



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

CAMILA CAZETTA BARBOSA

**ANÁLISE DA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS DE
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)**

ARIQUEMES-RO

2013

Camila Cazetta Barbosa

**ANÁLISE DA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS DE
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, como requisito parcial a obtenção do grau de bacharelado em Farmácia Generalista.

Orientador (a): Prof^a. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá

Co-orientador (as): Prof^a. Camila Joana G. Amorim e Prof^a. Viviane C. Mantovani Pinelli

Ariquemes-RO

2013

Camila Cazetta Barbosa

ANÁLISE DA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientador (a): Prof^a. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof. Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof^a. Esp. Vivianne Guimarães Silva
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 21 de junho de 2013.

À Deus, meus familiares e namorado.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, que incomparável e inconfundível na sua bondade, compreendeu os meus anseios e me deu a necessária coragem para atingir o meu objetivo, dando-me força para que eu persistisse, mesmo frente a tantos obstáculos que encontrei ao longo do caminho, por permitir as vitórias de muitas lutas travadas durante meus estudos e por estar tão perto de mim em todos os momentos que precisei.

À minha **Mãe**, que sonhou comigo, que é meu exemplo de fé e esperança e que me dá força e coragem todos os dias para vencer, é difícil, em palavras, expressar o tamanho da minha gratidão por tudo o que fazes por mim. Obrigada pelo amor, dedicação, abdicção, por me transmitir tudo o que sabes. Obrigada ainda, pela mão amiga, pelo sorriso, pelos conselhos, meu muito obrigado por existires e por seres quem é, tenho um imenso orgulho de dizer que ti é minha mãe. Te amo muito.

Aos meus lindos irmãos: **Rubens Barbosa Junior**, que é meu o amor, o bem mais precioso que temos em nossas vidas; a você que me ensinou o quão valor tem o amor, você me faz acreditar cada dia mais em Deus. E **Cássia Cazetta Barbosa**, por acreditar em mim, pelo apoio e ajuda ao longo do curso, por estar ao meu lado nos momentos em que mais necessitei. Amo muito vocês!

À minha avó **Adelaide**, e aos meus tios **Valdicéia** e **Valdemir**, que me acolheram, e que por vezes não mediram esforços para me ajudar e que através do sentimento de compreensão e apoio, promovem o alicerce para a construção de um sonho, a quem honro e muito agradeço pelos esforços demonstrados que permitiu as condições de realização de toda essa etapa de minha vida e deste trabalho, o meu muito obrigado, amo vocês.

A todos os **meus professores** em especial **Prof^a Dr^a. Thalita Pedroni Formariz Pilon**, **Prof. Ms. Nelson de Oliveira Junior** e a **Prof.^a Ms. Fábria Maria de Sá**, porque eles sabem o quão importante foram nesta etapa de minha vida, porque ser mestre não é apenas lecionar; ser mestre é ser instrutor, amigo, guia e companheiro. É ser exemplo de dedicação, doação, dignidade pessoal e, sobretudo, de amor. A vocês, que além de compartilhar seus conhecimentos, souberam serem amigos, alegrando-se com nossas alegrias e apoiando-nos em nossas lutas mais difíceis, o meu muito obrigado.

A nossa amiga **Iara** que sempre estava presente doando o seu tempo e seu trabalho de forma grandiosa a qual nunca esqueceremos, dos momentos pelos quais foram os melhores durante o desenvolvimento do mesmo.

A minhas maiores colaboradoras e a amizade que cresceu entre nós, **Camila Amorim**, e **Viviani Pinelli**, pelos momentos que passamos juntas que foram os mais divertidos mesmo quando tudo estava errado, nunca nos deixando abalar e sempre ficando juntas para enfrentar os desafios que aparecessem.

Às pessoas que amo, que numa simples mensagem, telefonema, traziam um pouco de conforto e alívio, para as turbulências que enfrentei. A vocês, **Mayara Ferrari de Oliveira**, e **Maria Lucia Ferrari**, obrigada pelo apoio que deram quando o desânimo abateu. Agradeço pelo encorajamento nas horas de dúvida e pelo incentivo constante a continuar. A você, **Gustavo Ferrari de Oliveira**, por entender minha caminhada, por toda cumplicidade, por compartilhar minhas lágrimas e sorrisos, pelo amor, carinho, porque toda saudade é presença de alguém, de algum lugar, enfim; Eu amo você.

Agradeço também a todos que ajudaram direta e indiretamente para realização desse trabalho de conclusão e outros acontecimentos.

*“Em cada medicamento que alivia as dores da
humanidade está a ciência do farmacêutico.”*

Autor Desconhecido.

RESUMO

Para reduzir custos e até mesmo facilitar a deglutição, em alguns casos, os pacientes são instruídos a dividir os comprimidos, o que leva, muitas vezes, a obtenção de concentrações inferiores ao do fármaco de origem industrial. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da partição de comprimidos de ácido acetilsalicílico em sua concentração, o que foi realizado por meio de teste de titulação com comprimidos de ácido acetilsalicílico de 100 mg e de 500 mg, bem como das metades, as quais foram obtidas da partição em cortador manual. Os resultados mostraram que o lote de todos os comprimidos analisados apresentou concentrações superiores às indicadas no rótulo e que a administração de comprimidos partidos alterou significativamente a concentração de ácido acetilsalicílico nos comprimidos.

Palavras-chave: Partição de comprimidos, Ácido acetilsalicílico, Titulação.

ABSTRACT

To reduce costs and facilitate swallowing even, in some cases, patients are instructed to divide the pills, which leads often to obtain the lower concentrations of parent drug industry. The objective of this study was to evaluate the influence of partition acetylsalicylic acid pills in its concentration, which was accomplished by titration test with acetylsalicylic acid pills of 100 mg and 500 mg, and the halves, which were obtained partition in manual cutter. The results showed that all pills lot analyzed showed a higher concentration than indicated on the label that the administration of broken pills significantly alter the concentration of acetylsalicylic acid in pills.

Keywords: Partition pills, Acetylsalicylic acid, Titration.

LISTA DE ABREVIATURAS

Ácido Acetilsalicílico.....	AAS
Anti-inflamatório Não Esteroidal.....	AINE
Agência Nacional de Vigilância Sanitária.....	ANVISA
ácido clorídrico.....	HCl
Boas Práticas de Fabricação.....	BPF
Ciclo-oxigenase-1.....	COX-1
Ciclo-oxigenase-2.....	COX-2
carbonato de sódio.....	Na ₂ CO ₃
graus Celsius.....	°C
Gramas.....	g
hidróxido de sódio.....	NaOH
Normalidade.....	N
Miligramas.....	mg
Mililitros.....	mL

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Salgueiro branca – <i>Salix alba</i>	16
Figura 2 – Estrutura química de sequência até descoberta do ácido acetilsalicílico.....	17
Figura 3 – Protonação de anidrido acético pelo acético sulfúrico	17
Figura 4 – O próton (átomo H ⁺) é transferido para o átomo de oxigênio do éter.....	18
Figura 5 – Eliminação que origina o ácido acético.....	18
Figura 6 – Granuladeira.....	23
Figura 7 – Máquina de compressão.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Determinação do peso médio de comprimidos inteiros e parcionados de ácido acetilsalicílico de 100 mg.....	38
Tabela 2 – Determinação de titulação de neutralização dos comprimidos inteiros de ácido acetilsalicílico de 100 mg.....	39
Tabela 3 – Determinação de titulação de neutralização dos comprimidos parcionados de ácido acetilsalicílico de 100 mg.....	40
Tabela 4 – Determinação do peso médio de comprimidos inteiros e parcionados de ácido acetilsalicílico de 500 mg.....	42
Tabela 5 – Determinação de titulação de neutralização dos comprimidos inteiros de ácido acetilsalicílico de 500 mg.....	43
Tabela 6 – Determinação de titulação de neutralização dos comprimidos parcionados de ácido acetilsalicílico de 500 mg.....	44

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 ÁCIDO ACETILSALICILICO (AAS).....	16
2.1.1 Descoberta do Ácido Acetilsalicílico (AAS).....	16
2.1.2 Síntese do Ácido Acetilsalicílico.....	17
2.1.3 Indicação Terapêutica do Ácido Acetilsalicílico.....	18
2.1.4 Mecanismo de ação do Ácido Acetilsalicílico.....	19
2.1.5 Efeitos adversos.....	19
2.1.6 Interações medicamentos com Ácido Acetilsalicílico.....	20
2.1.7 Posologia.....	20
2.1.8 Salicilismo.....	21
2.2 FORMA FARMACEUTICA COMPRIMIDO.....	21
2.2.1 Composição e concepção de comprimidos.....	25
2.2.2 Controle de qualidade de comprimidos.....	27
2.3 PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS.....	30
2.3.1 Vantagens na partição de comprimidos.....	31
2.3.2 Desvantagens na partição de comprimidos.....	31
2.3.3 Efeitos relacionados á partição de comprimidos.....	31
3 OBJETIVOS.....	33
3.1 OBJETIVO GERAL.....	33
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	33
4 METODOLOGIA.....	34
4.1 VARIAÇÃO DE PESO DOS COMPRIMIDOS INTEIROS DE AAS DE 100 MG E 500 MG.....	34
4.2 VARIAÇÃO DE PESO DOS COMPRIMIDOS PARCIONADOS DE AAS DE 100 MG E 500 MG.....	34
4.3 TÉCNICA DE PREPARO E PADRONIZAÇÃO DA SOLUÇÃO DE NAOH 0,5 N.....	34
4.4 TÉCNICA DE PREPARO E PADRONIZAÇÃO DA SOLUÇÃO DE HCL 0,5 N.....	35
4.5 TITULAÇÃO DE NEUTRALIZAÇÃO INDIRETA PARA PUREZA DO AAS EM COMPRIMIDOS INTEIROS DE 100 MG E 500 MG.....	35

4.6 TITULAÇÃO DE NEUTRALIZAÇÃO INDIRETA PARA PUREZA DO AAS EM COMPRIMIDOS PARTIDOS DE 100 MG E 500 MG.....	36
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
6 CONCLUSÃO.....	46
7 REFERÊNCIAS.....	47

INTRODUÇÃO

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINE), porém possui propriedades antipirética, analgésica e antiplaquetária. Este medicamento pode ser administrado por via oral através da forma farmacêutica cápsulas ou comprimidos. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

Os comprimidos são classificados como formas farmacêuticas sólidas quando obtidos através da técnica de compressão. Apresentam-se como formas unitárias, com precisão de dose e mínima variação de conteúdo. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

O processo de compressão pode produzir comprimidos de várias formas e tamanhos, sendo utilizados diversos excipientes, entre eles os diluentes, os quais dão o volume necessário para a formulação, assim, obtendo-se comprimidos do tamanho desejado. Além deles, pode-se citar os aglutinantes ou adesivos, que promovem a interação entre as partículas da formulação, possibilitando a obtenção da forma farmacêutica granulado, além de manter a integridade do comprimido acabado; os agentes desintegrantes, que promovem a desintegração dos comprimidos em partículas menores depois da administração para que o fármaco fique disponível para a ação; os antiaderentes, deslizantes ou lubrificantes, que melhoram o fluxo do material para as matrizes, impedindo que o mesmo fique aderido na máquina de compressão. (PRISTA et al., 2003).

Ainda segundo Prista et al. (2003), os diâmetros e formas dos comprimidos são determinados pelas matrizes e punções empregados em sua compressão. A espessura do comprimido de ácido acetilsalicílico é determinada pela quantidade de excipientes e/ ou veículos e pela pressão aplicada durante a compressão. Além dessas características aparentes, os comprimidos devem atender as especificações físicas, desconhecidas pelos leigos, que são: espessura, dureza, desintegração, uniformidade de conteúdo e dissolução do fármaco. Estes fatores devem ser controlados durante a produção de um lote, assim como na produção de uma série, para garantir, não só a aparência externa do produto, mas também sua eficiência terapêutica.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o comprimido é uma forma farmacêutica de dose única, podendo conter um ou mais princípios

ativos e que deve contemplar todas as exigências para o controle de qualidade prescrito em monografias específicas. (BRASIL, 2005).

Quando comparados às demais formas farmacêuticas orais, os comprimidos possuem baixo custo, são produzidos em grande escala, sendo também compactáveis, leves, fáceis de embalar e de fácil deglutição, possuem precisão na dose, ótima conservação, mascaram sabores desagradáveis e apresentam volume reduzido. Por outro lado, esta forma farmacêutica possui algumas desvantagens, como: alguns fármacos são de difícil compressão, podem apresentar dissolução desfavorável, serem coesos demais e não apresentarem dose específica para cada paciente. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Por causa da necessidade de reduzir os custos ou conseguir doses mais baixas, que não são encontradas comercialmente disponíveis, os pacientes são instruídos, às vezes, a particionar os comprimidos. (TENG et al., 2002). Esta prática é muito utilizada como uma forma de obter a dose prescrita do medicamento. (MARRIOTT; NATION, 2002).

Dessa maneira, a maioria dos indivíduos desconhece o modo correto de executar a partição de comprimidos e, mesmo após a explicação, surgem mal-entendidos e até erros, pois é impossível prever a maneira como um comprimido será dividido e qual será seu perfil *in vivo* após essa operação. (COSTA et al., 2006). É importante ressaltar ainda que partir os comprimidos de forma desigual pode resultar em variação significativa nas doses administradas, o que pode ser clinicamente agravado no caso de fármacos com baixo índice terapêutico. (MARRIOTT; NATION, 2002).

Dessa forma, uma alternativa para evitar a partição de comprimidos é a substituição desses por cápsulas magistrais. Tal procedimento já ocorre em alguns países nos quais a regulamentação vigente define a farmácia de manipulação como complementar à indústria. Assim, quando não há formulação industrializada em concentrações ou formas adequadas a certos pacientes, cujo estado clínico particular e excepcional exige uma medicação que foge à padronização, recorre-se às cápsulas magistrais. (BRASIL, 2005; COSTA et al., 2006).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

2.1.1 Descoberta do Ácido Acetilsalicílico (AAS)

Desde a antiguidade, a humanidade procura encontrar meios para aliviar a dor, a febre, o reumatismo, a gota e outros distúrbios similares. Séculos antes de Cristo, o médico grego Hipócrates, considerado o Pai da Medicina Científica, escreveu que o pó da casca e da folha do salgueiro diminuía a febre e aliviava as dores. Dioscórides, um dos mais notáveis médicos da antiguidade, assim como Hipócrates, receitava emplastos feitos com cascas e folhas do salgueiro para o tratamento de dores reumáticas. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

De acordo com Braña et al. (2005), o reverendo inglês Edmund Stone fez a descoberta através da cortiça do salgueiro inglês quando notou que essa substância era utilizada no tratamento de controle de febre em pacientes. O salgueiro inglês cresce nas regiões úmidas e molhadas nas quais a probabilidade dos indivíduos ficarem com febre é maior. Brugnattelli e Fontana identificaram os compostos ativos do salgueiro branco (Figura 1) tal como a salicilina, encontrada em várias espécies dos gêneros *Salix* e *Populus*.



Figura 1 – Salgueiro branco – *Salix Alba*

Fonte: Braña et al. (2005)

Ainda segundo Braña et al. (2005), em 1828, Leroux, farmacêutico francês, isolou pela primeira vez esta substância na sua forma cristalina. As propriedades anti-reumáticas da salicilina assemelham-se muito as do ácido salicílico quando presente no organismo humano.

Em 1897, o laboratório Bayer, conjugou quimicamente o ácido salicílico com acetato sintetizando o ácido acetilsalicílico (Aspirina), o qual se mostrou menos tóxico (Figura 2). O ácido acetilsalicílico foi o primeiro fármaco a ser sintetizado na história da farmácia por Felix Hoffmann. Por outro lado, John Vane, em 1971, descobriu pela primeira vez o mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico no corpo humano. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).



Figura 2 – Estrutura química da salicilina (1), do ácido salicílico (2) e do ácido acetilsalicílico (3)

Fonte: Korolkovas e Burckhalter (1988)

2.1.2 Síntese do Ácido Acetilsalicílico

O processo de síntese consiste em tratar o ácido salicílico com anidrido acético, em presença de um pouco de ácido sulfúrico, que atua como catalisador (Figuras 3 a 5). (VOGEL et al., 2002).

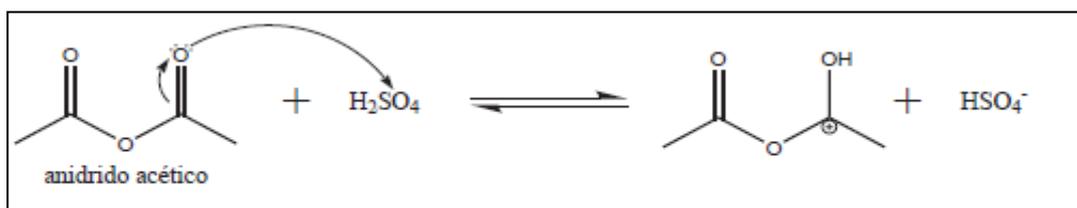


Figura 3 – Protonação do anidrido acético pelo ácido sulfúrico

Fonte: Korolkovas e Burckhalter (1988)

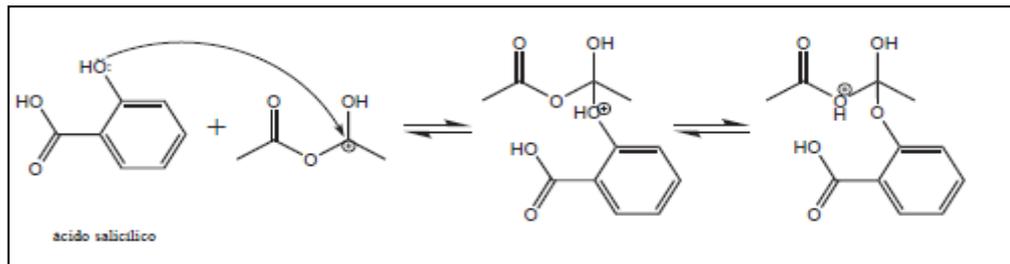


Figura 4 – O próton (átomo H⁺) é transferido para o átomo de oxigênio do éter

Fonte: Korolkovas e Burckhalter (1988)

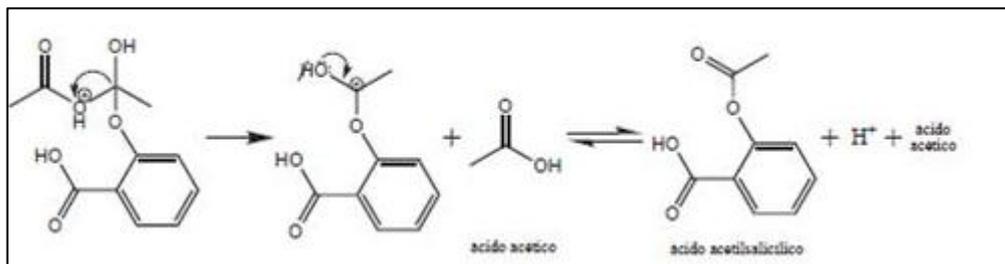


Figura 5 – Eliminação que origina o ácido acético e posteriormente ácido acetilsalicílico

Fonte: Korolkovas e Burckhalter (1988)

2.1.3 Indicação terapêutica do Ácido Acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (AAS) é o mais usado dos salicilatos. Sua ação primária deve-se a inativação da enzima ciclo-oxigenase (COX), por acetilação irreversível da prostaglandina sintase, enzima que catalisa a primeira fase da biossíntese da prostaglandina a partir do ácido araquidônico. O AAS é utilizado para o alívio de dores leves e moderadas, como por exemplo, cefaleia, artralgia, cólicas menstruais, mialgia, dor de dente, nevralgia e dor causada por neoplasia metastática. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

Ainda segundo Korolkovas e Burckhalter (1988), o AAS é fármaco de escolha na artrite reumatoide, osteoartrite e artrite juvenil. É o fármaco mais eficaz no tratamento de processos febris menores e na poliartrite da febre reumática. Além disso, é utilizado no tratamento de reações hansenianas leves, tratamento de ataques isquêmicos fugazes, tratamento da doença de Kawasaki, na profilaxia da enxaqueca e da trombose e na profilaxia dos infartos e reinfartos do miocárdio.

2.1.4 Mecanismo de ação do Ácido Acetilsalicílico (AAS)

O AAS apresenta rápida absorção após administrado via oral, sendo a maior parte absorvida no estômago e o restante no intestino delgado. A distribuição desse fármaco é por todos os tecidos do organismo. Após a absorção, é rapidamente e parcialmente hidrolisado pelas enzimas esterases presentes no trato gastrointestinal, no fígado e nos eritrócitos a ácido salicílico. O AAS liga-se de 70 % a 90 % a proteínas e é conjugado com a glicina (formando ácido salicílico) e com o ácido glicurônico (formando o salicilglicuronídeos acíclico e fenólico), uma pequena fração do ácido salicílico é hidroxilado a ácido gentísico e ácidos di-hidroxi e tri-hidroxi-benzoicos. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

A meia-vida do AAS é de 15 a 20 minutos, atingindo concentração máxima no plasma entre uma a duas horas. A meia-vida do salicilato é de 3 horas com dose de 300 a 650 mg, de 5 horas com 1 g e de 9 horas com 2 g. Vale ressaltar que, quando aumenta a meia-vida do AAS, sua excreção urinária diminui, assim, para minimizar o acúmulo e efeitos tóxicos no organismo, deve-se administrar doses com maior intervalo de tempo. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

O AAS bloqueia as prostaglandinas uma vez que bloqueia irreversivelmente a enzima ciclo oxigenase (prostaglandina sintetase) que catalisa a conversão do ácido araquidônico em endoperóxidos. Em concentrações adequadas, o AAS inibe a formação de prostagladina e tromboxanos A₂, porém não bloqueia a via da lipoxigenase, não inibindo, dessa forma, a produção de leucotrienos, portanto os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) reduzem, mas não eliminam, os sinais e sintomas do processo inflamatório. Além disso, o AAS inibe a síntese de prostaglandina mediante a inativação da ciclo-oxigenase, acetilando as enzimas (COX-1 e COX-2) de forma irreversível. (MONTEIRO et al., 2011).

2.1.5 Efeitos adversos

O AAS pode causar distúrbios gastrointestinais que são os mais comuns. Quando utilizado em altas concentrações, ou seja, altas doses, causam náusea, vômito e dor gástrica em 10 % a 30 % dos pacientes. Para diminuir a irritação gástrica causada pelo ácido acetilsalicílico, é aconselhável ingeri-lo junto com alimento ou com um copo d'água ou então nas formas de preparação entérica ou

supositório. Pode causar hemorragias ocultas em cerca de 70 % dos pacientes. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

Ainda segundo Korolkovas e Burckhalter (1988) ocorre maior incidência úlcera péptica em pacientes com artrite reumatoide quando o fármaco é administrado por um período prolongado ou, no caso de administrado com álcool, aumenta o risco de ativação de úlceras e hemorragia maciça. Pacientes que sofrem de doença renal podem ter insuficiência dos rins e quando utilizado em tratamento prolongado leva a um quadro de salicilismo provocando zumbido nos ouvidos, cefaleia, vertigem e confusão. O ácido acetilsalicílico administrado nos três últimos meses de gravidez atravessa a barreira placentária causando retardamento do trabalho de parto e diversas deformações no feto.

2.1.6 Interações medicamentosas com Ácido Acetilsalicílico (AAS)

O AAS associado a alguns medicamentos leva a algumas reações adversas, podendo aumentar a excreção urinária do ácido ascórbico e aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal quando administrado com outros fármacos como, por exemplo, o ácido valproico, o álcool, os anti-inflamatórios, os barbitúricos e outros sedativos, os corticosteroides, a fenilbutazona, a indometacina, os inibidores da anidrase carbônica ou a mesalazina. Além disso, ocorre o deslocamento de seus locais de ligação às proteínas, como é o caso dos anticoagulantes cumarínicos ou indandínicos, o metotrexato, a nifedipina ou o verapamil, não promovendo o efeito desejado. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

A biotransformação de anticonvulsivantes hidantoínicos e a biodisponibilidade de muitos anti-inflamatórios não esteroides pode diminuir quando administrado conjuntamente com o AAS. Além de interferir na coagulação sanguínea normal, portanto não deve ser administrado uma semana antes do ato cirúrgico. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

2.1.7 Posologia

A dose preconizada para crianças, com indicação analgésica e antitérmica, é de 10 a 15 mg/Kg a cada 4 a 6 horas, quando necessário e a critério médico. Para adultos e adolescentes maiores de 15 anos, a quantidade indicada, para efeito

analgésico e antitérmico, é de 325 a 650 mg cada 4 a 6 horas, quando necessário. Para efeito antirreumático a dose indicada é 3,5 a 5,5 g por dia. Como antiplaquetário não se determinou a dose exata, podendo esta se adequar ao paciente, porém, as doses normalmente utilizadas são de 80 a 325 mg por dia. Para idosos é indicado o uso de doses menores, pois estes estão mais propensos aos efeitos tóxicos do fármaco. É contra indicado para indivíduos que apresentam hipersensibilidade a salicilatos, asma, moléstias ulcerosas gastrointestinais, doença hemorrágica constitucional ou adquirida, trombocitopenia, mulheres grávidas e crianças com influenza viral ou varicela. (CAETANO, 2007).

2.1.8 Salicilismo

Doses de AAS como anti-inflamatório, administradas de forma prolongada, assim como o uso tópico de 1 a 6 % do ácido salicílico, podem levar ao desenvolvimento do salicilismo, nome dado para às manifestações clínicas desenvolvidas pelo efeito tóxico desse fármaco. Um indivíduo com salicilismo pode apresentar confusão mental, letargia, coma, convulsão, zumbidos, hiperventilação, acidose metabólica e desidratação. (KATZUNG, 2003).

Ainda segundo Katzung (2003), como tratamento deve-se, primeiramente tratar a acidose metabólica, corrigir os metabólitos, alcalinizar a urina e em casos mais graves o indivíduo intoxicado deve realizar hemodiálise, porém, em casos mais simples, em que a intoxicação foi mais leve, a retirada do medicamento leva ao desaparecimento dos sinais desaparecem em dois dias.

2.2 FORMA FARMACÊUTICA COMPRIMIDO

Os comprimidos são classificados como formas farmacêuticas sólidas obtidas através de técnicas de compressão. Apresentam-se como formas unitárias com precisão de dose e mínima variação de conteúdo. Os comprimidos devem possuir resistência mecânica suficiente para suportar choques mecânicos durante a produção, embalagem, transporte e dispensação. Além disso, a estabilidade física e química deve ser adequada para manter suas características ao longo do tempo, conseguindo, desta forma, liberar o princípio ativo no organismo no momento adequado. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Ainda segundo Lachman, Lieberman e Kaning (2001), para se obter comprimidos com características desejáveis devem ser realizados testes qualitativos de suas propriedades físicas e químicas, bem como testes de biodisponibilidade dos mesmos. Para conseguir boa aceitação do paciente, os comprimidos também devem se apresentar com aparência adequada, evitando falhas, fissuras, má homogeneização de conteúdo, contaminações, entre outras conformidades que podem também interferir na qualidade e no controle de medicamento.

O processo de fabricação dos comprimidos é complexo e depende da formulação, da via de administração e dos equipamentos que serão utilizados, pois devem ser evitados desvios que interferem na qualidade da produção e, conseqüentemente, do produto final. (SILVA, 2008).

Para obtenção de comprimidos, os pós são pesados, pulverizados e misturados, em misturador em “V”, pois este apresenta “braços” em que o pó ou grânulo divide-se em duas partes desiguais tendo uma rápida homogeneização da mistura. A partir desse ponto, é realizado o processo de granulação a seco ou a úmido para posterior compressão, quando necessário, de acordo com as características do fármaco, deve-se adicionar alguns excipientes. (PRISTA et al., 2003).

É importante ressaltar que a qualidade do granulado, ou seja, do material de compactação, é essencial, devendo apresentar um tamanho reduzido, ser de rápida capacidade de produção, ter estabilidade física, química, ser eficaz, apresentar fluidez e compressibilidade, sendo essas características requeridas pela máquina de comprimir. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Na granulação por via seca, ou dupla compressão, o tamanho das partículas do pó é calibrado através da utilização de uma granuladeira (Figura 6), na qual o pó passa por um tamis. Nesta etapa, adiciona-se um lubrificante para que possa ser realizada a compressão. Em seguida, os comprimidos inertes e imperfeitos produzidos são triturados, apresentando-se novamente a forma de pó, obtém-se então o granulado e comprime-se novamente, após outra calibração, desta vez ocorre à formação de comprimidos perfeitos, resistentes e com desintegração desejada. (PRISTA et al., 2003).



Figura 6 – Granuladeira

Fonte: Prista et al. (2003)

Ainda segundo Prista et al. (2003), a granulação por via úmida é mais complexa, dividindo-se em etapas, se iniciam com o umedecimento dos pós, através da adição de agentes granulantes ou molhantes, aglutinantes e lubrificantes, adicionando os mesmos em misturadores, conseguindo-se, desta forma, maior interação entre as partículas, evitando aderência destas no misturador, formando, assim, partículas maiores que por sua vez deverão passar no granulador. Após essa etapa, o granulado produzido deve ser seco, o que pode ser realizado em estufas, com o uso de radiações, leito fluidizado, sendo este último o mais eficiente e o mais utilizado pela indústria, devido o ar ser fluido e as partículas ficarem em movimento. O granulado obtido deve então ser calibrado passando novamente pelo granulador com tamis de diâmetro menor que o primeiro utilizado.

O granulado final deverá apresentar características como resistência durante os demais procedimentos como tamisação e compressão, uniformidade no tamanho das partículas, densidade adequada para ideal enchimento das câmaras de compressão, fluidez para transferência dos grânulos durante a produção e umidade adequada de modo que não ocorra aderência na máquina. (BALBINO et al., 2009).

Ainda segundo Balbino et al. (2009), a compressão é o método final na obtenção dos comprimidos, podendo ser dividida em três etapas: alimentação, compressão e ejeção. Na alimentação, o pó ou granulado é adicionado no alimentador da máquina de compressão enchendo desta forma a matriz e as punções inferiores da câmara de compressão. Esta transferência pode ser realizada manualmente utilizando conchas, através da gravidade por instalações de recipientes no próprio funil de alimentação ou a vácuo utilizando mangueiras e filtros.

Para se obter o enchimento da matriz é preciso um escoamento contínuo e uniforme do granulado. Se ocorrer dificuldade no escoamento, o enchimento da matriz não será uniforme, podendo ser útil a adição de um deslizante, bem como aumentar a quantidade de lubrificante presente na formulação. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Existem diversas máquinas de compressão, entre elas as excêntricas ou alternativas, as quais são as mais simples, possuindo duas punções: uma inferior e outra superior. (PRISTA et al., 2003). Entretanto, a máquina de compressão rotativa (Figura 7) é mais eficiente, pois esta apresenta punções inferiores, superiores e matrizes montadas face a face sobre uma coroa circular que apresentam movimentos contínuos, sempre no mesmo sentido. O comprimido é obtido durante esse movimento através de uma pressão exercida que promove um abaixamento da punção superior seguido do levantamento da punção inferior. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

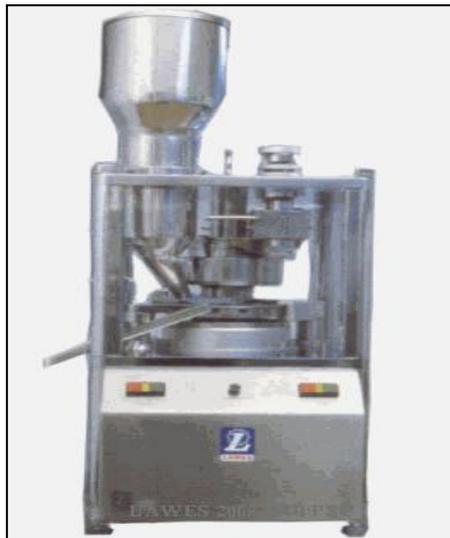


Figura 7 – Máquina de compressão

Fonte: Prista et al. (2003)

Quanto à produção, as máquinas rotativas possuem certas vantagens em relação às demais como, por exemplo, maior rendimento, é de fácil produção até mesmo para comprimidos maiores, possui também maior facilidade no enchimento da matriz e produz comprimidos mais homogêneos. Porém, possuem maior custo e impossibilita a produção de comprimidos de formas e tamanhos diferentes, pois é necessário trocar as matrizes e punções. (PRISTA et al., 2003).

É importante comentar que as formas e dimensões dos comprimidos são dependentes das matrizes e punções da máquina de compressão e dureza e espessura dependem da força utilizada pela mesma, devendo esta ser devidamente controlada. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

A ejeção, ou seja, a expulsão dos comprimidos da máquina de compressão ocorre através da ação nas punções inferiores que sobem ao mesmo nível da mesa ou platô, expulsando os comprimidos formados, que, com o auxílio de um raspador, são lançados para calhas fora da máquina de compressão e então são acondicionados. (BALBINO et al., 2009).

A partição de comprimidos menores, com presença ou não de sulcos, principalmente quando contêm fármacos de baixo índice terapêutico, pode levar a variações significativas das doses administradas. (MARRIOT; NATION, 2002). Por outro lado, os comprimidos maiores, ovais e de extremidade achatada possibilitam maior facilidade na partição, mas existe um grande número de comprimidos que não possui os sulcos dificultando a partição e alterando a concentração da dose que deve ser administrada naquela metade do comprimido. (VAN-SANTEN; BARENDS; FRIJLINK, 2002).

Além disso, a partição de comprimidos realizada por pacientes sem necessidade ou simplesmente pela facilidade de deglutição pode levar a decomposição mais rápida quando expostos ao ar e à umidade. (RODENHUIS et al., 2004).

2.2.1 Composição e concepção de comprimidos

Os comprimidos, independentes de como são produzidos, além das substâncias ativas, apresentam outras classes de substâncias, chamadas de excipientes, tais como, diluentes, agregantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes, aromas e edulcorantes. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Os excipientes são substâncias adicionadas na formulação para que se possa obter comprimidos com características adequadas durante a fabricação e durante sua ação. Existem dois grupos de excipientes, sendo eles, os obrigatórios, que devem ser adicionados na formulação, e os facultativos, que são adicionados quando necessários, de acordo com as características desejadas. (PRISTA et al., 2003).

Quando se produz um comprimido e a quantidade de fármaco for insuficiente, adiciona-se os diluentes, sendo estes materiais utilizados para perfazer a quantidade necessária do comprimido. Este também pode ser utilizado nas formulações para melhorar as características do comprimido. (LACHMAN et al., 2001).

Os diluentes são excipientes inertes, podendo ser solúveis, insolúveis ou mistos. Entre os diluentes solúveis pode-se citar a lactose, que possui propriedades reductoras, poder aglutinante, originando comprimidos com bom aspecto, porém difíceis de desagregação. A sacarose deve ser empregada em pequenas quantidades, pois apresenta alto poder aglutinante e ataca as punções. Como diluente insolúvel, o mais utilizado é o amido, que possui de 8-15 % de água, a qual deve ser eliminada através da secagem. (PRISTA et al., 2003).

O amido pode ser obtido de milho, de trigo ou de batata e possui teor de água elevado (11 a 14 %), alguns tipos possuem teor de água entre 2 a 4 %. O seu uso por via úmida gera grande desperdício pelo fato da umidade ser elevada. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

O tamanho dos comprimidos arredondados para administração oral é de 4,5 a 12,5 mm de diâmetro, os menores que 4,5 mm são difíceis de mascarar e os maiores que 12,5 mm difíceis de deglutir. (PRISTA et al., 2003).

Os agentes aglutinantes são adicionados para promover maior interação entre as partículas, ou seja, formação de partículas maiores, desta forma, diminuir a força de compressão utilizada na máquina. É um excipiente que desfavorece o processo de desintegração, podendo ser usado na forma de pó, de solução ou de dispersão, sendo os mais utilizados: a sacarose, que é compatível com a maioria dos fármacos, porém ataca as punções; o amido, observando sempre a temperatura do mesmo; as gomas; as mucilagens; os derivados de celulose, entre outros. (PRISTA et al., 2003).

Para produção de granulado, é adicionado, além do agente aglutinante, outro excipiente que promove apenas molhabilidade das partículas, mas não aumenta interação entre elas, estes são os agentes granulantes ou molhantes, como o lauril sulfato de sódio, que são adicionados para combater a repulsão da água por parte dos lubrificantes. (PRISTA et al., 2003).

Os desagregantes são utilizados para acelerar a dissolução ou a desagregação dos comprimidos em água ou nos líquidos do organismo, tendo assim a atividade terapêutica. Essa desintegração deve possuir um tempo que varia de acordo com as substâncias ativas, com a compressão pelo qual o pó foi submetido e

quantidade de desagregante que foi empregado. O desagregante mais utilizado é o amido, usado na proporção de 5-15 %, os derivados de celulose a 2 %, e a pectina de 3 a 5 % associando seu uso com o amido. Os comprimidos desintegram-se na forma de grânulos, posteriormente em pó, solução, para assim serem absorvidos. (PRISTA et al., 2003).

Durante a ejeção do comprimido, para evitar a fricção, são utilizados lubrificantes, que irão fazer o revestimento dos materiais a comprimir e, quanto menor for o tamanho das partículas do lubrificante, melhor vai ser sua ação. Possuem características deslizantes que facilitam o escoamento do pó ou granulado na máquina de comprimir e antiaderentes que evitam aderência dos mesmos nas máquinas utilizadas. Além disso, os lubrificantes fornecem brilho ao comprimido deixando-o mais apresentável. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Os lubrificantes promovem o enchimento total da matriz, sem eles o seu enchimento seria irregular. Possui maior eficácia quando misturados com o granulado já seco, sendo que sua distribuição é feita polvilhando ou em máquinas misturadoras. A maioria é insolúvel em água, não permitindo assim a penetração da água no comprimido. Pode-se citar como lubrificantes, o talco, os estearatos, os oleatos, entre outros. (PRISTA et al., 2003).

Em alguns casos, durante a fabricação dos comprimidos, também são adicionados corantes. Os corantes devem ser adicionados em concentrações adequadas, permitidas pela vigilância sanitária, pois podem provocar reações alérgicas. Industrialmente são utilizados para identificação de diferentes comprimidos, além de torná-lo mais atrativo. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001). Em algumas formulações, é necessário adicionar agentes adsorventes, que adsorvem água ou fixam compostos voláteis mantendo preparação mais estável. (PRISTA et al., 2003).

2.2.2 Controle de qualidade de comprimidos

Na obtenção de comprimidos, devem ser seguidas às Boas Práticas de Fabricação (BPF), que são normas que garantem maior segurança e eficácia do produto final. Visa padronização e validação de todo processo a ser executado. (BALBINO et al., 2009).

Seguindo os procedimentos operacionais padrão, os comprimidos deveram

ser puros, eficazes e seguros sempre garantindo qualidade do comprimido, seguindo sempre essas operações que podem ser divididas em físicas, químicas e microbiológicas. (BALBINO et al., 2009).

Os testes realizados para garantir o controle de comprimidos são o teste de dureza, peso médio, friabilidade, desintegração e dissolução. Esses testes têm como objetivo garantir a integridade do comprimido, rigidez suficiente para suportar todos os procedimentos de sua produção e pós-produção como o acondicionamento, os transportes, além disso, devem apresentar ideal desintegração e dissolução no organismo exercendo sua ação terapêutica. No momento da compressão, devem ser realizados alguns testes para calibração da máquina de compressão como dureza, friabilidade, desintegração, aumentando ou diminuindo a força de compressão. (BALBINO et al., 2009).

Para garantir uniformidade de teor dos comprimidos, três fatores são importantes, sendo eles: a distribuição uniforme do fármaco na mistura de pós ou no granulado, segregação da mistura de pós ou granulação durante o processo de produção e variação do peso do comprimido. Para se obter a uniformidade, seleciona-se trinta comprimidos ao acaso e pelo menos dez destes são dosados individualmente. Nove em dez devem apresentar 85 % ou menos de 115 % de teor mencionado no rótulo, enquanto que o décimo comprimido não pode conter menos do que 75 %, nem mais que 125 %. Se estiverem fora deste padrão, devem ser dosados individualmente, os que sobram dos trinta não devem apresentar-se fora do limite (85 % a 115 %), porém alguns fármacos podem apresentar outras variações como, por exemplo, os antibióticos. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Ainda segundo Lachman, Lieberman e Kaning (2001), o teste para determinação da variação de peso seria satisfatório para uma uniformidade do teor de fármaco, se praticamente todos os comprimidos fossem constituídos de substâncias ativas, porém os excipientes constituem maior parte sendo o teste insatisfatório.

O teste de dureza é responsável para determinar a resistência mecânica do comprimido através de um aparelho chamado durômetro. Durante esse teste, o durômetro submete o comprimido a uma pressão, até que ele se quebre, a força utilizada para que ele se quebre é convertida em unidade de força, sendo esse valor registrado. (MOISÉS, 2005). Geralmente a dureza do comprimido aumenta após algumas horas do processo de compressão, sendo que os lubrificantes podem

também afetar a dureza do comprimido quando usados em concentrações elevadas. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

A friabilidade verifica a resistência dos comprimidos frente aos atritos mecânicos, garantindo, desta forma, que eles permanecem íntegros. O aparelho utilizado nesse teste é o friabilômetro, que lança os comprimidos em uma queda livre, várias vezes, durante movimentos giratórios com velocidade de 20 rpm. (BALBINO et al., 2009).

Ainda segundo Balbino et al. (2009), os comprimidos devem apresentar ideal espessura, facilitando, por exemplo, alguns procedimentos como o de embalagem em blister. O teste de espessura é realizado com auxílio de um paquímetro ou micrômetros, e estes devem ser devidamente calibrados. Durante esse teste, é possível identificar falhas ocorridas no processo de compressão, como comprimidos pouco espessos, pode apresentar uma dureza excessiva que por sua vez dificulta desintegração do comprimido, ou apresentar peso menor comprometendo desta forma a dose. Já os comprimidos mais espessos podem apresentar maior porosidade e friabilidade que os demais, além de um maior peso podendo provocar sobredosagem.

Os comprimidos, para exercerem sua ação terapêutica no organismo, devem ser desintegrados ficando na forma de grânulos ou pós, sendo então dissolvidos. Para garantir esse procedimento de desintegração são realizados testes, em um aparelho constituído de seis tubos no qual são colocados os comprimidos, estes tubos são de vidro de 7,5 cm fixos em redes de Mesh. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

O teste de desintegração é realizado em meio aquoso, com características de um fluido biológico, em temperatura de 37 °C, com movimentos ascendentes e descendentes que promovem a desintegração dos comprimidos apresentado o mesmo efeito do comprimido ingerido. O teste é finalizado ao apresentar total desintegração da forma sólida, anotando o tempo levado para esse evento. Para verificar o tempo de dissolução de um comprimido no organismo, utiliza-se um aparelho de dissolução. Esse processo pode ser altamente influenciado devido à formulação utilizada, o granulado e a compressão. (BALBINO et al., 2009).

É necessário certo cuidado durante a compressão dos comprimidos, pois durante esse processo podem ocorrer certos problemas na formulação ou no próprio equipamento, como rompimento da parte superior do comprimido conhecido como

"*capping*". Esse desvio provoca perda de massa dos comprimidos podendo, desta forma, não mais apresentar a dose necessária. (SILVA, 2008).

Ainda segundo Silva (2008), as principais causas para que ocorra o "*capping*" é o excesso de pressão durante a compressão, presença de ar na matriz da máquina, maior número de partículas menores, pouco aglutinante, granulado muito seco, presença de cristais, punções e matrizes sujas e alta velocidade de compressão. Esse desvio pode ser reparado assim que descoberta causa do problema, realizando, por exemplo, limpeza dos equipamentos utilizados, lubrificando as punções, utilizando matrizes adequadas evitando excesso de ar, realizando ideal processo de secagem e de granulação e utilizando uma menor velocidade de compressão.

O "*sticking*" é um desvio que pode ocorrer durante a compressão quando os comprimidos apresentam aderência nas matrizes e punções, causando deformações no comprimido. Geralmente ocorre quando o granulado produzido está muito úmido, quando absorve umidade durante a compressão, quando se utiliza punções e matrizes riscadas, existências de folgas entre as matrizes e punções ou até mesmo devido deficiência de lubrificante. Para evitar tal problema, deve-se também rever o processo de secagem do grânulo, evitando, desta forma, o excesso de umidade, promovendo uma adequação da concentração do lubrificante da formulação, e verificando as condições dos equipamentos utilizados. (SILVA, 2008).

2.2 PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS

A prática de dividir comprimidos é muito comum, mesmo ele sendo considerado farmacotecnicamente como uma forma farmacêutica "*Unidose*", sendo sua administração empregada em uma única vez. Mas por causa da necessidade de reduzir os custos ou conseguir doses mais baixas que não são encontradas comercialmente, os pacientes são instruídos, às vezes, a dividir os comprimidos. (TENG et al., 2002).

A divisão de comprimidos tem sido uma prática muito utilizada como uma forma de obter a dose prescrita do medicamento e, portanto, pacientes podem ser instruídos a tal prática para obtenção da dosagem prescrita, quando esta é inviável. (MARRIOTT; NATION, 2002). Partir os comprimidos de forma desigual pode resultar significativamente na variação das doses administradas, o que pode ser agravado

no caso de fármacos que apresentam baixo índice terapêutico. (MARRIOTT; NATION, 2002).

2.3.1 Vantagens na partição de comprimidos

A vantagem dos comprimidos sulcados (marcados), é que ele apresenta flexibilidade na dosagem (principalmente o uso na pediatria e na geriatria), fácil deglutição, e redução de custos, além disso, permite iniciar o tratamento com a mínima dose efetiva, o que implica na diminuição de reações adversas. (VAN SANTEN et al., 2002).

2.3.2 Desvantagens na partição de comprimidos

A desvantagem na partição dos comprimidos é que, quando partidos com as mãos, os resultados das metades desta forma farmacêutica ficam muito fora das especificações. (TENG et al., 2002).

As devoluções dos comprimidos partidos colocados novamente às metades dentro da embalagem pode causar problemas como alteração na estabilidade, promovendo aumento da friabilidade e fragmentação, além da absorção de água. (VAN SANTEN et al., 2002).

2.3.3 Efeitos relacionados à partição de comprimidos

A prática de partir um comprimido ao meio para alcançar a dose prescrita pelo médico pode prejudicar o tratamento, ou expor o paciente a uma sobredosagem do medicamento, deixando-o vulnerável a efeitos tóxicos, principalmente em fármacos de liberação sustentada, que são aqueles ingeridos e absorvidos pouco a pouco pelo organismo. (BRASIL, 2003).

A maioria dos comprimidos sulcados não ocorre a uma divisão perfeita. Quando quebrado, além da falta de uniformidade, o medicamento pode sofrer alterações no teor ou se degradar em substâncias que tenham toxicidade, há alguns casos que ocorre perda do valor terapêutico após partição. (MARRIOTT; NATION, 2002).

Uma alternativa para evitar à partição de comprimidos é a substituição desses por cápsulas magistrais. Tal procedimento já ocorre em alguns países, os quais a regulamentação vigente define a farmácia de manipulação como complementar a indústria. Assim, quando não há formulação industrializada em concentrações ou formas adequadas a certos pacientes cujo estado clínico particular e excepcional exige uma medicação que foge à padronização, recorre-se às cápsulas magistrais. (BRASIL, 2005; COSTA et al., 2006).

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a partição de comprimidos contendo 100 mg e 500 mg de ácido acetilsalicílico (AAS).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar testes de doseamento com ácido clorídrico (HCl) em comprimidos contendo 100 mg e 500 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) e das metades obtidas através da partição com um cortador manual.

Comparar e analisar estatisticamente a quantidade de ácido acetilsalicílico presentes nos comprimidos inteiros e nas metades através da partição de comprimidos.

4 METODOLOGIA

4.1 VARIAÇÃO DE PESO DOS COMPRIMIDOS INTEIROS DE AAS DE 100 MG E 500 MG

Em balança analítica, pesou-se 40 comprimidos de 100 mg e 40 comprimidos de 500 mg de AAS. Em seguida, calculou-se o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação. De acordo com a Farmacopeia Brasileira IV (1988), o limite de variação permitido é de $\pm 5\%$ para os comprimidos cujo peso médio estiver acima de 50 mg, para comprimidos 100 mg, e acima de 250 mg, para comprimidos de 500 mg. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados e, em relação ao peso médio, nenhum comprimido poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

4.2 VARIAÇÃO DE PESO DOS COMPRIMIDOS PARCIONADOS DE AAS DE 100 MG E 500 MG

Em balança analítica, pesou-se 20 comprimidos inteiros individualmente de AAS de 100 mg e 500 mg, respectivamente. Calculou-se o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Em seguida, pesou-se 40 metades do comprimido de AAS de 100 mg e 500 mg, provenientes da partição dos comprimidos, através de um cortador de comprimidos manual. Calculou-se o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação das metades 1 e 2, respectivamente, da direita e da esquerda. Após estas etapas, procedeu-se a soma do peso das metades 1 e 2 de cada comprimido, bem como o cálculo de peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação.

4.3 TÉCNICA DE PREPARO E PADRONIZAÇÃO DA SOLUÇÃO DE NaOH 0,5 N

Pesou-se 40,08 g de NaOH, em um béquer, e dissolveu-se em água destilada, mergulhando o béquer em um banho de gelo. Transferiu-se para um balão de 2000 mL, com o auxílio de um funil. Completou-se o volume com água destilada e aferiu-se o menisco. Repetiu-se o procedimento por mais duas vezes, para obter um volume total de 6000 mL de solução.

4.4 TÉCNICA DE PREPARO E PADRONIZAÇÃO DA SOLUÇÃO DE HCl 0,5 N

Em um balão de 2000 mL, adicionou-se cerca de 100 mL de água destilada, mediu-se 81,4 mL de HCl em uma proveta e transferiu-se cuidadosamente para o balão volumétrico, com o auxílio de um funil. Esse procedimento foi realizado dentro da capela. Em seguida, completou-se o volume do balão com água destilada e aferiu-se o menisco.

Para padronizar a solução diluída de HCl 0,5 N, utilizou-se como padrão primário o carbonato de sódio anidro. Dessa forma, o carbonato de sódio anidro foi colocado em estufa a 150 °C por 2 horas. Em seguida, o mesmo foi armazenado em dessecador até que o mesmo retornasse a temperatura ambiente. Vale ressaltar, que a bureta foi ambientalizada com a solução de HCl 0,5 N e a seguir completou-se o volume com essa solução tomando o cuidado para a não formação de bolhas em seu interior.

Em um erlenmeyer de 250 mL, transferiu-se uma alíquota de 0,5 g do padrão carbonato de sódio anidro e diluiu-se com água destilada até cerca de 50 mL. Em seguida, adicionou-se 3 gotas de solução indicadora de azul de bromocresol. Titulou-se vagarosamente (gota a gota) com a solução diluída do ácido clorídrico. Anotou-se o volume de ácido gasto na titulação e repetiu-se o procedimento por 3 vezes, calculando a média dos volumes gastos na titulação.

4.5 TITULAÇÃO DE NEUTRALIZAÇÃO INDIRETA PARA PUREZA DO AAS EM COMPRIMIDOS INTEIROS DE 100 MG E 500 MG

Triturou-se em um gral de porcelana, 20 comprimidos de 100 mg e 20 comprimidos de 500 mg de AAS, pesou-se com exatidão 0,1 g e 0,5 g de AAS. Em um erlenmeyer de 250 mL, adicionou-se 50 mL de hidróxido de sódio 0,5 N com o auxílio de pipeta volumétrica, aqueceu por 10 minutos a solução resultante em banho-maria. Deixou-se esfriar a solução e titulou-se o excesso de base com HCl 0,5 N utilizando 3 gotas de fenolftaleína como indicador. Anotou-se o volume de gasto de HCl 0,5 N e calculou-se a concentração de AAS no comprimido em análise. Esse procedimento foi realizado em triplicada.

4.6. TITULAÇÃO DE NEUTRALIZAÇÃO INDIRETA PARA PUREZA DO AAS EM COMPRIMIDOS PARTIDOS DE 100 MG E 500 MG

Pesou-se individualmente e triturou-se em um gral de porcelana as metades de comprimidos de AAS, pesou-se com exatidão as duas metades individualmente de AAS. Em um erlenmeyer de 250 mL, adicionou-se 50 mL de hidróxido de sódio 0,5 N com o auxílio de pipeta volumétrica, aqueceu por 10 minutos a solução resultante em banho-maria. Deixou-se esfriar a solução e titulou-se o excesso de base com HCl 0,5 N, utilizando 3 gotas de fenolftaleína como indicador. Anotou-se o volume de gasto de HCl 0,5 N e calculou-se a concentração de AAS no comprimido em análise. Esse procedimento foi realizado em triplicada.

4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados foram submetidos à análise de variância One-Way ANOVA (não-paramétrico), seguido do teste KRUSKAL WALLIS, adotando-se o valor de $p < 0,05$, como nível de significância estatística.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partição de comprimidos é uma técnica muito utilizada pela população em geral, principalmente pelos profissionais da área da saúde, que devem adequar as doses dos pacientes, conforme prescrição médica, então os comprimidos acabam sendo divididos. (SACHWEH et al., 2006).

O procedimento de partição de um comprimido pela metade, com o intuito de alcançar a dose correta prescrita pelo médico, pode prejudicar o tratamento com a diminuição da dose terapêutica necessária ou submeter o paciente a uma sobredosagem do medicamento, tornando-o vulnerável a efeitos tóxicos, sendo que para muitos fármacos existe um limiar muito curto entre o efeito terapêutico e tóxico. (ANFARMAG, 2007).

Mesmo esta prática sendo inadequada, principalmente para comprimidos de liberação prolongada ou para aqueles que objetivam-se dissolver em um lugar específico do organismo, a literatura mostra alguma vantagem, como redução de custo por parte dos pacientes e por outro lado a desvantagem, que é a perda do comprimido devido sua partição. (BRASIL, 2005).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (1988), o limite de variação permitido de peso médio em formulações de 100 mg e de 500 mg é de aproximadamente +/- 5 %. Os resultados de peso médio expostos na Tabela 1 indicam que os comprimidos atenderam às especificações farmacopeicas. Assim, também, ocorreu com o peso médio dos comprimidos antes da divisão dos mesmos e, após, somando-se as metades. As amostras estudadas apresentaram valores de desvio padrão fora das especificações farmacopeicas, uma vez que foram superiores a 1,5 %. Além de não apresentarem diferenças significativas ($p < 0,05$) em um intervalo de confiança de 95%. Podendo observar a variação do peso médio das metades 1 e 2, provenientes da direita e esquerda, respectivamente, no ato de partir o comprimido. Dos resultados apresentados, a variação foi superior a 5 % (Tabela 1), observando um considerável aumento no coeficiente de variação, sendo o da metade 1 igual a 6,9261 % e metade 2 igual a 5,9704 % para os comprimidos de 100 mg. Porém quando analisadas estatisticamente não variaram significativamente ($p < 0,05$), em um intervalo de confiança de 95 %.

Tabela 1 - Determinação do peso médio dos comprimidos inteiros e parcionados de ácido acetilsalicílico de 100 mg

Comprimido 100 mg (Nº)	Peso Comprimidos Inteiros (g)	Peso Metade 1 (g)	Peso Metade 2 (g)	Peso Metades somadas(g)
1	0,1606	0,0754	0,0786	0,1540
2	0,1617	0,0728	0,0861	0,1589
3	0,1612	0,0855	0,0712	0,1567
4	0,1590	0,0799	0,0740	0,1539
5	0,1590	0,0766	0,0815	0,1581
6	0,1629	0,0755	0,0808	0,1563
7	0,1616	0,0707	0,0860	0,1567
8	0,1596	0,0704	0,0796	0,1500
9	0,1620	0,0878	0,0731	0,1609
10	0,1610	0,0707	0,0831	0,1538
11	0,1616	0,0689	0,0838	0,1527
12	0,1628	0,0826	0,0778	0,1604
13	0,1626	0,0791	0,0801	0,1592
14	0,1564	0,0761	0,0763	0,1524
15	0,1591	0,0740	0,0766	0,1506
16	0,1625	0,0738	0,0822	0,1560
17	0,1581	0,0700	0,0862	0,1562
18	0,1653	0,0731	0,0897	0,1628
19	0,1690	0,0805	0,0838	0,1643
20	0,1608	0,0739	0,0805	0,1544
Média	0,1613	0,0759	0,0806	0,1564
Desvio Padrão	0,0027	0,0053	0,0048	0,0039
Coeficiente de Variação %	1,6669	6,9261	5,9704	2,4719

Os resultados expostos na Tabela 2, referentes ao doseamento dos comprimidos inteiros contendo 100 mg de AAS, através da técnica de titulação de neutralização, conforme descrito na Farmacopeia Portuguesa VII (2002), apresenta coeficiente de variação igual a 0 %, portanto está de acordo com as variações limite permitida na Farmacopeia Brasileira IV (1988).

Tabela 2 – Doseamento de titulação de neutralização dos comprimidos inteiros de ácido acetilsalicílico de 100 mg

Comprimido de 100 mg (Nº)	Peso Comprimidos Inteiros (g)	Quantidade de HCl (g) 0,5N (mL)
1	0,1007	8,5
2	0,1007	8,5
3	0,1007	8,5
Média	0,1007	8,5
Desvio Padrão	0	0
Coefficiente de Variação %	0	0

A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos, através do doseamento de 40 metades provenientes de 20 comprimidos inteiros de 100 mg de AAS, através da metodologia baseada na Farmacopeia Portuguesa VII (2002). O coeficiente de variação encontrado foi de 1,4273 %. No entanto, apesar de o coeficiente de variação estar dentro dos limites aceitáveis pela Farmacopeia Brasileira IV (1988), deve-se observar que, apesar de toda cautela, houve danos no momento do corte dos comprimidos uma vez que esses comprimidos variaram significativamente ($p < 0,05$), em um intervalo de confiança de 95 % quando comparados com os comprimidos inteiros (Tabela 2).

Tabela 3 – Doseamento de titulação de neutralização dos comprimidos parcionados de ácido acetilsalicílico de 100 mg

Comprimido 100 mg (Nº)	Metade	Peso (g)	Quantidade de HCl (g) 0,5N (mL)
1	1	0,0754	49,0
	2	0,0786	49,0
2	1	0,0728	49,4
	2	0,0861	48,6
3	1	0,0855	49,4
	2	0,0712	48,7
4	1	0,0799	49,3
	2	0,0740	49,3
5	1	0,0766	48,8
	2	0,0815	48,6
6	1	0,0755	48,7
	2	0,0808	49,0
7	1	0,0707	49,5
	2	0,0860	49,2
8	1	0,0704	49,4
	2	0,0796	48,7
9	1	0,0878	49,5
	2	0,0731	49,5
10	1	0,0707	49,8
	2	0,0831	49,3
11	1	0,0689	49,5
	2	0,0838	49,6
12	1	0,0826	49,3
	2	0,0778	49,5
13	1	0,0791	49,7
	2	0,0801	49,2
14	1	0,0761	48,7
	2	0,0763	49,5
15	1	0,0740	49,4
	2	0,0766	49,5
16	1	0,0738	49,0
	2	0,0822	48,1
17	1	0,0700	46,6
	2	0,0862	49,1
18	1	0,0731	49,1
	2	0,0897	49,1
19	1	0,0805	49,5
	2	0,0838	48,9
20	1	0,0739	49,0
	2	0,0805	48,5
Média			49,0400
Desvio Padrão			0,6999
Coefficiente de Variação %			1,4273

Os resultados da Tabela 3 mostraram que a partição de comprimidos altera significativamente ($p < 0,05$) a concentração de ácido acetilsalicílico nos comprimidos podendo, dessa forma, atingir a concentração tóxica ou subterapêutica fazendo com que a eficácia clínica seja alterada.

Os resultados de peso médio expostos na Tabela 4 de comprimidos contendo 500 mg de AAS indicam que os comprimidos atenderam às especificações farmacopeicas. Assim, também, ocorreu com o peso médio dos comprimidos antes da divisão dos mesmos e, após, somando-se as metades. As amostras estudadas apresentaram valores de coeficiente de variação fora das especificações farmacopeicas, uma vez que foram superiores a 1,5 %. Além de não apresentarem diferenças significativas ($p < 0,05$), em um intervalo de confiança de 95 %. Podendo observar a variação do peso médio das metades 1 e 2, provenientes da direita e esquerda respectivamente, no ato de partir o comprimido. Dos resultados apresentados, embora a variação seja superior a 5 %, deve-se observar o considerável aumento no coeficiente de variação sendo o da metade 1 igual a 6,9214 % e metade 2 igual a 9,1460 %. Assim também ocorreu com o desvio padrão, o qual praticamente triplicou quando comparado ao resultado proveniente das amostras analisadas integralmente ou da soma das metades. Porém, quando analisadas estatisticamente não variaram significativamente ($p < 0,05$) em um intervalo de confiança de 95%.

Tabela 4- Determinação do peso médio dos comprimidos inteiros e parcionados de ácido acetilsalicílico de 500 mg

Comprimido 500 mg (Nº)	Peso Comprimidos Inteiros (g)	Peso Metade 1 (g)	Peso Metade 2 (g)	Peso Metades somadas(g)
1	0,6248	0,3092	0,3068	0,6160
2	0,6187	0,2809	0,3341	0,6150
3	0,6194	0,3298	0,2845	0,6143
4	0,6245	0,2750	0,3290	0,6040
5	0,6082	0,2894	0,2780	0,5674
6	0,6265	0,3224	0,2865	0,6089
7	0,6184	0,2762	0,3250	0,6012
8	0,6183	0,2963	0,3145	0,6108
9	0,6150	0,2853	0,3227	0,6080
10	0,6161	0,3094	0,3028	0,6122
11	0,6187	0,2905	0,3232	0,6137
12	0,6160	0,3202	0,2890	0,6092
13	0,6138	0,3242	0,2813	0,6055
14	0,6273	0,3195	0,3057	0,6252
15	0,6099	0,2741	0,3297	0,6038
16	0,5957	0,3482	0,2221	0,5703
17	0,6070	0,3162	0,2771	0,5933
18	0,6188	0,2915	0,3189	0,6104
19	0,5976	0,3222	0,2675	0,5897
20	0,6233	0,3104	0,3102	0,6206
Média	0,6159	0,3045	0,3004	0,6050
Desvio Padrão	0,0086	0,0211	0,0275	0,0149
Coeficiente de Variação %	1,4043	6,9214	9,1460	2,4567

Os resultados expostos na Tabela 5, referentes ao doseamento dos comprimidos inteiros através da técnica de titulação de neutralização indireta, conforme descrito na Farmacopeia Portuguesa VII (2002), apresenta coeficiente de variação menor a 1,79 % e, portanto, estão de acordo com as variações limite permitidas na Farmacopeia Brasileira IV (1988).

Tabela 5 – Doseamento de titulação de neutralização dos comprimidos inteiros de ácido acetilsalicílico de 500 mg

Comprimido de 500 mg (Nº)	Peso Comprimidos Inteiros (g)	Quantidade de HCL (g) 0,5N (ml)
1	0,5005	40,7
2	0,5009	40,6
3	0,5008	40,6
Média	0,5007	40,64
Desvio Padrão	0,0002	0,0577
Coefficiente de Variação %	0,0399	0,1420

A Tabela 6 apresenta os resultados obtidos através do doseamento de 40 metades provenientes de 20 comprimidos inteiros, através da metodologia baseada na Farmacopeia Portuguesa VII (2002). O coeficiente de variação encontrado foi de 1,4273 %. No entanto, apesar de o coeficiente de variação estar dentro dos limites aceitáveis pela Farmacopeia Brasileira IV (1988), deve-se observar que apesar de toda cautela, houve danos no momento do corte dos comprimidos uma vez que esses comprimidos variaram significativamente ($p < 0,05$), em um intervalo de confiança de 95% quando comparados com os comprimidos inteiros (Tabela 4).

A manipulação, realizada com a finalidade de transportar os comprimidos, foi executada com pinça tentando, dessa forma, reduzir ao máximo o contato das mãos nas amostras e as perdas de componentes que poderiam ser assim causadas

Tabela 6 – Doseamento de titulação de neutralização dos comprimidos parcionados de ácido acetilsalicílico de 500 mg

Comprimido 500 mg (Nº)	Metade	Peso (g)	Quantidade de HCl (g) 0,5N (mL)
1	1	0,3092	44,7
	2	0,3068	44,9
2	1	0,2809	45,3
	2	0,3341	44,3
3	1	0,3298	44,4
	2	0,2845	45,5
4	1	0,2750	44,9
	2	0,3290	44,7
5	1	0,2894	46
	2	0,2780	45,5
6	1	0,3224	45,4
	2	0,2865	44,5
7	1	0,2762	45,6
	2	0,3250	45,3
8	1	0,2963	44,5
	2	0,3145	44,2
9	1	0,2853	44,7
	2	0,3227	45,3
10	1	0,3094	44,8
	2	0,3028	44,9
11	1	0,2905	44
	2	0,3232	45,3
12	1	0,3202	44,5
	2	0,2890	45,3
13	1	0,3242	44,4
	2	0,2813	45,4
14	1	0,3195	44,6
	2	0,3057	44,3
15	1	0,2741	45,6
	2	0,3297	45,4
16	1	0,3482	44,1
	2	0,2221	44,1
17	1	0,3162	44,7
	2	0,2771	44,5
18	1	0,2915	45,1
	2	0,3189	44,5
19	1	0,3222	44,4
	2	0,2675	45
20	1	0,3104	49,9
	2	0,3102	41,5
Média			48,8300
Desvio Padrão			1,4758
Coefficiente de Variação %			3,2920

Para realização desse trabalho a divisão de comprimidos foi realizada por meio de um cortador de comprimidos encontrado e comercializado em drogarias e catálogos de produtos cosméticos. A divisão foi executada com cautela a fim de que fossem minimizados prejuízos como desintegrações, bordas disformes, quebras entre outros danos.

No entanto, mesmo com os devidos cuidados, os resultados das Tabelas 1 a 6 mostraram que a partição de comprimidos altera significativamente ($p < 0,05$) a concentração de ácido acetilsalicílico nos comprimidos podendo dessa forma, atingir a concentração tóxica ou subterapêutica fazendo com que a eficácia clínica seja reduzida.

Verifica-se neste trabalho uma discreta variação no peso de comprimidos inteiros e uma variação maior na dose contida nas metades provenientes da partição dos comprimidos, tal variação, embora dentro dos limites aceitáveis no compêndio oficial nacional, pode influenciar na eficácia terapêutica devido à diferença na quantidade de fármaco a ser ingerida, ou seja, não se pode garantir que o paciente irá receber a dose correta de medicação, somando-se a isso os problemas relativos à medicação, principalmente quando tratar-se de medicamentos com menor quantidade de fármaco, tamanhos mais reduzidos ou baixo índice terapêutico, bem como a incerteza da adequada aderência ao tratamento por parte do paciente.

Dessa forma, deve-se levar em consideração que a maneira cautelosa de partição de comprimidos, visando à redução de perdas da amostra, não é observada na prática da divisão de comprimidos realizada pela população em geral.

Assim, vale ressaltar que a variação de dose em comprimidos partidos é maior que em comprimidos íntegros, uma alternativa à divisão dessa forma farmacêutica seria, portanto a substituição desses por cápsulas magistrais contendo o fármaco na dose prescrita pelo médico.

CONCLUSÃO

A partir das análises realizadas, nos comprimidos contendo ácido acetilsalicílico de 500 mg e de 100 mg, observou-se que o mesmo é comercializado em maior concentração do que no lote analisado descrito pelo fabricante, e que o procedimento de partir o comprimido resulta em uma variação de conteúdo e de estabilidade, sendo então, a partição de comprimidos de AAS uma prática desaconselhável, uma vez que se altera o teor do fármaco, a uniformidade das doses e conseqüentemente a terapia medicamentosa, não garantindo sua posologia, podendo comprometer a saúde e o tratamento do paciente.

REFERÊNCIAS

ANFARMAG - **Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais**. Redação Anfarmag. Quebrar comprimidos prejudica tratamento. São Paulo, 2007. Disponível em: < <http://www.anfarmag.org.br>>. Acesso em 01 ago. 2011.

BALBINO et al., **Avaliação do Processo de partição em Comprimidos de Dipirona 500 mg**, Araraquara, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. **Rev. Saúde Pública**, Brasília, vol.39, n.4, pp. 691-694, 2005. Disponível em:< <http://www.scielo.br> >. Acesso em 13 jul. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância (ANVISA) RE nº 899, de 29 de maio de 2003, **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Lex: Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 20 nov. 2011.

BRAÑA, Miguel F.; RIO, Luisa TRIVES, Carmen; SALAZAR, Nuria. **Lá Verdadera historia de La Aspirina**, 2005. Disponível em: www.UniversidadSanPablo-CEU-Montepíncipe. Acesso em 14 jul. 2011.

CAETANO, N. **Guia de Remédios**, 8 ed, Rio de Janeiro, Escala, 2007.

COSTA, D. S.; OLIVEIRA, G. B.; NOGUEIRA, R. J. L.; PINHEIRO, V. A. **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 disponível no mercado nacional**. 2006. Disponível em: <<http://mar.uninet.edu/zope/arch/af/Files/particao-de-comprimidos-FARMAG.doc>>. Acesso em: 10 jul. 2011.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4ª ed. Atheneu Ed: São Paulo, 1988. Parte I.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA, 6ª ed. Infarmed, Lisboa, 1997.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA, 7ª ed. Infarmed, Lisboa, 2002.

KATZUNG, Bertram G.. **Farmacologia Básica & Clínica**. 8º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

KOROLKOVAS *et al* . **Química Farmaceutica** . 5 ed. Rio de Janeiro, Granabara,1988

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. v. 2. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 15 set. 2001.

MARRIOTT, J.L.; NATION, R.L. Splitting tablets. *Aust. Prescr.*,v.25, n.6, p.133-5, 2002.

MOISÉS, Ricardo P. Tecnologia de produção de comprimidos. *Fármacos & Medicamentos*, Rio de Janeiro, n. 38, p38-46, jan./fevereiro. 2005.

MONTEIRO, J.P. *et al*. Nimesulide interaction with membrane model systems: are membrane physical effects involved in nimesulide mitochondrial toxicity? **Toxicology in vitro**.v.25, p. 1215 – 1223, 2011.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.; LOBO, J. S. **Tecnologia farmacêutica**. v.1. 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

RODENHUIS, N.; SMET, P.A.G.M.; BARENDIS, D.M. **The Rationale of Scored Tablets as Dosage Form**. *Eur. J. Pharm. Sciences*. V.21, p. 305-8, 2004.

SACHWEH, K.V. *et al*. **Diferentes Métodos Empregados na Partição de Comprimidos e Consequências no Tratamento Medicamentoso**. 2006. 17p. Dissertação (Especialização em Farmácia Magistral), Curso de Especialização em Farmácia Magistral, Curitiba. Disponível em: <<http://www.equilibra.com.br/Artigo%20-%20Comprimidos.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2011

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

TENG, J.; SONG,C.K.; WILLIAMS, R.L.; POLLI, J.E. **Lack of Medication Dose Uniformity in Commonly Split Tablets**. *J. Am. Pharm. Assoc*. V.42, n.2, p195-199,2002.

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

VOGEL, A.R.; MENDHAM, J.; DENNEY, R.C.; BARNES, J.D.; THOMAS, M. **Análise Química Quantitativa**, 6ª edição, Editora LTC, 2002.