



Avaliação do processo de partição em comprimidos de hidroclorotiazida

Analu de Avila Buttow¹; Fabian Teixeira Primo^{1*}; Andréa da Silva Ramos Rocha¹; Gabriel Ianzer Hertzog¹; Mauricio Ferreira¹; Bruna Brisolara Nogueira¹

¹ Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Vida e da Saúde, Universidade Católica de Pelotas - Pelotas - RS, Brasil

RESUMO

Um dos problemas mais comuns para a saúde da população é a hipertensão arterial, uma doença cardiovascular, cujas consequências podem ser fatais. Esta patologia requer tratamento posológico rigoroso para manutenção da concentração plasmática do fármaco em níveis terapêuticos desejados e constantes, para o devido controle da pressão arterial. Um dos fármacos mais utilizados para o controle da hipertensão é o diurético hidroclorotiazida. O presente estudo teve como objetivo avaliar o processo de partição (divisão em duas partes) em comprimidos de hidroclorotiazida, através de ensaios físico-químicos. Foram avaliadas as apresentações similar (S), genéricos (G) e referência (R) do fármaco estudado. Os resultados obtidos demonstraram que essa prática não se mostra segura, em função das grandes variações, na concentração de fármaco, encontrados em cada uma das partes do comprimido.

Palavras-chave: Hipertensão arterial. Hidroclorotiazida. Comprimidos.

INTRODUÇÃO

Um dos maiores problemas de saúde pública mundial é a hipertensão arterial, isso porque a elevação da pressão arterial representa um fator de risco para doenças cardiovasculares e para suas complicações, tais como: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades, conforme preceituam a V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2006). Devido a este fato, a terapia anti-hipertensiva tem como objetivo primordial a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2006).

Os diuréticos tiazídicos foram os primeiros anti-hipertensivos disponíveis para uso em larga escala. Foram lançados em meados dos anos 50, mas continuam a ser

administrados, isolados ou em associação, a milhões de hipertensos em todo o mundo. Foi com esta classe de fármacos que se demonstrou a redução da morbimortalidade com o tratamento anti-hipertensivo (Santello et al., 1998).

No tratamento farmacológico da hipertensão, normalmente se utilizam formas farmacêuticas sólidas, dentre estas a mais comum é o comprimido. Estes são geralmente preparados com o auxílio de adjuvantes farmacêuticos e usados, na maioria das vezes, por via oral. Comprimidos podem variar em tamanho, peso, forma, dureza, espessura, em características de desintegração e dissolução e em outros aspectos, dependendo da finalidade de uso e métodos de fabricação (Ansel et al., 2007).

Alguns comprimidos são sulcados ou marcados, permitindo assim, que possam ser partidos com facilidade em duas ou mais partes. Sabe-se que se trata de uma prática comum a partição de comprimidos, devido ao interesse de reduzir o custo do tratamento ou a necessidade de obter a dose requerida, e/ou ainda, não existir no mercado a apresentação na concentração prescrita (Acosta et al., 2010).

A maior parte das pessoas desconhece o modo correto de executar a partição da forma farmacêutica e, mesmo após a explicação, ainda surgem mal-entendidos e até erros. A divisão é muito influenciada pelo operador, e mesmo para comprimidos que se dividem facilmente, é impossível prever o modo como será dividido e o seu desempenho *in vivo* face à realização desta operação pelos pacientes em geral (Sachweh et al., 2006).

O fármaco hidroclorotiazida é um diurético tiazídico utilizado em larga escala para o tratamento da hipertensão. A dose apropriada e indicada para produção de comprimidos de hidroclorotiazida, segundo a Relação de Medicamentos Essenciais (Rename, 2010), é 12,5mg e 25mg. Apesar desta recomendação, este fármaco somente é disponibilizado nas apresentações comerciais de 25mg e 50mg.

Devido ao fato de muitas vezes este medicamento não ser encontrado comercialmente na dose recomendada e/ou ainda pela necessidade de reduzir os custos ou facilitar a deglutição, os pacientes são instruídos a dividir os comprimidos (Teng et al., 2002).

Apesar de o comprimido ser considerado farmacotecnicamente como uma forma farmacêutica unitária, ou seja, destinada à administração em uma única vez, a prática de dividir comprimidos é comum, mesmo entre os profissionais de saúde e os pacientes. Desta forma, alguns comprimidos são produzidos com marcações, linhas ou sulcos, que se destinam a facilitar a divisão das unidades em duas ou mais partes (Sachweh et al., 2006).

Autor correspondente: Fabian Teixeira Primo - Centro de Ciências da Vida e da Saúde - Universidade Católica de Pelotas - CEP.96015-560 - Pelotas RS - Brasil - e-mail: ftprimo@gmail.com.

Estudos sobre a partição de comprimidos mostram uma combinação de aspectos favoráveis e desfavoráveis, embora os comprimidos tenham sido partidos sob condições rigorosamente controladas (Acosta et al., 2010).

Para fracionar os comprimidos, os pacientes utilizam diferentes métodos como, por exemplo, quebrar o comprimido com a mão ou com auxílio de materiais cortantes, como a faca. Além destes também são utilizados para tal procedimento, cortadores de comprimidos que são encontrados para a venda em drogarias e farmácias.

A partição manual de comprimidos, realizada por voluntários, foi estudada por Van Santen et al. (2002). Os resultados encontrados pelos autores demonstram que 41% das partes resultantes da quebra dos comprimidos, mostraram variação superior a 10% em relação ao peso, e 12% variaram mais do que 20%. Essa divisão de forma desigual, com conseqüente perda de massa devido à pulverização e a fragmentação do comprimido, pode resultar em variação da dose do medicamento. O risco de variabilidade de dose pode ser maior quando o comprimido é dividido com antecedência, pois existem princípios ativos que podem se alterar depois de manipulados desta forma.

Os mesmos autores relatam também, problemas relacionados à quebra dos comprimidos sulcados, dentre estes, um dos obstáculos relatados é a dificuldade apresentada pelos idosos para a correta partição, em função da dificuldade visual que muitos destes apresentam, aliado ao tamanho reduzido dos comprimidos.

Além disso, problemas relacionados ao uso de instrumentos para realizar a partição também foram relatados, tais como, ferimentos com instrumentos pontiagudos e a possibilidade de contaminação cruzada quando diferentes comprimidos são divididos (Mcdevitt et al., 1998).

A partição do comprimido pode se mostrar ainda mais prejudicial ao paciente, especialmente se o produto for de liberação sustentada, ou seja, naquelas formas farmacêuticas em que o princípio ativo é liberado durante um determinado período do dia, ou se o produto tem como objetivo atingir uma área específica do organismo, antes de dissolver. Dessa forma, a posologia não fica garantida, o que compromete o tratamento e a saúde do paciente, uma vez que estas formulações dependem da sua integridade para produzirem as taxas de liberação idealizadas pelos fabricantes e, portanto, não devem ser partidos (Anvisa, 2010).

Com base nisso, Vieira et al. (2008), demonstraram em seu estudo com comprimidos de um anti-hipertensivo que o resultado do processo de partição apresentou diferenças significativas na uniformidade de massa e conteúdo. Considerando que a hipertensão é uma doença grave e que requer esquema posológico rígido para a manutenção dos níveis terapêuticos desejados e constantes, e conseqüentemente, da pressão arterial, variações na dosagem podem influenciar significativamente no tratamento do hipertenso.

Rodenhuis et al. (2004), ao contrário, afirmam que dentro da atual oferta de medicamentos, a partição de comprimidos desempenha um papel muito importante, pois auxilia o médico a prescrever a dose correta do medicamento de interesse. Esse autor diz ainda que ao invés de proibir essa prática, seria interessante investir em melhoria na qualidade do comprimido.

Por meio dos dados disponíveis na literatura, pode-se visualizar que o processo de partição de comprimidos

ainda é tema de amplas discussões, acerca de sua eficácia e segurança. Diante disso, o presente trabalho, a partir dos resultados encontrados, procura obter conclusões sobre essa prática.

MATERIAIS E MÉTODOS

A realização das análises físico-químicas dos comprimidos foram efetuadas no laboratório de Controle de Qualidade da Universidade Católica de Pelotas – UCPel.

Para a realização dos testes, foram utilizados em torno de 250 comprimidos contendo 25mg de hidroclorotiazida (similar), 250 comprimidos contendo 25mg de hidroclorotiazida (genérico) e 250 comprimidos contendo 50mg de hidroclorotiazida (referência).

Todos os comprimidos utilizados, de cada um dos diferentes laboratórios, são pertencentes ao mesmo lote, de forma a evitar possíveis interferências inerentes ao processo produtivo.

Os ensaios realizados nos comprimidos foram: peso médio, friabilidade, dureza, doseamento e uniformidade de conteúdo.

Peso médio

Para realização do teste, pesou-se 20 comprimidos íntegros de cada lote, escolhidos aleatoriamente para determinação de peso como descrito na Farmacopeia Brasileira (1988). Em seguida, foi determinada a média dos pesos encontrados e verificado o coeficiente de variação.

Tendo em vista que para a verificação do peso médio dos comprimidos particionados, não exista metodologia validada na Farmacopeia Brasileira, e tão pouco naquelas autorizadas para utilização na inexistência de monografias nesta Farmacopeia, adaptou-se a metodologia empregada para a determinação de uniformidade de massa para comprimidos íntegros. Diante disso, os comprimidos foram partidos com o auxílio de um material cortante (faca) e com o cortador de comprimidos. A partir disso, foram selecionadas as metades dos comprimidos a serem analisadas e procedeu-se a determinação do peso médio. No ensaio, foram pesadas, individualmente, 20 unidades de cada lote da forma farmacêutica, e em seguida, foi determinada a média dos pesos encontrados nas metades dos comprimidos e verificado o coeficiente de variação. Considerou-se, portanto, para aprovação do lote, que estas metades, deveriam ter, da mesma forma, a metade do peso do comprimido íntegro.

Friabilidade

O teste de friabilidade mede a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. Foram pesados com exatidão um mínimo de 20 comprimidos de cada lote, em seguida, colocou-se estes no friabilômetro e submeteu-os a ação do aparelho. Os comprimidos foram retirados depois de efetuadas cem rotações num período de cinco minutos. Após remover qualquer resíduo de poeira dos comprimidos, estes foram novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos representa a friabilidade em função da porcentagem de pó perdido (Farmacopeia Brasileira, 1988).

Dureza

Dureza mede a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial e a força é medida em Newtons. O teste consiste em submeter individualmente 10 comprimidos, de cada lote, à ação de um aparelho (durômetro) que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo (Farmacopeia Brasileira, 1988).

Doseamento

Foi realizado esse teste, em cada lote, para certificar a dosagem existente nos comprimidos íntegros. Para fazer o doseamento, pesou-se 20 comprimidos de hidroclorotiazida e triturou-se. Em seguida, pesou-se uma quantidade de pó equivalente a 30 mg de hidroclorotiazida, transferiu-se para um balão volumétrico de 100ml, adicionou-se 50ml de hidróxido de sódio 0,1M, agitou-se por 20 minutos, completou-se o volume com NaOH 0,1M, homogenizou-se e filtrou-se. Na sequência foram pipetados 5 ml do filtrado e transferido para um balão volumétrico de 100ml e completado ao volume com água destilada. Determinou-se a absorvância da solução em espectrofotômetro a 273nm (British Pharmacopoeia, 2010).

De forma a possibilitar a determinação do teor da substância ativa nas formas farmacêuticas, foi construída uma curva padrão. Para a construção da referida curva, foram utilizadas sete diferentes concentrações de hidroclorotiazida padrão e determinada suas respectivas absorvâncias em 273nm. De posse dos resultados encontrados, foram calculados o coeficiente de correlação e a equação da reta de calibração.

Uniformidade de conteúdo

Foi realizada a determinação da uniformidade de dose utilizando 10 unidades integras, individualmente de cada lote, conforme indicado na Farmacopeia Brasileira (1988). Foi realizada, concomitante, a pesagem de 10 unidades íntegras, as quais foram partidas. Em seguida as metades foram pesadas e determinada a uniformidade de conteúdo. O processo de partição foi realizado por dois métodos: cortador de comprimido e com faca.

RESULTADOS

Análise de peso médio:

Os comprimidos íntegros foram analisados seguindo as especificações da Farmacopeia Brasileira (1988). De acordo com os valores encontrados e descritos na tabela 1, os comprimidos de hidroclorotiazida, nas apresentações similar 25mg, genérico 25mg e referência 50mg, foram aprovados no teste de peso médio. O limite de variação permitido é de $\pm 7,5\%$.

Na literatura encontramos o estudo de Van Santen et al. (2002), que apresentou resultados nos quais 41% das partes oriundas da quebra dos comprimidos apresentaram variações maiores do que 10% em relação ao peso. Esse estudo foi realizado avaliando a quebra manual.

Da mesma forma como demonstrado no trabalho citado, foram encontrados resultados semelhantes no presente trabalho. Os resultados apresentados na tabela

2 demonstraram que 40% das partes dos comprimidos similares cortados com o auxílio do cortador e 45% com o auxílio da faca apresentaram variações superiores a 10%. Já o medicamento genérico quando fracionado com o cortador apresentou variações de peso em 20% dos comprimidos e em 45% daqueles cortados com a faca. Resultados semelhantes foram encontrados com o medicamento de referência que apresentou variações em 10% dos comprimidos fracionados com o cortador e em 35% daqueles fracionados com a faca.

Tabela 1 – Resultados obtidos nas determinações de peso médio de comprimidos íntegros.

Amostra	Similar	Genérico	Referência
1	0,162	0,121	0,204
2	0,163	0,121	0,203
3	0,162	0,124	0,204
4	0,16	0,124	0,207
5	0,161	0,123	0,203
6	0,163	0,122	0,2
7	0,162	0,124	0,205
8	0,162	0,124	0,206
9	0,163	0,123	0,203
10	0,164	0,123	0,203
11	0,162	0,121	0,204
12	0,166	0,123	0,204
13	0,165	0,121	0,204
14	0,164	0,124	0,205
15	0,162	0,123	0,205
16	0,162	0,124	0,203
17	0,161	0,123	0,204
18	0,161	0,124	0,202
19	0,161	0,123	0,204
20	0,161	0,123	0,206
Média	0,162	0,123	0,204
Desvio Padrão	0,0015	0,0011	0,0015
CV %	0,9	0,9	0,8

Tabela 2 – Resultados obtidos nas determinações de peso médio de comprimidos particionados.

	Similar					
	Cortador	Faca	Cortador	Faca	Cortador	Faca
	0,090	0,077	0,068	0,044	0,106	0,112
	0,074	0,074	0,056	0,062	0,098	0,094
	0,082	0,081	0,078	0,052	0,096	0,097
	0,085	0,081	0,045	0,066	0,109	0,107
	0,071	0,065	0,063	0,059	0,108	0,108
	0,089	0,096	0,064	0,059	0,093	0,1
	0,087	0,077	0,066	0,060	0,101	0,082
	0,069	0,079	0,058	0,062	0,099	0,118
	0,088	0,075	0,068	0,048	0,113	0,116
	0,072	0,082	0,057	0,068	0,097	0,077
	0,099	0,069	0,059	0,054	0,093	0,114
	0,064	0,071	0,061	0,061	0,102	0,086
	0,087	0,059	0,055	0,051	0,107	0,107
	0,065	0,098	0,065	0,068	0,086	0,095
	0,082	0,090	0,060	0,058	0,104	0,105
	0,079	0,064	0,061	0,066	0,1	0,094
	0,089	0,077	0,056	0,048	0,103	0,113
	0,072	0,075	0,058	0,068	0,1	0,093
	0,089	0,055	0,056	0,058	0,096	0,108
	0,073	0,097	0,063	0,063	0,105	0,097
Variação	40%	45%	20%	45%	10%	35%

Curva de calibração:

A curva de calibração obtida está representada na Figura 1.

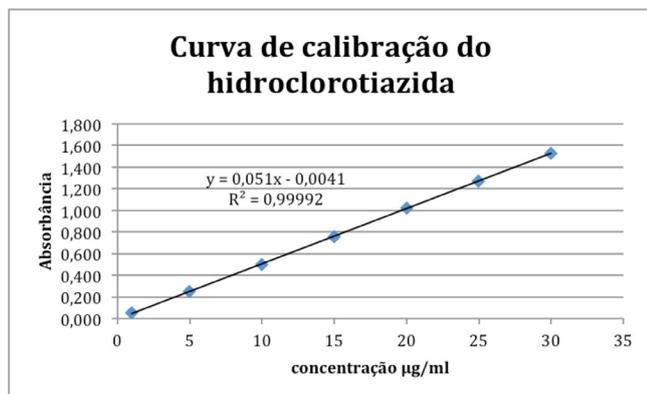


Figura 1- Curva de calibração para a hidrocloreto de tiiazida padrão por espectrofotometria no UV a 273nm

Com os valores das absorbâncias em função da concentração, foram calculados o coeficiente de correlação e a equação da reta de calibração, de forma a possibilitar a determinação da concentração do fármaco nos comprimidos.

Análise de teor:

Para fazer o doseamento, utilizou-se a técnica descrita na British Pharmacopoeia (2010), por se tratar de uma técnica de fácil execução. Assim, os comprimidos de hidrocloreto de tiiazida, devem conter no mínimo 93% e no máximo 107% da quantidade de hidrocloreto de tiiazida declarada.

Analisando-se a tabela 3, é possível verificar que todos os comprimidos de hidrocloreto de tiiazida nas várias apresentações atenderam as especificações descritas na literatura.

Tabela 3- Resultados obtidos nas determinações de teor nos comprimidos de hidrocloreto de tiiazida similar, genérico e referência.

	Teor(%)
Similar	95,0
Genérico	93,0
Referência	96,9

Avaliação da dureza:

Dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou ruptura sob pressão radial. Para teste em comprimidos, o mínimo aceitável é 3kgf (aproximadamente 30N). Com base nos valores encontrados e disponíveis na tabela 4, podemos afirmar que todos comprimidos atenderam as especificações descritas nos compêndios oficiais.

Tabela 4 - Avaliação da dureza em comprimidos de hidrocloreto de tiiazida similar, genérico e referência.

Amostra	Similar(kgf)	Genérico(kgf)	Referência(kgf)
1	4,8	4,8	6,2
2	4,4	4,9	6,5
3	4,5	5,3	6,5
4	3,9	4,3	6,8
5	4,5	4,7	6,3
6	4,6	4,9	5,3
7	4,4	5,4	5,9
8	4,6	4,6	6,6
9	4,4	5,0	6,4
10	4,4	5,1	5,8
Média	4,5	4,9	6,2
Desvio Padrão	0,2196	0,3031	0,4125
CV(%)	4,9	6,2	6,7

Avaliação da Friabilidade:

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (1988), a friabilidade é um parâmetro capaz de determinar a resistência mecânica dos comprimidos. Neste ensaio, é avaliada a perda de massa das unidades testadas, que pode ocorrer em função do atrito entre as mesmas e, sua resistência ao processo de embalagem e transporte, e influenciar na partição da forma farmacêutica. De acordo com a literatura, são toleradas perdas com valores inferiores a 1,5% de massa em relação ao peso de 20 comprimidos no início do teste.

A partir da análise da tabela 5, é possível verificar que todas as formulações analisadas de hidrocloreto de tiiazida, encontraram-se dentro dos limites farmacêuticos.

Tabela 5- Resultados obtidos nas determinações da friabilidade dos comprimidos de hidrocloreto de tiiazida 25mg.

	Similar	Genérico	Referência
%			
	0,712	1,018	0,221
	0,463	0,367	0,123
	0,429	0,364	0,197
Média	0,060	0,583	0,180

Análise da uniformidade de conteúdo:

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (1988), os comprimidos íntegros quando submetidos ao teste de uniformidade de conteúdo devem encontrar-se entre 85% e 115% do valor declarado, devendo ainda o coeficiente de variação (CV) ser menor ou igual a 6%.

Para os casos em que uma unidade estiver fora da faixa estipulada, e nenhuma estiver fora do intervalo de 75% a 125% da quantidade declarada, ou ainda, se o CV for maior do que 6%, ou se ambas as condições forem observadas, deve-se testar mais 20 unidades.

Na tabela 6 estão representados os valores de concentração encontrados em 10 unidades de comprimidos íntegros de hidrocloreto de tiiazida.

Tabela 6- Resultados obtidos nas determinações de uniformidade de conteúdo de comprimidos íntegros de hidroclorotiazida.

Amostra	Similar (%)	Genérico(%)	Referência(%)
1	99,7	87,4	99,6
2	95,0	91,4	93,7
3	93,3	93,9	94,9
4	96,6	97,6	99,3
5	98,0	95,1	100,3
6	96,0	92,8	96,8
7	99,1	93,9	96,6
8	95,0	99,3	97,9
9	94,9	94,1	99,5
10	95,2	93,3	93,7
Média	96,3	93,9	97,2
Desvio Padrão	2,0552	3,2386	2,4894
CV(%)	2,1	3,4	2,6

A partir da análise da tabela 6, é possível verificar que todas as unidades encontram-se dentro dos limites farmacopeicos.

Na literatura, não foi encontrada nenhuma especificação quanto aos critérios de aprovação para comprimidos particionados.

Desta forma, nesse estudo foram realizados testes de uniformidade de conteúdo, para avaliação da dosagem do medicamento encontrada nas metades de comprimidos, levando-se em conta que a dosagem esperada, quando realizada essa prática, é a metade da dosagem declarada na apresentação do produto.

Os comprimidos foram partidos com o auxílio de um material cortante (faca) e com o cortador de comprimidos, encontrado na maioria das drogarias. A partição dos comprimidos, realizada com a mão, não foi possível em função do tamanho reduzido dos comprimidos.

Na tabela 7 estão representados os valores de concentração encontrados em 20 metades, resultante de 10 comprimidos.

Tendo como base o coeficiente de variação (CV%), a partição com o cortador de comprimidos é mais eficiente que a partição com a faca. Além disso, observou-se que no momento da quebra, os comprimidos submetidos ao cortador se fragmentam menos que os submetidos à quebra com o auxílio da faca.

Levando em consideração os critérios para aprovação do lote, disponível na Farmacopeia Brasileira (1988), os comprimidos de hidroclorotiazida (referência) partidos com o auxílio do cortador, atendem as especificações descritas nessa literatura. Devemos citar que, a apresentação utilizada desse medicamento é de 50 mg, fato este que pode ter contribuído para a provável aprovação dessas metades, em função da diferença de tamanho e de concentração deste em relação aos demais. Entretanto, é possível ainda, realizar um monitoramento lote a lote desta apresentação de forma a confirmar os resultados encontrados.

O estudo realizado por Vieira et al. (2008), demonstrou que o resultado do processo de partição de

comprimidos de um anti-hipertensivo, apresentou diferença significativa na uniformidade de massa e de conteúdo. Os resultados encontrados, no presente estudo, para as apresentações similares e genéricas, são semelhantes aos relatados pelos autores, visto que houve uma grande variação na dosagem esperada do fármaco.

Tabela 7- Resultados obtidos nas determinações de uniformidade de conteúdo das metades dos comprimidos de hidroclorotiazida.

Amostra	Similar		Genérico		Referência	
	Faca	Cortador	Faca	Cortador	Faca	Cortador
1	91,2	104,5	68,3	102,3	104,9	105,9
2	82,8	83,2	96,2	84,1	93,2	87,7
3	93,7	92,3	81,6	118,1	90,0	90,0
4	89,9	98,5	103,1	71,9	100,9	99,3
5	78,1	103,9	89,1	98,1	103,0	100,3
6	112,0	81,9	89,4	102,4	90,4	88,8
7	89,9	101,3	93,2	108,4	75,8	96,6
8	91,0	77,5	97,1	92,4	127,1	87,9
9	88,3	102,3	75,5	110,6	107,9	99,5
10	97,9	83,8	104,6	83,3	72,0	92,7
11	81,0	112,3	84,7	95,1	112,4	91,3
12	83,2	77,5	93,5	90,1	80,4	96,5
13	69,5	105,7	78,6	85,0	100,0	95,7
14	112,6	79,2	102,0	100,9	91,5	95,0
15	106,5	98,1	90,7	92,4	98,8	96,3
16	71,2	78,4	101,0	97,3	92,1	89,7
17	88,6	105,9	74,1	87,2	109,6	99,0
18	82,1	95,9	107,6	97,1	86,8	93,0
19	64,0	101,5	91,3	88,6	105,3	90,0
20	110,1	85,5	97,4	99,9	91,5	91,3
Média	89,2	93,5	90,9	95,3	96,7	94,3
Desvio Padrão	13,7202	11,4341	10,9541	10,6933	13,0872	4,9004
CV(%)	15,4	12,2	12,0	11,2	13,5	5,2

DISCUSSÃO

Considerando que a hipertensão é uma doença grave e que requer esquema posológico rígido, variações na dosagem podem influenciar significativamente no tratamento do hipertenso.

O presente estudo, de forma a verificar a influência do processo de partição em comprimidos de hidroclorotiazida, avaliou este processo nas apresentações Similar, Genéricos e Referência do fármaco estudado.

A avaliação do processo de partição, nos comprimidos em estudo, apresentou diferenças significativas na uniformidade de massa e de conteúdo, verificando-se que há grande variação de teor, na maioria dos casos, quando os comprimidos são partidos, confirmando os resultados encontrados na literatura.

Os resultados encontrados a partir da quebra dos comprimidos (em especial nas amostras similar e genérica) podem indicar a tendência a uma maior fragmentação, em virtude da menor resistência apresentada pela forma farmacêutica, verificada nos testes de dureza e friabilidade. Este fato pode estar relacionado, ainda, a maior variabilidade do teor dos comprimidos particionados utilizados no estudo. Entretanto, outros estudos devem ser conduzidos de forma a confirmar esta correlação.

Diante dos resultados encontrados nesta pesquisa, pode-se inferir que essa prática não se mostra segura em função das grandes variações na concentração de fármaco, encontrada em cada uma das partes dos comprimidos.

Além disso, partir e/ou quebrar o comprimido não demonstrou ser uma prática simples, em especial para pessoas idosas, pois demanda muito cuidado para que o comprimido possa ser quebrado exatamente na metade e que ele não se fragmente em mais do que dois pedaços.

Com base nisso, o processo de partição de comprimidos não é recomendado, em função das dificuldades encontradas na realização do processo, comprometendo assim a eficiência e a segurança do tratamento.

Para os casos em que não seja possível encontrar formas farmacêuticas na dosagem recomendada, sugere-se a discussão com os profissionais de saúde habilitados para adequação da prescrição e/ou posologia e da mesma forma, a avaliação do custo benefício da realização desta prática.

ABSTRACT

Assessment of the splitting process in hydrochlorothiazide tablets

One of the commonest problems affecting the health of the population is arterial hypertension, a cardiovascular disease, whose consequences can be fatal. This condition requires strictly controlled drug dosage to maintain the plasma concentration of the drug at desirable and constant therapeutic levels, in order to control the blood pressure. One of the drugs most used for arterial hypertension control is the diuretic, hydrochlorothiazide. The aim of this study was to assess, by means of physicochemical tests, the process of splitting hydrochlorothiazide tablets into two parts. Similar (S), generic (G) and reference (R) forms of the drug were tested. The results showed that this practice appears not to be safe, according to the wide variations in the amount of drug found in each part of the tablet.

Keywords: Arterial hypertension. Hydrochlorothiazide. Tablets.

REFERÊNCIAS

Acosta DS, 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 [Internet]. 2010 [citado 2010 abr. 04]. Disponível

em: <http://mar.uninet.edu/zope/arch/af/Files/particao-de-comprimidos-FARMAG.doc>.

Agencia Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA [Internet]. 2010 [acesso 2010 abr. 23]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.

Ansel HC, Popovich NG, Allen LV. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. São Paulo: Premier; 2007. 249 p.

British Pharmacopoeia 2010. London: The Stationery Office, 2010.

Farmacopeia Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 1988. v.1.1-1.3.2.

McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998;18(1):193-7.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME [Internet]. 2010 [acesso 2010 nov. 01]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/renome_2010.pdf.

Rodenhuis N, Smet PAGM, Barends DM. The Rationale of Scored Tablets as Dosage Form. *Eur J Pharm Sciences*. 2004;21(2-3):305-8.

Sachweh KV, et al. Diferentes Métodos Empregados na Partição de comprimidos e conseqüências no tratamento medicamentoso. [Monografia]. Curitiba: Curso de Especialização em Farmácia Magistral; 2006. [citado 2010 abr. 27]. Disponível em: <http://pt.pdfsb.com/readonline/6256424665416c2f58484a37436e566855513d3d-1806603>

Santello JL, et al. Captopril Associado à Hidroclorotiazida no Tratamento da Hipertensão Leve e Moderada. Estudo Multicêntrico Brasileiro. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(5):713-16.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial [Internet]. São Paulo; SBC; 2006. [citado 2010 mai. 18]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/v_diretrizes_brasileira_hipertensao_arterial_2006.pdf.

Teng J, Song CK, Williams RL, Polli JE. Lack of Medication Dose Uniformity in Commonly Split Tablets. *J Am Pharm Assoc*. 2002;42(2):195-9.

Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002;53(2):139-45.

Vieira CA, Barbieri RS, Alves RS, Fontes AGM, Pereira JVF, Andrade MV, et al. Avaliação do processo de partição em comprimidos de captopril 50 mg. In: Anais do 48º Congresso Brasileiro de Química; 2008 Set.; Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Química; 2008.

Recebido em 16 de maio de 2011

Aceito para publicação em 14 de agosto de 2012