

Partição de Comprimidos

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

*** Vanessa Alves Pinheiro, Denilton Silvacosta, Gilson Bento de Oliveira e Rodrigo José Lupatini Nogueira**

1. Introdução

Partir ou dividir comprimidos tem sido uma prática adotada há muitos anos para a obtenção da dose prescrita de uma medicação. A divisão pode ocorrer quando o paciente quer obter a dose requerida e não existe no mercado a apresentação na concentração prescrita. Além de obter, teoricamente, a quantidade de fármaco prescrita, o paciente economiza dinheiro, o que torna a prática de divisão um grande atrativo (MARRIOT, 2002; VAN SANTEN, BARENDIS, FRIJLINK, 2002; LOBO *et al*, 1998).

Entretanto, a relação custo-benefício deve ser avaliada, já que podem ocorrer perdas durante a execução do procedimento e outros possíveis efeitos negativos relacionados à qualidade do medicamento a ser administrado (MARRIOT, 2002; HORN, KUHN, KANGA, 1999; Mc DEVITT, GURST, CHEN, 1998).

As formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas contendo os fármacos furosemida e espironolactona foram escolhidos porque, além de possuírem técnicas relativamente simples de doseamento, fazem parte dos medicamentos que são ofertados, mediante prescrição médica, de maneira contínua para a rede básica de saúde, de acordo com o Programa Farmácia Básica de Medicamentos, que distribui às unidades dos municípios uma cesta composta por várias classes farmacêuticas.

2. Objetivo

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a influência da quebra de comprimidos contendo 40 mg de furosemida e comprimidos contendo 25 mg de espironolactona verificando se a mesma pode afetar a posologia, através da observação de diferenças significativas entre o peso médio dos comprimidos inteiros e o peso das unidades partidas e a uniformidade de conteúdo nos comprimidos íntegros e nas metades obtidas após a partição. E ainda, avaliar a qualidade das cápsulas manipuladas, como alternativa farmacêutica para contornar o problema da partição.

3. Material e Métodos

3.1. Material

Foram estudadas quatro amostras de comprimidos contendo 40 mg de furosemida, sendo dois lotes de medicamentos referência e dois lotes de genérico, denominados como Laboratório A₁; A₂; B₁ e B₂. Assim como duas amostras de comprimidos contendo 25 mg de

espironolactona, sendo dois lotes de medicamentos referência denominados como Laboratório A₁ e A₂

Foram avaliados quatro lotes de cápsulas magistrais contendo 40 mg e 20 mg de furosemida, denominados como A₁; A₂; A₃ e A₄. Assim como quatro lotes contendo 25 mg e 12,5 mg espironolactona, denominados A₁; A₂; A₃ e A₄.

Utilizou-se padrão de referência secundário de furosemida 99,65% de pureza e espironolactona 99,20%, gentilmente cedido pelo Laboratório Ortofarma de Controle de Qualidade.

Equipamentos e utensílios

- Balança analítica: Sartorius, modelo BL 2105;
- Espectrofotômetro: UV-VIS Femto, modelo 700 plus, com cubetas de quartzo de um centímetro de abertura óptica: Micronal;
- Cortador de comprimidos, comercializado pela Indústria Mezzo & Mezzo.

3.2. Métodos

- **Peso Médio:** Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de cada lote e 20 metades provenientes de 10 comprimidos íntegros, e ainda 20 cápsulas. Os resultados foram comparados às especificações da Farmacopéia Brasileira 4^a ed. (1998) e na United States Pharmacopeia 29^a ed. (2006).

- **Uniformidade de Conteúdo para Cápsulas e Comprimidos:** A avaliação da uniformidade de conteúdo para as cápsulas e comprimidos foi realizada de acordo com o método descrito na Farmacopéia Brasileira 4^a ed. (1998) e na United Pharmacopeia 29^a ed. (2006).

- **Determinação do Teor para Cápsulas e Comprimidos:** A avaliação do teor de furosemida e da espironolactona seguiu o método descrito na Farmacopéia Brasileira 4^a ed. (1998) e na British Pharmacopeia (2005).

- **Determinação do Teste de Dureza:** Os testes foram realizados e os resultados obtidos conforme especificações da Farmacopéia Brasileira 4^a ed. (1998).

- **Determinação do Teste de Friabilidade:** O teste realizado seguiu o preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4^a ed. (1998).

- **Determinação do ensaio de Divisibilidade:** Este ensaio foi realizado de acordo com o método descrito na Farmacopéia Portuguesa VI (1997).

4. Resultados

4.1. Retas de calibração

Foram utilizadas cinco concentrações de furosemida e suas respectivas absorvâncias, utilizadas na obtenção da reta de calibração traçada em solução de hidróxido de sódio 0,1M, em 266 nm (Figura 2).

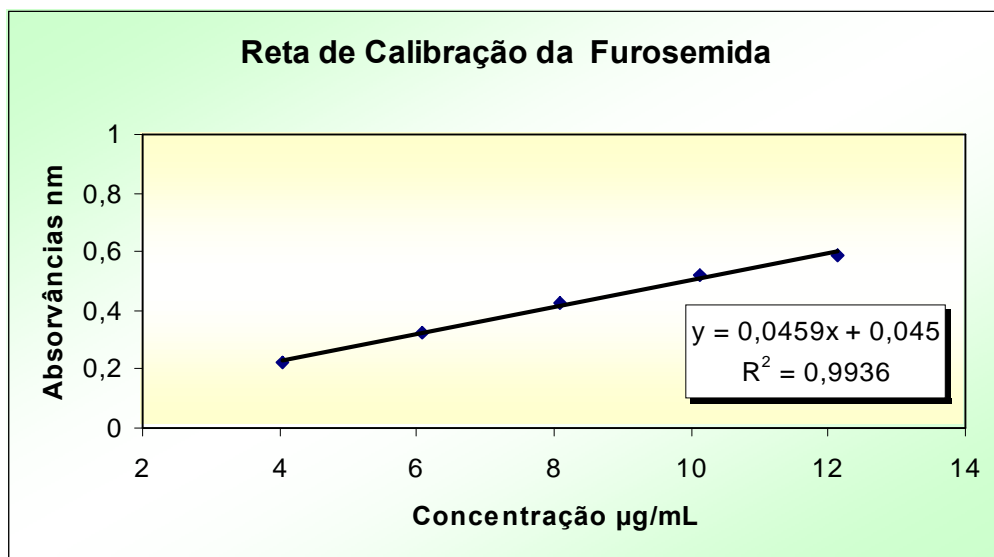


FIGURA 1- Reta de calibração para furosemida em solução de hidróxido de sódio 0,1M, no intervalo de concentração de 4 a 12 µg/mL, leitura no comprimento de onda 266 nm.

Foram utilizadas 10 concentrações de espironolactona e suas respectivas absorvâncias, utilizadas na obtenção da reta de calibração traçada em metanol, em 235 nm (Figura 2).

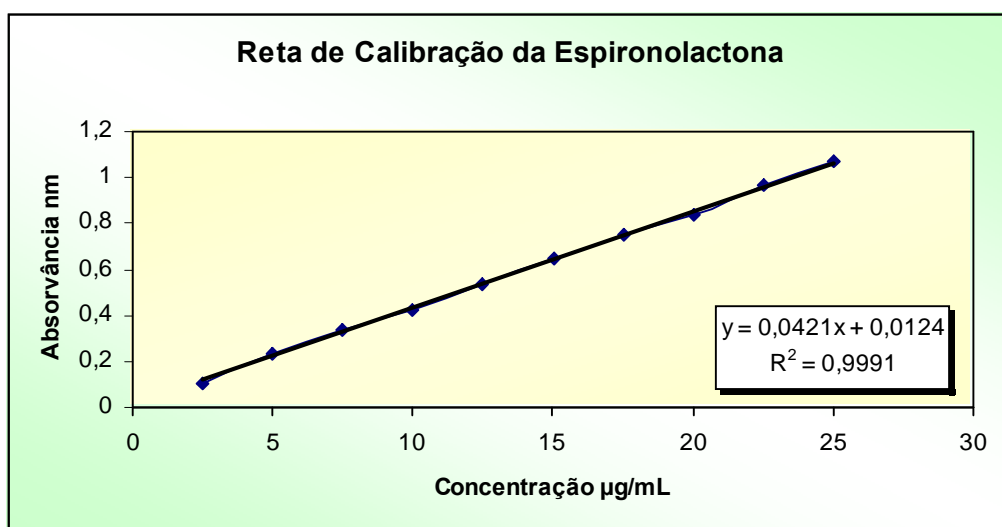


FIGURA 2. Reta de calibração para espironolactona em metanol, no intervalo de concentração de 2,5 µg/mL a 50,0 µg/mL, leitura no comprimento de onda 235 nm.

4.2. Variação de peso, teor, uniformidade de conteúdo, friabilidade e dureza dos comprimidos de furosemida (40 mg)

TABELA 1 – Resultados obtidos nas determinações de peso médio dos comprimidos inteiros contendo 40 mg de furosemida dos laboratórios A1, A2, B1 e B2.

Amostras	Laboratório A1 Peso médio (g)	Laboratório A2 Peso médio (g)	Laboratório B1 Peso médio (g)	Laboratório B2 Peso médio (g)
1	0,1557	0,1639	0,1453	0,1488
2	0,1561	0,1546	0,1455	0,1492
3	0,1572	0,1553	0,1473	0,1490
4	0,1556	0,1602	0,1473	0,1491
5	0,1563	0,1578	0,1405	0,1488
6	0,1574	0,1634	0,1428	0,1480
7	0,1601	0,1607	0,1466	0,1494
8	0,1589	0,1578	0,1475	0,1498
9	0,1588	0,1595	0,1457	0,1499
10	0,1603	0,1564	0,1456	0,1480
11	0,1618	0,1569	0,1453	0,1479
12	0,1613	0,1604	0,1475	0,1487
13	0,1600	0,1609	0,1488	0,1484
14	0,1602	0,1570	0,1478	0,1469
15	0,1571	0,1578	0,1475	0,1446
16	0,1568	0,1583	0,1497	0,1487
17	0,1577	0,1603	0,1472	0,1488
18	0,1601	0,1612	0,1480	0,1490
19	0,1585	0,1587	0,1492	0,1495
20	0,1591	0,1611	0,1494	0,1491
MÉDIA	0,1585	0,1591	0,1467	0,1486
Desvio Padrão	0,0019	0,0025	0,0022	0,0012
CV%	1,19	1,56	1,52	0,79

CV% = Coeficiente de variação (n = 20 determinações)

TABELA 2 – Resultados obtidos nas determinações de peso médio das 20 metades a partir de 10 comprimidos íntegros contendo 40 mg de furosemida dos laboratórios A1, A2, B1 e B2.

Amostras	Laboratório A1 Peso médio (g)	Laboratório A2 Peso médio (g)	Laboratório B1 Peso médio (g)	Laboratório B2 Peso médio (g)
1	0,0798	0,0731	0,0700	0,0625
2	0,0729	0,0725	0,0742	0,0703
3	0,0781	0,0702	0,0774	0,0777
4	0,0712	0,0819	0,0676	0,0619
5	0,0698	0,0792	0,0693	0,0635
6	0,0702	0,0731	0,0744	0,0899
7	0,0731	0,0821	0,0729	0,0679
8	0,0749	0,0728	0,0676	0,0696
9	0,0781	0,0766	0,0601	0,0718
10	0,0787	0,0757	0,0872	0,0667
11	0,0800	0,0790	0,0804	0,0659
12	0,0791	0,0795	0,0652	0,0772
13	0,0729	0,0822	0,0673	0,0711
14	0,0784	0,0734	0,0835	0,0760
15	0,0697	0,0779	0,0702	0,0636
16	0,0855	0,0831	0,0715	0,0768
17	0,0653	0,0697	0,0712	0,0746
18	0,0907	0,0715	0,0734	0,0711
19	0,0746	0,0764	0,0701	0,0661
20	0,0784	0,0769	0,0671	0,0764
Média	0,0761	0,0763	0,0720	0,0710
Desvio Padrão	0,0059	0,0042	0,0064	0,0068
CV%	7,7127	5,4981	8,8269	9,6279

CV% = Coeficiente de variação (n = 20 determinações)

TABELA 3 - Resultados obtidos nas determinações de teor nos comprimidos de furosemida (40 mg) dos laboratórios A1, A2, B1 e B2.

Laboratórios	Teor (%)
A1	96,72
A2	96,72
B1	97,99
B2	97,71

**UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO DOS
COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA 40 MG
(INTEIROS E PARTIDOS)**

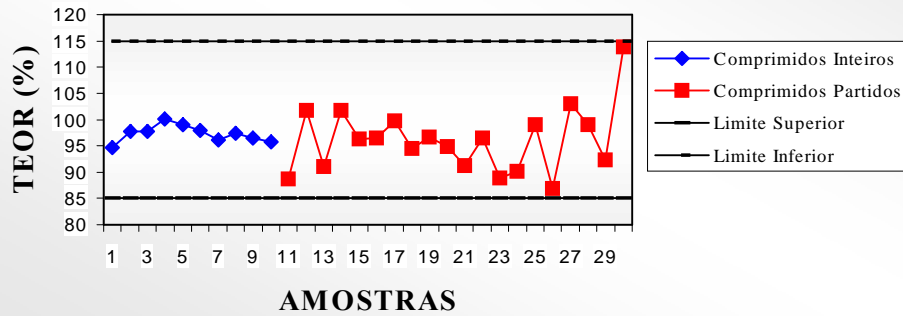


FIGURA 3- Resultados obtidos nas determinações de Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos inteiros e partidos (25 mg) do Lab A1.

**UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO DOS
COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA 40 MG
(INTEIROS E PARTIDOS)**

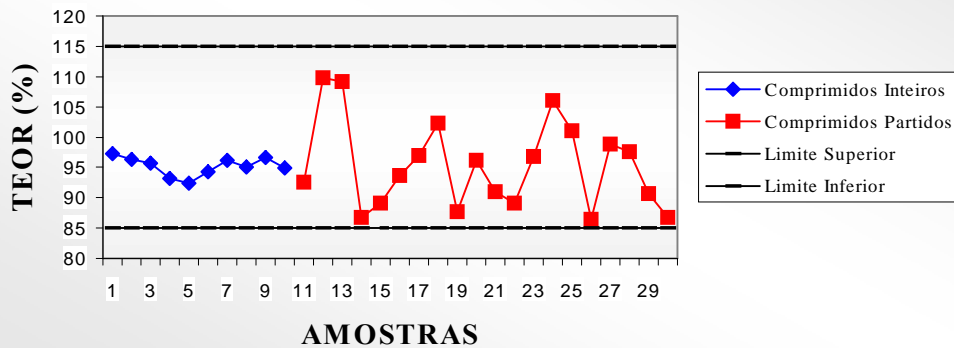


FIGURA 4- Resultados obtidos nas determinações de Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos inteiros e partidos (25 mg) do Lab A2.

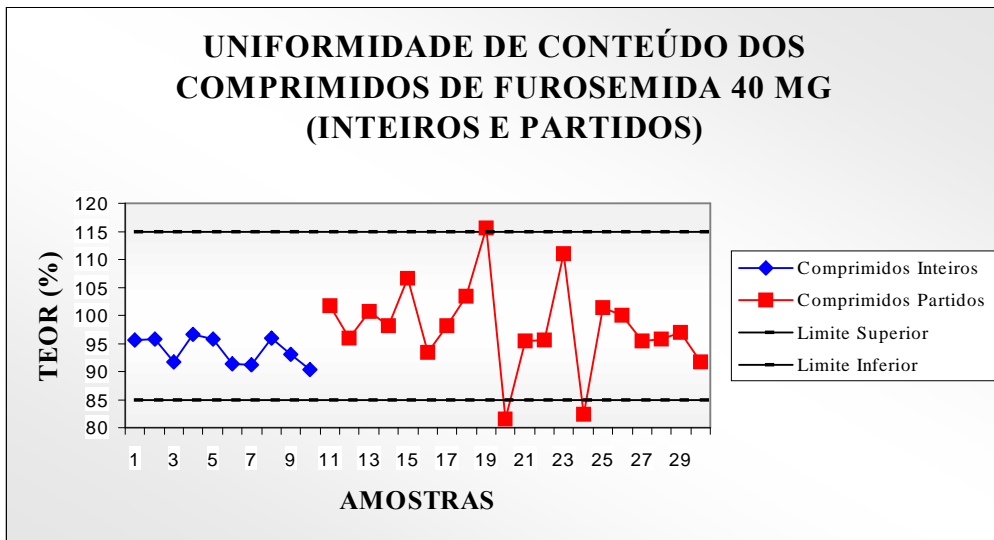


FIGURA 5- Resultados obtidos nas determinações de Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos inteiros e partidos (25 mg) do Lab B1.

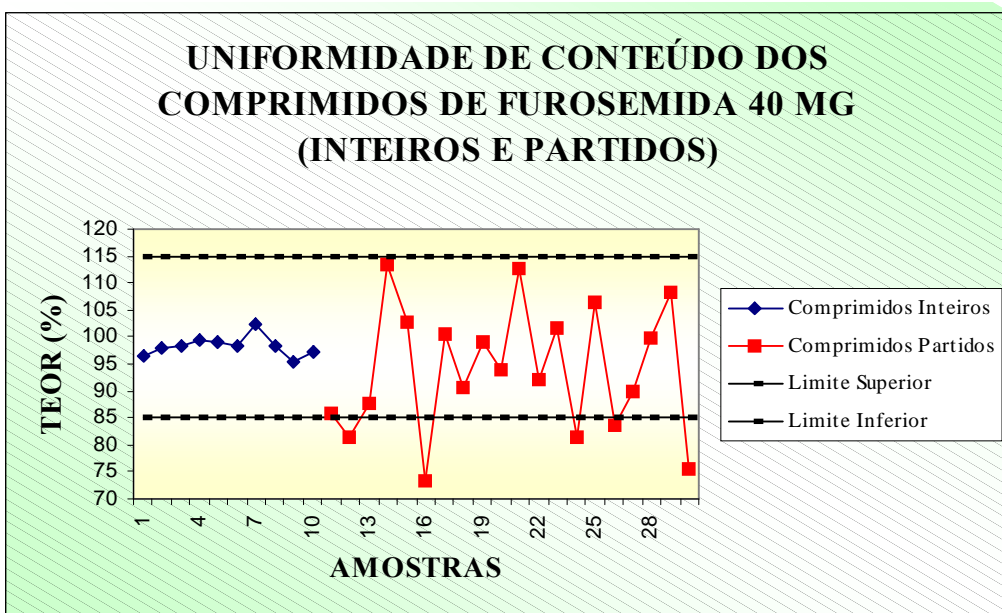


FIGURA 6- Resultados obtidos nas determinações de Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos inteiros e partidos (25 mg) do Lab B2.

TABELA 4 - Resultados obtidos nas determinações da friabilidade dos comprimidos de furosemida (40 mg) dos laboratórios A1, A2, B1 e B2.

Laboratório A1 (%)	Laboratório A2 (%)	Laboratório B1 (%)	Laboratório B2 (%)
0,203	0,194	0,213	0,198

TABELA 5 - Resultados obtidos nas determinações da dureza dos comprimidos de furosemida (40 mg) dos laboratórios A1, A2, B1 e B2.

Amostras	Laboratório A1 (%)	Laboratório A2 (%)	Laboratório B1 (%)	Laboratório B2 (%)
1	5,5	5,0	7,0	6,5
2	5,0	5,0	6,5	6,0
3	5,0	4,5	6,5	6,5
4	5,5	5,0	6,0	6,0
5	5,0	5,0	7,0	5,5
6	5,0	4,5	6,0	7,0
7	5,0	5,0	7,0	6,0
8	5,0	5,0	7,0	6,0
9	5,0	4,5	7,0	6,5
10	5,0	5,0	7,5	6,5
Média	5,0	4,85	6,75	6,25
Desvio Padrão	0,2108	0,2415	0,4859	0,4249
CV%	4,22	4,98	7,20	6,80

CV% = Coeficiente de variação (n = 10 determinações)

4.3. Variação de peso, teor e uniformidade de conteúdo das cápsulas contendo 40 mg de furosemida e das cápsulas contendo 20 mg de furosemida

TABELA 6 – Resultados obtidos nas determinações de peso médio das cápsulas manipuladas contendo 40 mg de furosemida do laboratório A1 e A2 e contendo 20 mg de furosemida do laboratório A3 e A4.

Amostras	Laboratório A1 Peso médio (g)	Laboratório A2 Peso médio (g)	Laboratório A3 Peso médio (g)	Laboratório A4 Peso médio (g)
1	0,1494	0,1579	0,1656	0,1559
2	0,1461	0,1588	0,1644	0,1550
3	0,1420	0,1468	0,1661	0,1486
4	0,1393	0,1540	0,1576	0,1499
5	0,1529	0,1585	0,1660	0,1602
6	0,1422	0,1600	0,1650	0,1502
7	0,1512	0,1586	0,1699	0,1550
8	0,1423	0,1557	0,1690	0,1285
9	0,1538	0,1399	0,1715	0,1571
10	0,1415	0,1420	0,1695	0,1524
11	0,1375	0,1593	0,1519	0,1545
12	0,1523	0,1472	0,1692	0,1646

13	0,1428	0,1506	0,1606	0,1464
14	0,1384	0,1598	0,1641	0,1585
15	0,1457	0,1557	0,1712	0,1586
16	0,1436	0,1483	0,1711	0,1536
17	0,1470	0,1491	0,1681	0,1552
18	0,1444	0,1509	0,1666	0,1584
19	0,1525	0,1507	0,1657	0,1599
20	0,1449	0,1479	0,1716	0,1599
MÉDIA	0,1455	0,1526	0,1662	0,1538
Desvio Padrão	0,0050	0,0061	0,0050	0,0074
CV%	3,47	4,01	3,00	4,80

CV% = Coeficiente de variação (n = 20 determinações)

TABELA 7 - Resultados obtidos nas determinações de teor nas cápsulas de furosemida (40 mg) dos laboratórios A1, A2, A3 e A4.

Laboratórios	Teor (%)
A1	93,21
A2	98,71
A3	96,72
A4	98,47

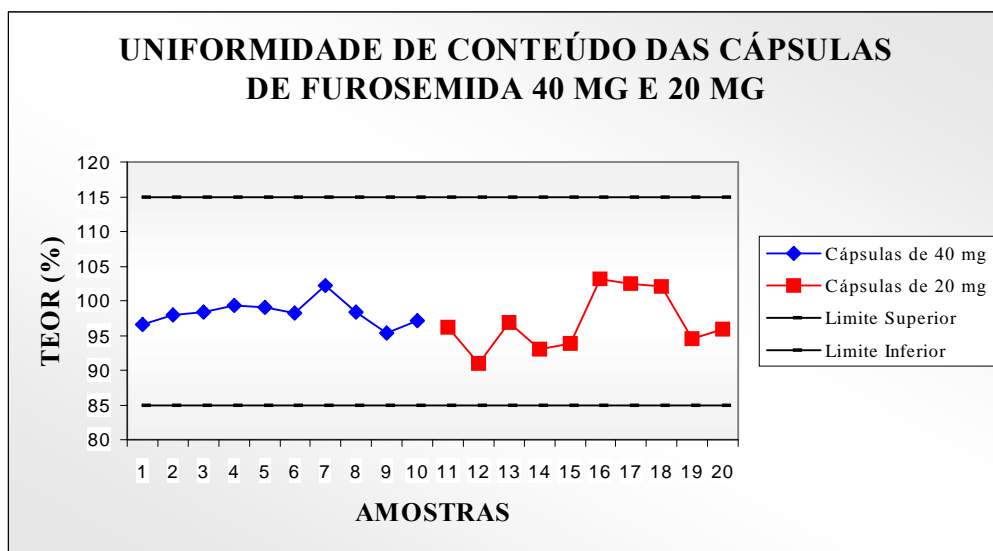


FIGURA 7- Resultados obtidos nas determinações de Uniformidade de Conteúdo das cápsulas de furosemida (40 mg) e (20 mg) do Lab A1 e A3.

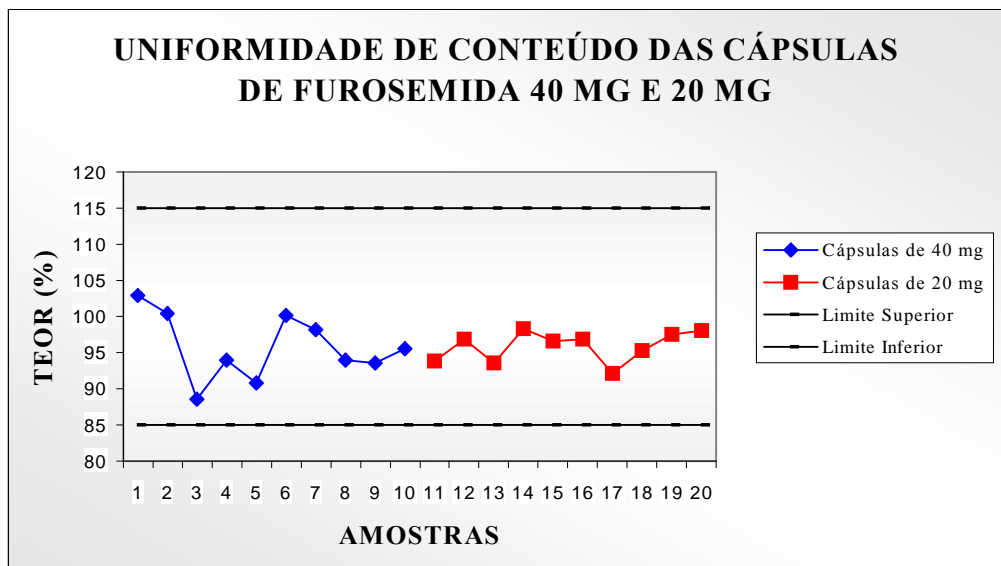


FIGURA 8- Resultados obtidos nas determinações de Uniformidade de Conteúdo das cápsulas de furosemida (40 mg) e (20 mg) do Lab A2 e A4.

4.4 Variação de peso, teor, uniformidade de conteúdo, friabilidade e dureza dos comprimidos de espironolactona contendo 25 mg.

TABELA 8 – Resultados obtidos nas determinações de peso médio dos comprimidos inteiros contendo 25 mg de espironolactona dos laboratórios A1, A2.

Amostras	Laboratório A1 Peso médio (g)	Laboratório A2 Peso médio (g)
1	0,1994	0,2040
2	0,2040	0,2009
3	0,1999	0,2047
4	0,2043	0,2008
5	0,1950	0,2015
6	0,2002	0,1989
7	0,2025	0,2042
8	0,2038	0,2028
9	0,2015	0,2035
10	0,2038	0,2030
11	0,2039	0,1994
12	0,2021	0,2027
13	0,1987	0,1980
14	0,2023	0,1986
15	0,2008	0,1988
16	0,2050	0,1994
17	0,2028	0,1922
18	0,1995	0,1987
19	0,2018	0,2023
20	0,2015	0,2006
MÉDIA	0,2016	0,2006
Desvio	0,0024	0,0029

Padrão		
CV%	1,19	1,45

CV% = Coeficiente de variação (n = 20 determinações)

TABELA 9 – Resultados obtidos nas determinações de peso médio das 20 metades a partir de 10 comprimidos íntegros contendo 25 mg de espironolactona dos laboratórios A1, A2.

Amostras	Laboratório A1 Peso médio (g)	Laboratório A2 Peso médio (g)
1	0,0993	0,1000
2	0,1002	0,1030
3	0,1026	0,1049
4	0,1014	0,0894
5	0,1025	0,1077
6	0,0995	0,0885
7	0,1002	0,0992
8	0,1013	0,1008
9	0,1087	0,0916
10	0,0938	0,1028
11	0,1002	0,1238
12	0,1020	0,0808
13	0,1109	0,1087
14	0,0837	0,0978
15	0,1018	0,1011
16	0,0982	0,0951
17	0,0945	0,1059
18	0,1064	0,0975
19	0,0940	0,1060
20	0,1048	0,1006
Média	0,1003	0,1003
Desvio	0,0059	0,0090
Padrão		
CV%	5,88	8,97

CV% = Coeficiente de variação (n = 20 determinações)

TABELA 10 - Resultados obtidos nas determinações de teor nos comprimidos de espironolactona 25 mg dos laboratórios A1, A2.

Laboratórios	Laboratório A1 Teor (%)	Laboratório A2 Teor (%)
Média (%)	95,62	99,56

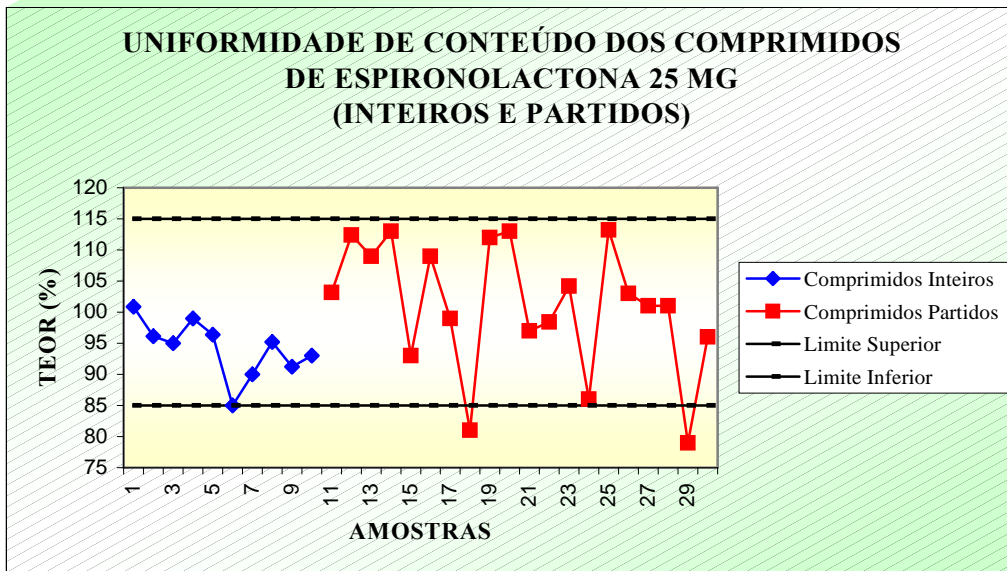


FIGURA 9- Resultados obtidos nas determinações de Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos inteiros e partidos (25 mg) do Lab A1.

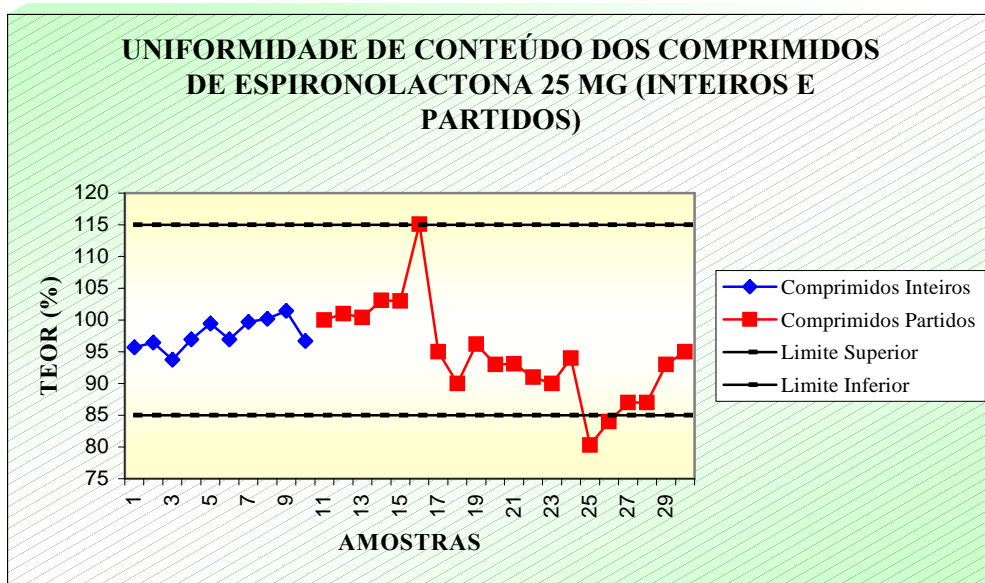


FIGURA 10- Resultados obtidos nas determinações de Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos inteiros e partidos (25 mg) do Lab A2.

TABELA 11 - Resultados obtidos nas determinações da friabilidade dos comprimidos de espironolactona 25 mg dos laboratórios A1, A2.

Laboratório A1 (%)	Laboratório A2 (%)
0,149	0,164

TABELA 12 - Resultados obtidos nas determinações da dureza dos comprimidos de espironolactona 25 mg dos laboratórios A1, A2.

Amostras	Laboratório A1 (%)	Laboratório A2 (%)
1	9,0	10,0
2	11,0	9,0
3	10,5	7,5
4	9,0	8,0
5	8,5	8,5
6	8,0	10,5
7	9,0	9,0
8	8,5	8,5
9	8,0	9,5
10	9,0	9,5
Média	9,05	9,0
Desvio Padrão	0,9846	0,9129
CV%	10,88	10,14

CV% = Coeficiente de variação (n = 10 determinações)

4.5. Variação de peso, teor e uniformidade de conteúdo das cápsulas contendo 25 mg de espironolactona e das cápsulas contendo 12,5 mg de espironolactona.

TABELA 13 – Resultados obtidos nas determinações de peso médio das cápsulas manipuladas contendo 25 mg de espironolactona do laboratório A1 e A2 e contendo 12,5 mg de espironolactona do laboratório A3 e A4.

Amostras	Laboratório A1 Peso médio (g)	Laboratório A2 Peso médio (g)	Laboratório A3 Peso médio (g)	Laboratório A4 Peso médio (g)
1	0,1685	0,1597	0,1121	0,1196
2	0,1716	0,1606	0,1114	0,1146
3	0,1657	0,1516	0,1169	0,1192
4	0,1672	0,1498	0,1200	0,1194
5	0,1696	0,1556	0,1181	0,1233
6	0,1667	0,1538	0,1174	0,1239
7	0,1643	0,1505	0,1198	0,1199
8	0,1679	0,1584	0,1160	0,1223
9	0,1679	0,1565	0,1185	0,1249
10	0,1654	0,1618	0,1187	0,1173
11	0,1646	0,1628	0,1193	0,1155
12	0,1672	0,1568	0,1156	0,1209
13	0,1589	0,1558	0,1124	0,1237
14	0,1681	0,1627	0,1188	0,1198
15	0,1722	0,1574	0,1123	0,1172
16	0,1666	0,1515	0,1153	0,1156
17	0,1632	0,1520	0,1199	0,1235
18	0,1691	0,1579	0,1234	0,1173
19	0,1725	0,1554	0,1155	0,1192
20	0,1683	0,1574	0,1186	0,1199
MÉDIA	0,1672	0,1564	0,1170	0,1198

Desvio Padrão	0,0032	0,0040	0,0032	0,0030
CV%	1,91	2,56	2,74	2,50

CV% = Coeficiente de variação (n = 20 determinações)

TABELA 14 - Resultados obtidos nas determinações de teor nas cápsulas de espironolactona 25 mg dos laboratórios A1, A2.

Laboratórios	Teor (%)	Teor (%)	Médias
A1	106,5	95,0	100,75
A2	107,3	98,7	103,0

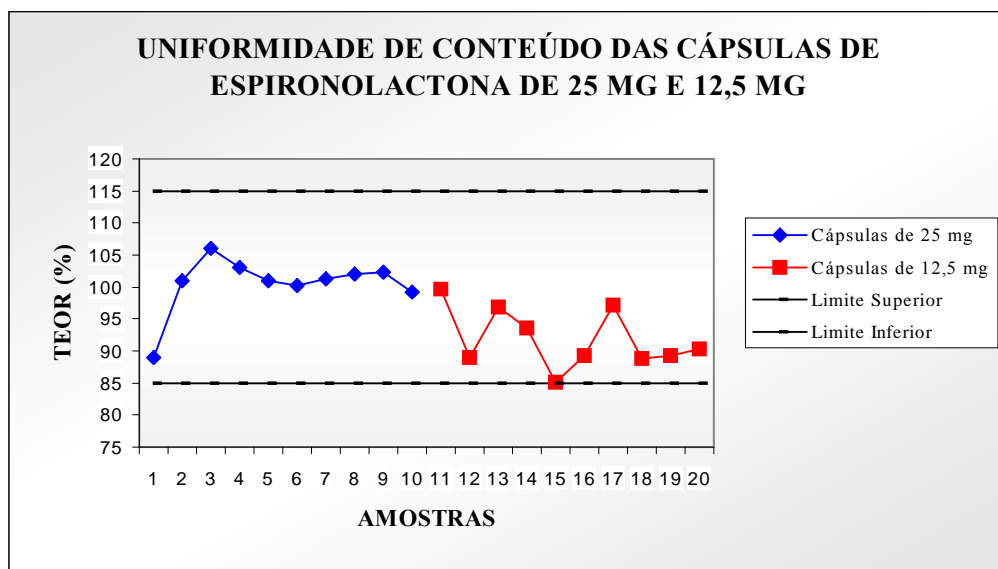


FIGURA 11- Resultados obtidos nas determinações de Uniformidade de Conteúdo das cápsulas (25 mg) e (12,5 mg) do Lab A1 e A3.

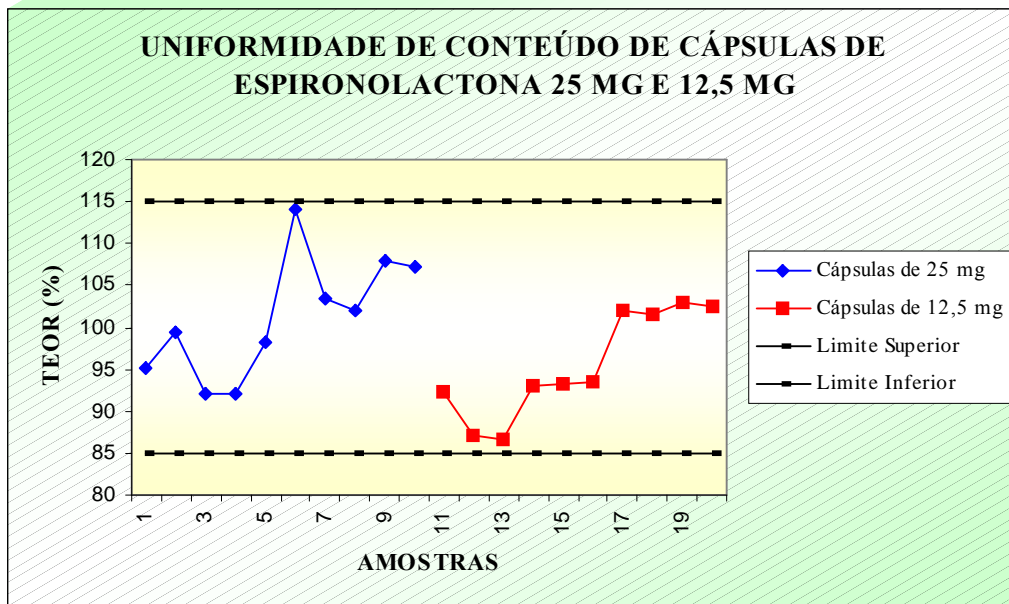


FIGURA 12- Resultados obtidos nas determinações de Uniformidade de Conteúdo das cápsulas (25 mg) e (12,5 mg) do Lab A2 e A4.

5. Discussão

Especificações descritas em compêndios oficiais preconizam que, para comprimidos cujo valor nominal declarado de peso estiver compreendido até 80 mg, o limite de variação permitido é de +/- 10%. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou a baixo do dobro das porcentagens indicadas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4^a ed., 1998). Os resultados de peso médio, apresentados na Tabela 1, indicam que todos os comprimidos atenderam às especificações. Dentre os comprimidos estudados, aqueles provenientes do laboratório A2 foram os que apresentaram maior coeficiente de variação, 1,56%; os demais apresentaram valores de coeficientes de variação compreendidos entre 0,79% e 1,52%. De um modo geral, os comprimidos inteiros apresentaram bons valores de coeficiente de variação.

Os resultados de peso médio, apresentados na Tabela 8 do item 4.4, também indicam que todos os comprimidos avaliados atenderam às especificações.

Baseado nas especificações da British Pharmacopeia (2005) e Farmacopéia Brasileira 4^a ed. (1998), para comprimidos de liberação imediata contendo furosemida, o teor calculado deve encontrar-se no limite entre 90,0% e 110,0% do valor declarado. Os comprimidos analisados encontram-se dentro das especificações, como pode ser visto na Tabela 3. Assim como também para o ensaio de determinação do teor de fármaco nas amostras de comprimidos de liberação imediata contendo espironolactona 25 mg, os comprimidos analisados encontram-se de acordo com as especificações, a quantidade de fármaco não pode ser menor que 95% ou maior que 105% do valor rotulado como podem ser notados na Tabela 10.

De maneira similar, todos os resultados dos ensaios de uniformidade de conteúdo, realizados para os comprimidos íntegros de liberação imediata contendo furosemida 40 mg e espironolactona 25 mg, preconizado pela a United States Pharmacopeia 29^a ed. (2006), apresentaram-se de acordo com as especificações, ou seja, os comprimidos devem apresentar quantidade de fármaco entre 85% e 115% do valor rotulado e coeficiente de variação (desvio padrão relativo) menor ou igual a 6,0%, (Figuras 3, 4, 5 e 6) e (Figuras 9 e 10).

Em 2001, a Farmacopéia Européia (EUROPEAN PHARMACOPEIA – EP) adotou uma alteração na monografia dos comprimidos, incluindo um parágrafo requerendo o teste de uniformidade de conteúdo ou de massa para as partes divididas dos comprimidos marcados. Tal requerimento não é exclusivo aos medicamentos contendo fármacos com baixo índice terapêutico. A adoção deste requerimento foi um fato importante, contudo, não ficou claro no texto quando é necessário realizar o teste de uniformidade de conteúdo ou de massa. Ainda, o método de quebra não foi definido.

Nesse trabalho, foi utilizado o método de quebra de comprimidos, empregando-se um cortador de comprimidos manual, encontrado nas drogarias do Brasil, comercializado sob diferentes formatos e cores.

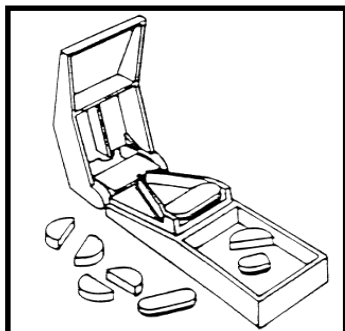


FIGURA 13 - Representação esquemática de um cortador de comprimidos (VAN SANTEN; BARENDIS e FRIJLINK, 2002).

A Farmacopéia Portuguesa 7^a ed. (1997) preconiza que o ensaio de divisibilidade de comprimidos com sulcos não é um teste de rotina para avaliação da qualidade de todos os lotes produzidos, mas constitui-se como indicador das características do produto durante a fase de desenvolvimento das formas farmacêuticas sólidas orais ou após qualquer alteração da composição qualitativa ou quantitativa do medicamento (COSTA *et al.*, 1998).

Spiegeleer e colaboradores (2005) discutem alternativas para critérios de aceitação, geralmente baseados nas variações de massas de comprimidos partidos e argumentam que as mesmas são maiores nos comprimidos divididos, quando comparados aos íntegros. Essa afirmação está de acordo com os altos valores de coeficiente de variação encontrados nos ensaios de peso médio e de uniformidade de conteúdo realizados com as metades dos comprimidos de furosemida estudados e de espironolactona, ainda que as mesmas estejam em acordo com a especificação da Farmacopéia Portuguesa 7^a ed. (1997) para o ensaio de divisibilidade descrito.

A dureza de um comprimido pode influenciar na partição da forma farmacêutica. Na prática, considera-se como valor mínimo exigido, 30 N (3 Kgf). Todas as formulações analisadas de furosemida 40 mg e espironolactona 25 mg, encontraram-se de acordo com as especificações (Tabelas 5 e 12).

A friabilidade é outro parâmetro capaz de determinar a resistência mecânica dos comprimidos. De acordo com a literatura, são toleradas perdas com valores inferiores a 1,5% de massa em relação ao peso de 10 comprimidos no início do teste. Todas as formulações analisadas de furosemida 40 mg e espironolactona 25 mg encontraram-se de acordo com as especificações (Tabelas 4 e 11).

Os lotes de cápsulas manipulados contendo 40 mg de furosemida e 20 mg de furosemida atenderam às especificações farmacopéicas para todos os ensaios realizados. Os resultados de peso médio, apresentados na Tabela 6, indicam que todas as cápsulas atenderam às especificações. Dentre as cápsulas estudadas, aquelas provenientes do laboratório A4 foram as que apresentaram maior coeficiente de variação, 4, 8%; as demais

apresentaram valores de coeficientes de variação compreendidos entre 3,0% e 4,01%. O mesmo pode ser observado nos resultados das análises dos lotes das cápsulas manipuladas contendo 25 mg e 12,5 mg de espironolactona, onde todas atenderam as especificações farmacopêicas para o ensaio de peso médio, apresentando valores de coeficientes de variação compreendidos entre 1,91% e 2,74% (Tabela 13).

Baseado nas especificações da British Pharmacopeia (2005) e Farmacopéia Brasileira 4ª ed. (1998), para comprimidos de liberação imediata contendo furosemida, o teor calculado deve encontrar-se no limite entre 90,0% e 110,0% do valor declarado. Como não foi encontrada monografia oficial para as cápsulas analisadas nos compêndios consultados, o limite acima foi considerado e as mesmas encontram-se dentro das especificações, como pode ser visto na Tabela 7.

Seguindo as mesmas especificações para comprimidos de liberação imediata contendo espironolactona, o teor calculado para as cápsulas analisadas deve estar compreendido entre 95% e 105% do valor rotulado. Em todas as formulações este intervalo foi obedecido, como pode ser visto na Tabela 10.

Todos os resultados dos ensaios de uniformidade de conteúdo, realizados para as cápsulas contendo furosemida 40 mg e 20 mg de furosemida, de acordo com a United States Pharmacopeia 29ª ed. (2006), atenderam às especificações, ou seja, as cápsulas devem apresentar quantidade de fármaco entre 85 e 115 % do valor rotulado e coeficiente de variação (desvio padrão relativo) menor ou igual a 6,0 %, (Figuras 7 e 8).

No entanto somente o lote de cápsulas contendo 12,5 mg de espironolactona do laboratório A3 atendeu às especificações farmacopêicas para o primeiro estágio do teste de uniformidade de conteúdo, sendo necessário aplicar o segundo estágio do teste de uniformidade de conteúdo para mais 20 cápsulas do laboratório A1, A2 e A4, já que as mesmas apresentaram coeficientes de variação fora do especificado pelo teste.

6. Conclusão

A proposta de estudar a influência da quebra de comprimidos empregando cortador manual, verificando se a mesma poderia afetar a posologia através da observação de diferenças significativas na uniformidade de massa, mostrou que mesmo sob condições rigorosamente controladas durante a partição, houve uma variabilidade nos resultados, o que poderia sugerir perdas de partículas durante o processo. A partição do comprimido ao meio é prejudicial ao paciente, especialmente se o produto for de liberação sustentada, ou seja, o produto é liberado durante todo o dia no organismo, 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 pode comprometer o tratamento e a saúde do paciente.

Uma das alternativas mais apropriadas para contornar o problema da divisão é recorrer ao setor magistral capaz de manipular cápsulas contendo o fármaco, caso esse esteja disponível como matéria-prima, na dosagem correta prescrita pelo médico.

Tal procedimento é uma das vantagens da farmácia magistral e um dos principais aspectos que caracterizam o setor: “A personalização e individualização do tratamento”.

* **Vanessa Alves Pinheiro** é mestre em Fármaco e Medicamentos pela USP-SP e professora

de farmacotécnica e tecnologia farmacêutica da UNIPAC-MG.

Denilton Silvacosta é farmacêutico da Uninove-SP e ex-aluno de pós-graduação do CBES-SP.

Gilson Bento de Oliveira é ex-aluno do curso de Farmácia da Uninove-SP.

Rodrigo José Lupatini Nogueira é professor de farmacotécnica da UNIPAC e diretor técnico da Farmácia de Manipulação RX Pharmaceutica em Juiz de Fora (MG).

Endereço para correspondência: Av. Olegário Maciel, 375/202, Santa Helena, Juiz de Fora (MG), Brasil, email: vanphdusp@yahoo.com.br.

Referências Bibliográficas:

BRITISH Pharmacopeia. London: Stationery Office, 2005. 1 CD-ROM.

COSTA, P. FERREIRA, D.C. LOBO, J.M.S. Divisibilidade de comprimidos. **Revista portuguesa de farmácia**, Vol. XLVIII, Nº 1, Jan/Fev/Mar, 1998.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988, p.v.1.1-v1.5.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA. VI. INFARMED- INCM, Lisboa, 1997.p.138.

HORN, L.W., KUHN, R.J., KANGA, J.F., Evaluation of the reproducibility of tablet splitting to provide accurate doses for the pediatric population. *J.Pediatr Pharm Pract* 1999;4:38-42.

MARRIOT, J.L., NATION, R.L., Splitting tablets, *Australian Prescriber*, v.25, n.6, p.133-135, 2002.

Mc DEVITT, J.T, GURST, A.H, CHEN,Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy* 1998;18:193-7.

UNITED States Pharmacopeia. 29.ed. Rockville: UNITED States Pharmacopeial Convention, 2006.

VAN SANTEN, E.; BARENDTS, D.M.; FRIJLINK, H.W. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm.* v.53,p.139-145, 2002.

Forma Farmacêutica Sólida – Pós

Definição

Pós são misturas secas de fármacos e ou outras substâncias finamente divididos, que podem ser para uso interno (pós-orais) ou uso externo (pós-tópicos). (USP, USP-Pharmacist's Pharmacopeia, 2005). Constituídos de finas partículas, em preparações farmacêuticas geralmente variam na faixa de 0,1 a 10 μ .

Classificados de Pós:

-*Pós Simples*: resultam da pulverização de uma única substância;

-*Pós Compostos*: são obtidos da mistura de dois ou mais pós simples.

Propriedades dos Pós:

Quando possuem partículas menores facilitam a preparação de um pó mais homogêneo com maior capacidade de adsorção e, tenuidade homogênea.

Vantagens

- Possibilidade de obtenção de uma gama maior de doses requeridas pelos pacientes;
- São menos sujeitos à degradação e mais estáveis que os líquidos;
- Partículas reduzidas dos pós permitem dissolução mais rápida e maior biodisponibilidade do que formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas;
- Menor manifestação de efeitos irritantes na mucosa gástrica em comparação com as cápsulas e comprimidos;
- Para muitos pacientes, principalmente pediátricos e geriátricos, são mais fáceis de serem deglutidos em relação às cápsulas e comprimidos;
- Possibilidade de serem administrados através de sondas gástricas (pacientes internados).

Desvantagens

- Pós possuem uma grande área de superfície exposta ao ar/ambiente, o que pode facilitar sua deterioração;
- Pós constituídos por fármacos de sabores desagradáveis são mais difíceis de terem seu sabor mascarado em relação às formas farmacêuticas;
- Sachês, envelopes, papéis com pós demandam maior tempo para o seu preparo em relação às outras formas de uso oral, já que as doses são pesadas individualmente.

Técnica de Preparação:

Trituração

O processo de redução das partículas, é realizado geralmente com ajuda de um gral com o pistilo.

Pode também ser empregada a pulverização por intervenção, que consiste em umedecer primeiramente o sólido em um mínimo de solvente volátil adequado (composto interveniente), tal como álcool ou a acetona. Tritura-se então o sólido com o solvente até que este último evapore. (ex.: trituração de cânfora por intermédio do álcool; do peróxido de benzoila por intermédio da acetona ou álcool benzílico e, dos cristais de metoxipsoraleno com álcool).

Tamisação

Operação farmacêutica que tem por objetivo separar frações de uma mistura pulverulenta ou granulada em função do tamanho das partículas presentes e, na farmácia também é utilizado para desagregação de pós. O instrumento para realizar a tamisação é o tamis. Cada tamis é designado por um número que corresponde ao quadrado formado pelo espaço vazio interno de cada malha. A classificação em função de sua malha e a respectiva tenuidade e emprego dos pós obtidos.

Classificação de tamises e sua relação com a tenuidade dos pós:

Tamis nº Mesh	Abertura (mm)	Abertura (µm)	Descrição	Emprego
8	2,38	2380	Muito Grosso	Sais granulados efervescentes e para pós de comprimidos.
10	2	2000	Muito Grosso	Idem acima.
30	0,59	590	Grosso	Sais granulados efervescentes e para pós de comprimidos
50	0,297	297	Moderadamente Grosso	Sais granulados efervescentes e para pós de comprimidos
60	0,250	250	Fino	Sais granulados efervescentes, para pós de comprimidos e para encapsulação.
80	0,177	177	Muito Fino	Sais granulados efervescentes, para pós de comprimidos e para encapsulação
100	0,149	149	Muito Fino	Idem acima.

Nota: a caracterização da tenuidade de um pó pode ser feita com a ajuda de um ou dois tamises. Quando o pó é caracterizado por um tamis, o tamis correspondente deve deixar passar pelo menos 97% deste pó; quando o pó é caracterizado por dois tamises, o número imediatamente maior corresponde ao tamis que deixa passar pelo menos 95% deste pó e o menor corresponde ao tamis que deixa passar no máximo 40%.

Mistura

É uma operação que visa obter um pó que qualquer amostra deste tenha composição idêntica à outra amostra da mistura total; ou seja, a mistura deve ter a mesma composição em todos os seus pontos. Para que se consiga isso é ideal que os pós em seu estado inicial tenham uma densidade e tamanho de partículas semelhantes. Para isso, é necessário efetuar uma pulverização seguida de tamisação.

A operação de mistura de pós é geralmente realizada após a pesagem e redução do tamanho das partículas. Como nas formulações magistrais as quantidades são reduzidas, as misturas são realizadas por espatulação ou trituração.

Estabilidade e Incompatibilidade de Pós ou Mistura de Pós

Substâncias Higroscópicas: são aquelas que absorvem a umidade do ar.

Substâncias deliçescentes: substâncias que são higroscópicas e ao absorverem a umidade do ar, liquefazem-se parcialmente ou totalmente.

Exemplos de substâncias higroscópicas e deliqüescentes:

Sulfato de efedrina	Fenobarbital sódico	Cromoglicato dissódico
Bromidrato de hioscinamina	Pilocarpina(base / cloridrato)	Subnitrito de bismuto
Pepsina	Citrato de potássio	Sais de Colina
Cloreto de Alumínio	Cloreto de sódio	Dexpantenol
Cloreto de benzalcônio	Cloreto de magnésio	Cianocobalamina (Vit.B12)
Fosfato sódico Betametasona	Amoxicilina	Heparina Sódica
Pantotenato de cálcio	Cloreto de bezetônio	Cloridrato de anfepramona
Cloral hidratado	Fenitoína sódica	Cloridrato Oxitetraciclina
Fosfato de Clindamicina	Carbômeros	CMC.

Pós Eflorescentes

São substâncias cristalinas ou hidratadas que ao serem pulverizadas liberam água de cristalização ou de hidratação. Esta água pode ser liberada durante a manipulação ou com a exposição a um ambiente de baixa umidade relativa. A eflorescência é aumentada com a pulverização, devido ao aumento da superfície de evaporação. Ex.: cloreto de alumínio hexahidratado.

Misturas Eutéticas

É definida como aquela que resulta da mistura de componentes sólidos cuja proporção lhe confira o ponto de fusão inferior ao de qualquer dos componentes isolados, ou seja, trata-se da mistura de sólidos que se liquefaz ou se torna pastosa em temperatura ambiente.

Exemplos:

Acetanilida	Lidocaína	Cânfora	Salicilatos
Ácido acetil salicílico	Mentol	Fenol	Timol
Ácido salicílico	β - naftol	Cloral hidratado	Benzocaína
Antipirina	Resorcina	Prilocaína	Aminopirina