. As características de liberação do fármaco foram mantidas mesmo após o procedimento de divisão dos comprimidos, que podiam ser facilmente divididos.

CONCLUSÕES

Dois parâmetros são fundamentais para nortear a discussão acerca da divisão de comprimidos: o primeiro é a uniformidade de peso e o segundo, o conteúdo de fármaco nas partes obtidas. Em ambos os casos, os resultados dependem do sucesso no procedimento de divisão. No presente trabalho, uma vez que os comprimidos inteiros apresentaram resultados conforme o requerido, pode-se inferir que o processo de quebra não foi adequado para a obtenção de metades com peso médio e uniformidade de conteúdo equivalentes. O processo de divisão, realizado pelo paciente, está sujeito a inúmeras variáveis que não são passíveis de controle. Ao contrário de equipamentos automatizados, que permitem ajustes diversos em seus parâmetros, os pacientes contam, somente, com sua capacidade motora e com a análise visual da quebra, o que não é suficiente para garantir um peso apropriado e, em consequência, uma dose de fármaco adequada à especificação. Com base nestes resultados e no fato de que é praticamente impossível atuar no ajuste do processo de divisão realizado pelos pacientes, em ambiente domiciliar, é desaconselhada a subdivisão de comprimidos de espironolactona.

A recomendação pela indivisibilidade é especialmente importante, para comprimidos que não apresentam marcas para quebra, para aqueles que possuem revestimento (funcional ou não), para sistemas de liberação modificada e para os medicamentos que contenham fármacos com estreita margem terapêutica. Faz-se necessário que os órgãos que regulamentam a Saúde

proponham uma conduta médica e terapêutica padronizada, na tentativa de evitar erros de medicação decorrentes da subdivisão de comprimidos. Ainda, alternativas farmacotécnicas devem ser buscadas pelos laboratórios farmacêuticos no sentido de oferecer ao paciente o medicamento apropriado à sua necessidade clínica, na dose e posologia corretas, por um período de tempo adequado e com o menor custo para si e para a comunidade, garantindo o direito a uma farmacoterapia eficiente e segura.

REFERÊNCIAS

Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 716 p.

Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677 p.

Barends DM, Groot DW, Frijlink, HW, Rodenhuis N & Van Der Steen, JC. Development of an *in vivo* test procedure for the ease of breaking of scored tablets. *Pharmeur. Sci. Notes.* 1: 27-30, 2005.

Brasil. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Sistema de perguntas e respostas. Partição de comprimidos.* Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/faqdinamica/index.asp?Secao=Usuario&usersecoes=36&userassunto=84>>. Acesso em: ago. 2009.

British Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 2007.

British Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 2009.

Choe HM, Stevenson JG, Streetman DS, Heisler M, Stanford CJ, Piette JD. Impact of patient financial incentives on participation and outcomes in a statin pill-splitting program. *Am. J. Manag. Care.* 13(6): 298-304, 2007.

Cohen CI & Cohen SI. Potential cost savings from pill splitting of newer psychotropic medications. *Psychiatric Serv.* 51(4): 527-529, 2000.

Costa P, Ferreira DC, Lobo JMS. Divisibilidade de comprimidos. *Rev. Port. Farm.* 48(1): 13-22, 1998.

Cook TJ, Edwards S, Gyemah C, Shah M, Shah S, Fox T. Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprine 10 mg tablets. *J. Am. Pharm. Assoc.* 44(5): 583-586, 2004.

Dormuth CR, Schneeweiss S, Brookhart AM, Carney G, Bassett K, Adams S, Wright JM. Frequency and predictors of tablet splitting in statin prescriptions: a population-based analysis. *Open Med.* 2(3): 5-13, 2008.

Farmacopéia Brasileira. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. V 1.

Farmacopeia Portuguesa. 6. ed. Lisboa: Infarmed, 1996.

Gee M, Hasson NK, Hahn T, Ryono R. Effects of a tablet-splitting program in patients taking hmg-coa reductase inhibitors: analysis of clinical effects, patient satisfaction, compliance, and cost avoidance. *J. Manag. Care Pharm.* 8(6): 453-458, 2002.

Gennaro AR. (Ed.) Remington: The science and practice of pharmacy. 21. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 2417 p.

Gupta P & Gupta K. Broken tablets: does the sum of the parts equal the whole? *Am. J. Hosp. Pharm.* 45(7): 1498, 1988.

Habib WA, Alanizi AS, Abdelhamid MM, Alanizi FK. Accuracy of tablet splitting: comparison study between hand splitting and tablet cutter. *SPJ, In Press, Corrected Proof*, Available online 25 December 2014.

Hamer AN, Hartung DM, Haxby DG, Ketchum KL, Pollack DA. Initial results of the use of prescription order change forms to achieve dose form optimization (consolidation and tablet splitting) of SSRI antidepressants in a state medicaid program. *J. Manag. Care Pharm.* 12(6): 449-456, 2006.

Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *J. Manag. Care Pharm.* 13(3): 253-261, 2009.

Kayumba PC, Huyghebaert N, Ntawukuliryayo JD, Vervaet C, Remon JP. Impact du passage de comprimés de sulfate de quinine sur l'exactitude de la dose administrée aux enfants. *Le Pharmacien d'Afrique*, 13:11-16, 2006.

Kristensen HG, Jorgensen GH, Sonnergaard JM. Mass uniformity of tablets broken by hand. *Pharmeuropa*, 7: 298-302, 1995.

Lüdemann J & Moest T. Dose accuracy of divisible tablets. Realization about the tablet form. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 134(18): 27-30, 1994.

Marriot JL & Nation RL. Splitting tablets. *Australian Prescriber.* 25(6): 133-135, 2002.

Mosena MS & Merwe E. The appropriateness and risks of tablet splitting. *SA Pharmac. J.* 76(7): 30-36, 2009.

Ozeki Y, Watanabe Y, Okamoto H, Danjo K. Development of dividable one-step dry-coated tablets (dividable-OSDRC) and their evaluation as a new platform for controlled drug release. *Pharmac. Res.* 21(7): 1177-1183, 2007.

Parra, D, Beckey NP, Raval HS, Schnacky KR, Calabrese V, Coakley RW, Goodhope RC Effect of splitting simvastatin tablets for control of low-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Cardiol.* 95:1481-1483, 2005.

Peek BT, Al-Achi A, Coombs SJ. Accuracy of tablet splitting by elderly patients. *J. Am. Heart Assoc.* 288(4): 451-452, 2002.

Polli JE, Kim S, Martin BR. Weight uniformity of split tablets required by a veterans affairs policy. *J. Manag. Care Pharm.* 9(5): 401-407, 2003.

Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 62(12):1065-1073, 2006.

Quinzler R, Szecsenyi J, Haefeli WE. Tablet splitting: patients and physicians need better support. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 63: 1203-1204, 2007.

Rodenhuis N, Smet PAGM, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur. J. Pharm. Sci.* 21: 305-308, 2004.

Roesch GC & Volpato NM. A harmonização da avaliação farmacopeica da uniformidade de doses unitárias de medicamentos. *Infarma*, 22: 3-15, 2010.

Spiegeleer B, Van Vooren L, Thonissen T, Joye P, Cornelissen B, Lammens G, Slegers G. Mass uniformity: influence of operational compression conditions on breakability of scored tablets as part of manufacturing robustness evaluation. *J. Food Drug Anal.* 13(1): 22-29, 2005.

Stimpel M, Vetter H, Kuffer B, Groth H, Greminger P, Vetter W. The scored tablet – a source of error in drug dosing, *J. Hypertens.* 3: 97-99, 1995.

Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3. ed. New York: Informa Healthcare, 2007. V. 1-6, 5536 p.

Sweetman, SC. (Ed.). Martindale: the complete drug reference. 37. ed. London: Pharmaceutical Press, 2011. 4142 p.

Teng J, Song CK, Williams RL, Polli JE. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *J. Am. Pharm. Assoc.* 42(2): 195-199, 2002.

Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 53: 139-145, 2002.

Van Vooren L, Spiegeleer B, Thonissen T, Joye P, Durme JV, Slegers G. Development of an *in vivo* test procedure for the ease of breaking of scored tablets. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 5(2):190-198, 2002.

Vranic E & Uzunovic A. Comparison of some physical parameters of whole and scored lisinopril and lisinopril/ hydrochlorthiazide tablets. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 8(4): 391-395, 2008.

Weissman EM & Dellenbaugh C. Impact of splitting risperidone tablets on medication adherence and on clinical outcomes for patients with schizophrenia. *Psychiatric Serv.* 58(2): 201-206, 2007.

WHO Revision of monograph on tablets. Draft proposal for The International Pharmacopoeia. 12p. Disponível em:

<<http://www.who.int/entity/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/Tablets.pdf>> Acesso em: set. 2009.