

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
CURSO DE FARMÁCIA**

JOSIANE DE OLIVEIRA SILVA

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE PARTIÇÃO EM COMPRIMIDOS
SULCADOS DE ATENOLOL 50 mg**

Uberaba – MG
2020

JOSIANE DE OLIVEIRA SILVA

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE PARTIÇÃO EM COMPRIMIDOS
SULCADOS DE ATENOLOL 50 mg**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Farmacêutico, curso de graduação em Farmácia.

Professor: Dr. Renato Bortocan

Josiane de Oliveira Silva

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE PARTIÇÃO EM COMPRIMIDOS
SULCADOS DE ATENOLOL 50 mg**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Farmacêutico, curso de graduação em Farmácia.

Uberaba, MG ____ de _____ de 2020.

Professor: Dr. Renato Bortocan
Orientador

Convidado

Convidado

RESUMO

A prática de partição de medicamentos é muito comum para obtenção da dose prescrita pelo profissional da saúde, visto que comprimidos disponíveis no mercado farmacêutico nem sempre estão em doses apropriadas à prática clínica, a partição de comprimidos além de ajustar doses, também é utilizada para diminuir o custo de medicamentos. A Hipertensão Arterial Sistêmica constitui importante fator de risco para complicações cardíacas e cerebrovasculares, sendo considerada um problema de saúde pública em âmbito mundial. O atenolol é um fármaco que pertence ao grupo dos bloqueadores β caridoseletivos e pode ser usado no tratamento anti-hipertensivo por reduzir a pressão sanguínea, no tratamento contra a angina (“dor no peito”) por aliviar seus sintomas, como tratamento da arritmia por regular os batimentos cardíacos e como tratamento de infarto do miocárdio. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o doseamento dos comprimidos sulcados de atenolol de 50 mg a prática de partição do mesmo com a utilização de um cortador de comprimidos, através da determinação da uniformidade de conteúdo nas metades provenientes de sua partição, segundo a última edição da Farmacopeia Brasileira, aplicando os métodos analíticos para o doseamento de cada amostra, afim de comprovar se houve perda da dosagem ou não. De acordo com os resultados obtidos no teste para avaliar a concentração do ativo nas metades dos comprimidos de atenolol 50 mg, pôde-se verificar que houve variações significativas nas metades analisadas, porém cabe ressaltar que o campo amostral foi pequeno, sendo necessário um estudo com um número maior de unidades. Assim sendo considera-se não aceitável a partição de comprimidos, mesmo aqueles produzidos com sulco.

Palavras-chave: Partição de comprimido. Atenolol. Hipertensão Arterial

ABSTRACT

The practice of drug partition is very common to obtain the dose prescribed by the health professional, since pills available in the pharmaceutical market are not always in doses appropriate to clinical practice, the partition of pills in addition to adjusting doses is also used to decrease the cost of drugs. Systemic arterial hypertension is an important risk factor for cardiac and cerebrovascular complications, being considered a public health problem worldwide. Atenolol is a drug that belongs to the group of cardioselective β blockers and can be used in the antihypertensive treatment by reducing blood pressure, in the treatment against angina (“chest pain”) by relieving its symptoms, as treatment of arrhythmia by regulate heart rate and as a treatment for myocardial infarction. The objective of the present study was to evaluate the dosage of grooved atenolol 50 mg tablets, the practice of partitioning it with the use of a tablet cutter, by determining the uniformity of content in the halves from its partition, according to the latest edition of the Brazilian Pharmacopoeia, applying the analytical methods for the dosage of each sample, in order to check if there was a loss of dosage or not. According to the results obtained in the test to evaluate the concentration of the active in the halves of the atenolol 50 mg tablets, it was possible to verify that there were significant variations in the halves analyzed, however it is worth mentioning that the sample field was small, requiring a study with a larger number of units. Therefore, it is considered unacceptable to partition tablets, even those produced with grooves.

Keywords: Partition of medicines. Atenolol. Arterial hypertension.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Peso dos comprimidos inteiros e suas respectivas metades	14
Tabela 2: Valores obtidos no doseamento do ativo e sua variação(%).	14

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 OBJETIVOS	11
3 MATERIAIS E METODOLOGIA	11
3.1 MATERIAIS- LABORATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO	10
3.2 METODOLOGIA	10
4 RESULTADOS	12
5 CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS	17

1 INTRODUÇÃO

A partição é muito perigosa devido diferença no teor, pode causar intoxicações O comprimido é uma forma farmacêutica sólida que se encontra em dose única ou mais de dois princípios ativo dependendo do fármaco, também pode contar com excipientes ou não e pode ser adquirida através da compressão com quantidade específica de partículas uniformes. Apresenta uma grande diversidade de tamanhos e formas, podendo também na sua superfície exibir marcações, os mesmos ainda podem passar ou não pelo processo de revestimento (BRASIL, 2011a).

As apresentações de comprimidos disponíveis no mercado farmacêutico nem sempre estão em doses apropriadas à prática clínica, sendo um estímulo à partição dos mesmos. A partição de comprimidos também é realizada ou recomendada com a finalidade de reduzir o custo da terapia, pois, geralmente, comprimidos com doses individuais mais elevadas são mais baratos do que os medicamentos com doses menores, por isso muitos pacientes optam pela escolha mais barata economicamente.

Embora a prática que partição de comprimidos seja prejudicial aos tratamentos de saúde segunda a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil, é comum encontrar a realização desta prática.

Segundo Brasil (2010) comprimidos sulcados são aqueles que apresentam sulcos ao meio, o sulco é conhecido como uma marca estreita presente no meio do comprimido, marca não muito profunda, o sulco também é conhecido como fissura ou ranhura. A recomendação é que apenas comprimidos sulcados sejam partidos em casos de necessidade. (BRASIL, 2010)

A Hipertensão Arterial Sistêmica é uma doença que atinge milhões de pessoas, sendo um considerável fator de risco para desenvolver problemas cardíacos e cerebrovasculares,

O atenolol é um fármaco que pertence ao grupo dos bloqueadores β cardioseletivos e pode ser usado no tratamento anti-hipertensivo por reduzir a pressão sanguínea, no tratamento contra a angina por aliviar seus sintomas, como tratamento da arritmia por regular os batimentos cardíacos e também como tratamento de infarto do miocárdio.

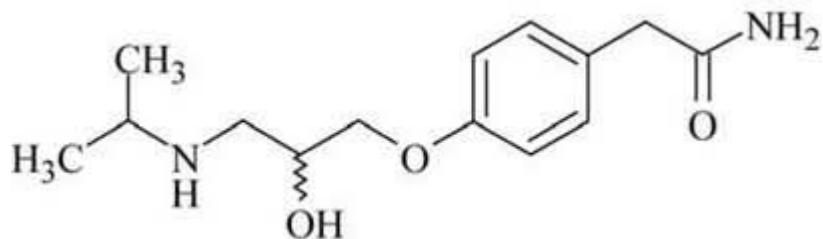


Figura1- Estrutura química do atenolol (C₁₄H₂₂N₂O₃).

Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010).

O atenolol pode ser caracterizado como (RS)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenilacetamida. Este é um composto com massa molar de aproximadamente 266, polar e também hidrofílico e com carga positiva em pH's acima do pH fisiológico, $\pm 7,3$.

A determinação do teor dos princípios ativos é um dos ensaios analíticos mais relevantes de controle de qualidade físico-químico, sendo que, através deste teste é possível saber a verdadeira concentração do fármaco a qual tem relação da dose que será gerida com propósito de alcançar uma finalidade terapêutica. (SOLON et al., 2012).

Comprimidos sulcados

São várias evidências sobre a correlação entre o sulco presente em alguns comprimidos e uma maior destreza na partição. No entanto, apesar de comumente difundida, a premissa de que todos os comprimidos sulcados podem ser partidos é falsa, não possui sustentação legal e, na maioria dos casos, não é respaldada pelo fabricante. A simples presença do sulco pode induzir os pacientes e até mesmo os profissionais de saúde a enganos com repercussão clínica desastrosa. (BOLETIM, 2018).

Riscos associados ao processo de partição de comprimidos

A partição de comprimidos pode causar falta de uniformidade entre as partes. Dependendo do medicamento e/ou protocolo de tratamento, isso pode resultar em dosagens subterapêuticas ou sobredosagens. Tendo em vista que comprimido fracionado apresenta-se mais frágil a mudanças, como possibilidade de contaminação microbiológica, diminuição de sua resistência mecânica (friabilidade). O comprimido fracionado não estando mais na sua embalagem primária pode alterar sua estabilidade. (CONTI; ADELINO; LEITE; SABINA, 2007).

A respeito dos medicamentos com baixo índice terapêutico graves no paciente. Não é recomendado a partição em comprimidos com sistemas de liberação modificada, uma vez que pode afetar o mecanismo de liberação. (BOLETIM, 2018).

2 OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a concentração de ativo após processo de partição de comprimidos sulcados de atenolol 50 mg.

3. MATERIAIS E METODOLOGIA

3.1 MATERIAIS- LABORATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO

- Balança analítica And modelo HR120;
- Espectrofotômetro Femto modelo 482;
- Balões volumétricos;
- Atenolol padrão;
- Metanol;
- Béquers;
- Comprimidos Atenolol 50 mg.

3.2 METODOLOGIA

O atenolol foi dosado de acordo com a metodologia de doseamento conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. 2010.

Os 5 comprimidos de atenolol 50 mg, foram pesados individualmente em balança analítica, sendo anotados os pesos individuais. Posteriormente cada comprimido foi partido usando o cortador de comprimidos. O peso de cada metade foi determinado, anotado e identificado. As metades foram transferidas para balões volumétricos de 25ml, totalizando 10 amostras. Os balões volumétricos foram completados com metanol. Após a total solubilização das amostras, as mesmas foram filtradas utilizando papel filtro quantitativo. Uma alíquota de cada amostra foi analisada em espectrofotômetro em um comprimento de onda em 226 nm. Para o preparo do padrão, uma massa de 25,5 mg foi pesada e recebeu o mesmo tratamento das amostras.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

No teste de doseamento foi avaliado a quantidade de ativo em cada metade do comprimido sulcado de atenolol. Após realizar a leitura da absorvância fez-se seguinte cálculo para a obtenção da concentração do padrão:

$$C = m / v \rightarrow C = 25,5\text{mg}/25\text{mL} \rightarrow C = 1,2\text{mg mL}$$

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010):

C = concentração;

m = massa;

v = volume.

Então usou-se a seguinte formula para encontrar o valor de épsilon:

$$Abs = \mathcal{E} \times C \times l \rightarrow 0,260 = \mathcal{E} \times 1,2 \times 1 \rightarrow \mathcal{E} = 0,260 / 0,2 \rightarrow \mathcal{E} = 0,25$$

Conforme a Farmacopeia Brasileira (2010):

Abs = absorvância;

\mathcal{E} = absortividade;

C = concentração;

l = caminho óptico.

Ao encontrar o valor de \mathcal{E} usou-se a mesma fórmula acima para a obtenção da concentração em cada amostra analisadas.

Para encontrar a quantidade de ativo (massa ativo = Ma) de cada metade fez-se o seguinte cálculo para os cinco comprimidos de atenolol utilizando a seguinte equação:

Comprimido 1:

Metade 1

$$Abs = \varepsilon \times C \times l \rightarrow 0,257 = 0,25 \times C \times 1 \rightarrow C = 0,257 / 0,25 \rightarrow C = 1,02 \text{ mg/mL}$$

$$Ma = C \times V = 1,02 \times 25 = 25,5 \text{ mg}$$

Metade 2

$$Abs = \varepsilon \times C \times l \rightarrow 0,250 = 0,25 \times C \times 1 \rightarrow C = 0,250 / 0,25 \rightarrow C = 1 \text{ mg/mL}$$

$$Ma = C \times V = 1 \times 25 = 25 \text{ mg}$$

Comprimido 2:

Metade 1

$$Abs = \varepsilon x C x l \rightarrow 0,277 = 0,25 x C x 1 \rightarrow C = 0,277 / 0,25 \rightarrow C = 1,10 \text{ mg/mL}$$

$$Ma = C x V = 1,10 x 25 = 27,5 \text{ mg}$$

Metade 2

$$Abs = \varepsilon x C x l \rightarrow 0,221 = 0,25 x C x 1 \rightarrow C = 0,250 / 0,25 \rightarrow C = 0,884 \text{ mg/mL}$$

$$Ma = C x V = 0,884 x 25 = 22,1 \text{ mg}$$

Comprimido 3

Metade 1

$$Abs = \varepsilon x C x l \rightarrow 0,246 = 0,25 x C x 1 \rightarrow C = 0,246 / 0,25 \rightarrow C = 0,984 \text{ mg/mL}$$

$$Ma = C x V = 0,984 x 25 = 24,6 \text{ mg}$$

Metade 2

$$Abs = \varepsilon x C x l \rightarrow 0,262 = 0,25 x C x 1 \rightarrow C = 0,262 / 0,25 \rightarrow C = 1,04 \text{ mg/mL}$$

$$Ma = C x V = 1,04 x 25 = 26 \text{ mg}$$

Comprimido 4

Metade 1

$$Abs = \varepsilon x C x l \rightarrow 0,268 = 0,25 x C x 1 \rightarrow C = 0,268 / 0,25 \rightarrow C = 1,07 \text{ mg/mL}$$

$$Ma = C x V = 1,07 x 25 = 26,75 \text{ mg}$$

Metade 2

$$Abs = \varepsilon x C x l \rightarrow 0,240 = 0,25 x C x 1 \rightarrow C = 0,240 / 0,25 \rightarrow C = 0,96 \text{ mg/mL}$$

$$Ma = C x V = 0,96 x 25 = 24 \text{ mg}$$

Comprimido 5

Metade 1

$$Abs = \varepsilon x C x l \rightarrow 0,250 = 0,25 x C x 1 \rightarrow C = 0,250 / 0,25 \rightarrow C = 1 \text{ mg/mL}$$

$$Ma = C x V = 1 x 25 = 25 \text{ mg}$$

Metade 2

$$Abs = \varepsilon \times C \times l \rightarrow 0,258 = 0,25 \times C \times 1 \rightarrow C = 0,258 / 0,25 \rightarrow C = 1,03 \text{ mg/mL}$$

$$Ma = C \times V = 1,03 \times 25 = 25,75 \text{ mg}$$

As tabelas 1 e 2 apresentam as variações de peso e teor do ativo (%) para as metades 01 e 02 dos comprimidos de atenolol.

Tabela 1: Peso dos comprimidos inteiros e suas respectivas metades

COMPRIMIDO INTEIRO		METADE 1	METADE 2
PESO (mg)		PESO (mg)	PESO (mg)
1	202,8	102,1	99,6
2	201,8	109,8	87,7
3	200,2	96,9	102,9
4	201,1	105,9	95,0
5	205,2	100,7	104,0

FONTE: Próprio autor (2020)

Tabela 2: Valores obtidos no doseamento do ativo e sua variação em (%)

DOSEAMENTO DO ATIVO (mg)		VARIACÃO EM (%)	
METADE 1	METADE 2	METADE 1	METADE 2
25,5	25,0	51,0	50,0
27,5	22,1	55,0	44,2
24,6	26,0	49,2	52,0
26,7	24,0	53,4	48,0
25,0	25,7	50,0	51,4

FONTE: Próprio autor (2020)

Os valores encontrados para a concentração de ativo nas metades dos comprimidos analisados não demonstram grandes variações em três dos cinco comprimidos avaliados, o que permitiria esta prática. Porém deve-se desenvolver um estudo com um número maior de

amostras em paralelo com um estudo farmacocinético para confirmar se variações como essas da concentração do fármaco permitiriam a manutenção da concentração plasmática terapêutica sem riscos ao paciente.

No Brasil há necessidade de desenvolver normas regulatórias para tornar a partição de comprimidos uma prática contida, fornecendo um mínimo de garantias para os usuários de medicamentos. Contudo, a legislação sanitária atual sobre o tema ainda se mostra rudimentar. A prática de partição de comprimidos necessita de subsídios científicos para garanti-la. Medidas como a concessão de incentivo às indústrias farmacêuticas para disponibilizarem medicamentos em faixas de dosagens mais amplas e em formas farmacêuticas alternativas poderiam reduzir consideravelmente a necessidade de fracionamento dos comprimidos.

Recomendações

- Verificar as informações do produto antes de recomendar a partição de comprimidos;
- Avaliar as habilidades do paciente no entendimento do processo de partição de forma a garantir a adesão do tratamento e a efetividade terapêutica.
- Avaliar as características de cada comprimido (tamanho, formato, dureza).
- Realizar a partição de um comprimido por vez.
- Evite armazenar as frações partidas em locais úmidos.
- Guardar a fração não utilizada na própria embalagem para uso posterior.
- Orientar o paciente sobre os esquemas terapêuticos envolvendo comprimidos partidos.
- Instruir o paciente adequadamente sobre o uso de partidores de comprimidos, quando necessário.
- Em geral, apenas comprimidos sulcados podem ser partidos. (BOLETIM, 2018).

5 CONCLUSÃO

A partição de comprimido é uma prática bem comum no Brasil, mesmo com as orientações necessárias de como fazer essa partição, o paciente está sujeito a ter seu tratamento comprometido. De acordo com os resultados obtidos no teste para avaliar a concentração do ativo nas metades dos comprimidos de atenolol 50 mg, pôde-se verificar que houve variações significativas nas metades analisadas, porém cabe ressaltar que o campo amostral foi pequeno, sendo necessário um estudo com um número maior de unidades. Assim sendo considera-se não aceitável a partição de comprimidos, mesmo aqueles produzidos com sulco.

REFERÊNCIAS

BOLETIM. **Partição de comprimidos**: Medicamentos. Vol. 17, nº 1. Centro de informações sobre medicamentos – UFS/LAGARTO. Departamento de Farmácia de Lagarto (DFAL). Maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância sanitária. Resolução RDC nº 210, de 04/08/2003. **Regulamento técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos**. Brasília: ANVISA, 2003b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**: Métodos Gerais. 5. ed. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz, vol. 01, 2010a.

CONTI, M. A.; ADELINO, C. C.; LEITE, L. B.; SABINA, B. V. Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado. **Conselho Federal de Farmácia**. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos. 2007; 12(04):1-3.

SOLON, L. G. da S. et al. Estudo de controle de qualidade físico-químico de suspensões orais manipuladas de naproxeno sódico. **Rev. Ciênc. Méd.**, Campinas, v. 21, n. 6, p.87-93, dez. 2012.