

Situação regulatória atual e proposta de utilização da espectroscopia Raman como técnica de monitoramento da uniformidade de conteúdo na partição de comprimidos sulcados

Current regulatory situation and proposed use of Raman spectroscopy as a monitoring technique for content uniformity in scored tablet partition

Recebido em: 03/05/2021

Aceito em: 09/06/2022

Vanessa Gonçalves de Magalhães RIBEIRO; Thiago Bousquet BANDINI; Helvécio Vinícius Antunes ROCHA

*Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos,
Fiocruz. Rua Sizenando Nabuco, 100, Mangueiras,
CEP 21041-000. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: vanessademagalhaes@hotmail.com*

ABSTRACT

Among the various pharmaceutical forms, the most common solid ones are tablets. These may have a score on the surface to facilitate partition, a common practice, especially in treating children and elderly patients. Research has shown that the partition can interfere with the dosage of a tablet and compromise the entire therapeutic approach. Some regulatory bases and pharmacopeias recognize the practice of splitting tablets and require tests to evaluate the uniformity of the unit dose of a scored tablet. Therefore, this work proposes to assess the impact of scored tablet splitting using the most common methods for this purpose through the tests proposed in the main pharmacopeias, presenting Raman as an alternative technique. Thus, a narrative bibliographic review was performed using different databases and regulatory agencies' websites. Some regulatory bases allow the tablets to split with the recommendations, and the pharmacopeias propose its evaluation through the unit dose uniformity test. The studies revealed that the division using tablet splitters is more accurate, followed by manual, knife, and scissors. On the other hand, Raman proved to be liable for the proposed evaluation. Given the lack of this issue, there is a need for more detailed regulation. On the other hand, Raman proved to be liable for the proposed evaluation. Given the lack of this issue, there is a need for more detailed regulation. At the same time, higher productivity in the characterization of substances in comparison to other techniques.

Keywords: scored tablets; tablets splitting; content uniformity; regulatory issues

RESUMO

Dentre as formas farmacêuticas existentes, as mais utilizadas são as sólidas, mais especificamente os comprimidos. Estes podem apresentar um sulco em sua superfície de forma a viabilizar sua partição, uma prática comum, principalmente no tratamento de crianças e idosos. Pesquisas revelam que a divisão de comprimidos e o método de partição podem interferir na dosagem do fármaco e prejudicar o regime terapêutico. Algumas bases regulatórias e farmacopeias reconhecem a prática da partição e requerem a realização de testes para avaliação da uniformidade de unidade de dose em comprimidos sulcados. Assim, esse trabalho propõe avaliar o impacto da partição de comprimidos sulcados utilizando os ensaios propostos nas principais farmacopeias e apresentando o Raman como técnica alternativa. Dessa forma, foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa utilizando diferentes bases de dados e agências regulatórias. Algumas bases regulatórias permitem a partição de comprimidos com recomendações e as farmacopeias preconizam que esta seja avaliada através do ensaio de uniformidade de unidade de dose. Estudos demonstraram que a divisão utilizando cortadores de comprimidos é mais precisa, seguida pelo corte manual e, por fim, usando faca e tesoura. A técnica Raman pode ser utilizada para a avaliação proposta. Diante da carência desse tema, percebe-se a necessidade de regulamentação mais detalhada. Alguns estudos informam que é necessário que o comprimido apresente algumas características para que a partição ocorra uniformemente e Raman demonstrou rapidez na caracterização de substâncias e comparabilidade de resultados frente a outras técnicas.

Palavras-chave: comprimidos sulcados; partição de comprimidos; uniformidade de conteúdo; aspectos regulatórios.

INTRODUÇÃO

Com a finalidade de prevenir, tratar ou diagnosticar, os medicamentos são compostos por uma ou mais substâncias ativas que podem ser veiculadas por diferentes formas farmacêuticas (1). Dentre a variedade de formas farmacêuticas existentes as mais comumente encontradas e utilizadas são as sólidas devido a aspectos como manipulação, solubilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFA), veiculação de fármacos pouco estáveis, portabilidade, administração facilitada, conveniência e maior aderência ao tratamento pelo paciente (2).

No que diz respeito às formas farmacêuticas sólidas orais, estas podem ser divididas em pós - pó efervescente, pó para suspensão oral e aglomerados comprimidos simples, revestidos, dispersíveis, sublinguais e cápsulas (3,4).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o comprimido é uma forma farmacêutica de dose única, composto de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes (5). O comprimido, por sua vez, pode

apresentar um sulco em sua superfície de forma a viabilizar a partição, ou seja, sua divisão em duas ou mais partes iguais (6).

Apesar de controversa, a partição de comprimidos é uma prática comum em instituições de cuidado de saúde e no uso doméstico, seja para facilitar a ingestão de medicamentos, flexibilizar diversas dosagens e/ou reduzir o custo de um tratamento (6,7). As desvantagens dessa prática estão relacionadas diretamente à orientação aos pacientes em como proceder corretamente com a partição dos comprimidos, os quais têm dificuldade em executar e obter uniformidade em ambas as partes. Por outro lado, destacam-se alguns relatos de mau funcionamento das fendas nos comprimidos, dificultando esta divisão e ocasionando a perda do produto (8).

Existem regulamentações que orientam sobre a avaliação dos comprimidos tanto na sua forma íntegra quanto nas suas porções de modo a garantir a uniformidade de dose e, consequentemente, sua divisão uniforme (9). Dentre as técnicas mais comuns para a avaliação da uniformidade de dose, propostas em grande

parte das farmacopeias, está a cromatografia líquida de alta eficiência e a espectrofotometria (5,10-14).

Aas técnicas espectroscópicas vêm ganhando destaque devido a sua crescente aplicabilidade na avaliação de diversos materiais na indústria, principalmente pela possibilidade de realização de análises não destrutivas. A espectroscopia Raman, por sua vez, chama atenção frente às demais devido a vantagens como análise não invasiva e a não necessidade de preparo especial de amostra (13,15-18).

Diante dos pontos abordados anteriormente, este trabalho avaliou o impacto da partição de comprimidos frente aos ensaios propostos nas principais farmacopeias, considerando-se que atualmente existem cerca de quarenta e nove farmacopeias, e apresentou a espectroscopia Raman como técnica alternativa na avaliação de parâmetros críticos em comprimidos sulcados (5,11-16,19).

MÉTODO

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa utilizando livros e artigos, estes últimos acessados por meio das ferramentas Google Acadêmico, Scopus, *ScienceDirect*, SciELO e *Web of Science*. A pesquisa foi realizada utilizando, sempre que possível, um filtro de data de publicação superior ao ano de 2000 para que as referências fossem as mais atuais possíveis, com exceção da introdução, onde houve a necessidade de busca por períodos anteriores a este filtro e, também, pela indisponibilidade de fontes mais recentes no meio eletrônico.

Para a busca nessas bases foram utilizados os seguintes descritores: “comprimidos sulcados / *scored tablet*”, “partição de comprimidos / *tablet splitting*”, “divisão de comprimidos / *tablet subdivision*”, “espectroscopia Raman / *Raman spectroscopy*”. Foram empregados os conectores “ou / *or*” e “e / *and*” aos descritores citados anteriormente, por exemplo, “partição de comprimidos e espectroscopia Raman” e “divisão ou partição de comprimidos”. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: literatura escrita em Português e Inglês, com disponibilidade de

texto completo em suporte eletrônico, publicados em periódicos.

Também foram abordados alguns pontos e definições presentes em regulamentações de diversos países e compêndios oficiais como as Farmacopeias Brasileira, Portuguesa, Americana, Britânica e Europeia, além dos sítios eletrônicos de órgãos oficiais, nacionais e internacionais, como Anvisa, OMS (Organização Mundial da Saúde), EMA (*European Medicines Agency*) e FDA (*Food and Drug Administration*).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partição de comprimidos. A prática da partição de comprimidos é amplamente difundida, principalmente em tratamentos de crianças e idosos. A grande questão é de que forma essa partição deve ser realizada e como as orientações para tal são fornecidas pelos profissionais de saúde (9). Se não for realizada corretamente, pode oferecer alguns riscos relacionados à imprecisão na dosagem das frações e a problemas de estabilidade das partes dos comprimidos após divisão (7,20,21).

As recomendações encontradas em alguns estudos orientam que a partição seja realizada em comprimidos que não sejam de liberação prolongada ou revestidos e somente aqueles cujos fármacos com ampla janela terapêutica e uma meia-vida relativamente longa, chamando atenção para os comprimidos de baixa dosagem (22). Diante da popularidade e criticidade desta prática, foram pesquisados trabalhos envolvendo a partição de comprimidos e os métodos mais utilizados para tal.

No estudo apresentado por Ferreira e cols (2011) foram realizados ensaios de dureza, friabilidade, variação de peso e uniformidade de conteúdo por espectrofotometria de comprimidos de furosemida sulcados e não sulcados com o intuito de avaliar o impacto da presença dos sulcos em comprimidos na qualidade final do produto farmacêutico (23). Os resultados mostraram que os comprimidos sulcados possuíam uma friabilidade menor (<0,2%) quando comparados à amostra de comprimido não sulcado (0,9%). Ou seja, mesmo com a presença do sulco os comprimidos sulcados demonstraram mais

resistência à abrasão (23). Essa resistência não está relacionada a uma maior dureza, uma vez que os resultados para este teste mostraram que entre as quatro amostras avaliadas, a amostra 3 (comprimido sulcado) apresentou uma dureza média menor de (47 N), quando comparada ao resultado de 61 N da amostra 2 (comprimido não sulcado). Apesar dessa avaliação, todos os resultados do teste de friabilidade estavam em conformidade com os limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (<1,5%) (5). O teste de dureza é considerado apenas como informativo por estar farmacopeia (5,23). Contudo, no teste de variação de peso, após a partição dos comprimidos, ocorreram perdas significativas, de modo que os resultados das amostras sulcadas (<3,7%) e não sulcadas (8,7%) não estavam de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira (até duas unidades acima de 7,5% ou abaixo da média, desde que nenhuma unidade ultrapasse o dobro do limite (5).

Com relação ao teste de uniformidade de conteúdo após a partição dos comprimidos, foram apresentadas oscilações acima de 15% da massa média para as amostras sulcadas e acima de 25% para a amostra não sulcada, acima dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira para este ensaio (não mais que um peso fora do limite de 15% da massa média e/ou nenhum resultado acima de 25% da massa média) (5). Há uma tendência dos comprimidos não sulcados a uma maior perda durante a partição, o que promove, conseqüentemente, o decaimento do percentual do valor rotulado (5, 23).

Sobre os métodos de partição de comprimidos, Elliott e cols (2014) conduziram um estudo com oito voluntários, sendo quatro enfermeiros e quatro pessoas leigas, onde foi solicitado que realizassem a partição dos comprimidos utilizando alguns dos métodos mais comuns, sendo eles: tesoura, faca e manual (24). Neste estudo também foram avaliados aspectos que poderiam influenciar na partição como presença de sulco, revestimento, tamanho e formato do comprimido, além da habilidade humana. A presença do sulco permitiu uma acurácia maior na divisão de comprimidos, assim como o tamanho e formatos mais comuns possibilitaram uma melhor

partição dos mesmos (22). Houve um desvio menor ($P = 0.0273$) na acurácia da divisão realizada, mais precisamente pelos enfermeiros do que pelos leigos. Foram observadas diferenças significativas ($P \leq 0.0001$) entre os meios de partição avaliados, sendo por ordem de precisão a manual, seguida da faca ou tesoura (24).

Verrue e cols (2011), por sua vez, incluíram um cortador de comprimidos em sua avaliação e constataram que estes são mais precisos quando comparados com a divisão manual ou utilizando-se tesouras (25). Estes autores chamaram atenção para as implicações da partição, principalmente quando se trata de medicamentos com estreita faixa terapêutica. Apesar dos resultados encontrados, este estudo recomendou a utilização dos dispositivos de partição apenas quando a divisão do comprimido for inevitável (25).

Abu-Geras e cols (2016) também compararam diferentes métodos de partição de comprimidos; avaliando um grupo de voluntários leigos; a maior eficácia na partição foi do cortador de comprimidos comparado à partição manual (26). Este estudo também alertou para o fato de profissionais de saúde possuírem um desempenho melhor na divisão, mesmo ao utilizarem um partidor de comprimidos.

Dentre os estudos apresentados, a maioria orientou para a utilização de partidores de comprimidos como mais precisa para tal função (25,26), seguida da partição manual e depois com faca ou tesoura (24). Também foi possível observar que profissionais ou estudantes da área de Saúde, são mais propícios a realizar partição de modo mais preciso, independentemente do método utilizado (24,26).

Bases regulatórias e requisitos farmacopeicos. Para comprimidos sulcados, as bases regulatórias determinam que seja avaliada a uniformidade de peso entre as porções partidas do comprimido. Para que a partição ocorra de forma precisa, é importante seguir algumas recomendações (10-13), as quais serão abordadas neste tópico.

As agências regulatórias, tais como FDA, Anvisa e EMA, reconhecem que a partição de comprimidos é uma prática comum seja para ajustar doses, facilitar a deglutição ou diminuir

o custo de um tratamento, apontando maior criticidade para comprimidos de baixa dosagem, não sulcados e de tamanho pequeno (14,20,21,27,28).

Por outro lado, a Anvisa e o FDA permitem que esta prática seja realizada, com orientação por um profissional de saúde, desde que a dosagem a ser obtida não esteja disponível no mercado e que testes de controle da qualidade sejam realizados (14,20,27,28). O Quadro 1 apresenta o posicionamento dos principais órgãos regulatórios quanto à partição de comprimidos. Quanto aos requisitos farmacopeicos, foi possível encontrar recomendações para avaliação da uniformidade de massa entre as porções dos comprimidos sulcados e orientações da OMS a respeito de informações a serem inseridas nos rótulos, como inclusão das condições de armazenamento e o período de uso das partes bipartidas ainda não administradas (12,13).

De todas as farmacopeias pesquisadas, a USP é a mais completa, tendo um capítulo dedicado aos comprimidos sulcados com direcionamento sobre os testes a serem realizados em comprimidos já partidos (10). O posicionamento de outras farmacopeias, como a EP, OMS e BP é semelhante entre si, uma vez que reconhecem e citam a partição de comprimidos, além de fornecerem recomendações quanto aos testes a serem realizados no controle da qualidade, como

o ensaio de uniformidade de peso das unidades de dosagem (11-13).

Em relação à Farmacopeia Portuguesa (FP), em 1996 foi incluído o ensaio de divisibilidade como um indicador das características dos comprimidos durante a fase de formulação ou após qualquer alteração em sua composição. Esta ainda ressalta que o ensaio não deve ser realizado em comprimidos de liberação modificada ou com peso inferior a 100 mg (31). Por fim, não foram encontradas informações a respeito de comprimidos sulcados na Farmacopeia Brasileira (FB) (5).

O Quadro 2 apresenta algumas informações sobre sulcos em comprimidos e fornece um comparativo dos testes preconizados nas farmacopeias pesquisadas neste tópico, enquanto o Quadro 3 resume os testes requeridos/propostos atualmente para os insumos farmacêuticos ativos relacionados à Uniformidade de Conteúdo de Comprimidos ou Determinação de Massa das partes de acordo com a USP, EP e FDA (9).

Durante a pesquisa foi possível identificar que a USP e a EP são as mais completas frente aos testes envolvendo comprimidos sulcados, porém a USP mostra-se mais rigorosa devido à avaliação pelo critério de desvio padrão relativo para medida da uniformidade de massa das partes bipartidas.

Quadro 1. Posicionamento de órgãos regulatórios quanto à partição de comprimidos

Órgão regulador	Posicionamento quanto à partição
FDA (1997)	Permite a partição por farmacêuticos, desde que a dosagem obtida não esteja disponível comercialmente e/ou não esteja abaixo da dose mínima terapêutica (29).
EMA (2006)	Alerta para a criticidade desta prática em comprimidos de baixa dosagem, não sulcados e de tamanho pequeno (20).
Anvisa (2014)	Apenas em comprimidos sulcados com aprovação em testes de controle de qualidade e inclusão de justificativa técnica para o sulco no registro do medicamento (30).

Food and Drug Administration (FDA); European Medicines Agency (EMA); Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Quadro 2. Comparativo dos testes preconizados em fontes oficiais consideradas neste trabalho

Farmacopeia	Informações	Testes Preconizados
FP (1996)	Ensaio não deve ser realizado em comprimidos de liberação modificada ou com peso inferior a 100 mg (31).	Ensaio de divisibilidade.
OMS (2020)	Sulcos não funcionais devem ser evitados, principalmente em medicamentos com janela terapêutica estreita. Inclusão das condições de armazenamento e o período de uso das partes bipartidas ainda não administradas no rótulo (13).	Uniformidade de massa.
BP (2019)	Não cita os métodos para avaliação, apenas os ensaios a serem realizados (11).	Uniformidade de peso das unidades de dosagem.
EP (2022)	Os sulcos devem ser funcionais para facilitar a o fracionamento ou ingestão do medicamento (12).	Uniformidade de massa.
USP (2019)	Preconiza os testes a serem realizados nos comprimidos já subdivididos desde que seus sulcos tenham funcionalidade (10).	Uniformidade de massa, dissolução e desintegração.
FB (2019)	Sem informações a respeito de comprimidos sulcados (5).	Não se aplica

Farmacopeia Europeia (EP), Organização Mundial da Saúde (OMS), Farmacopeia Britânica (BP), Farmacopeia Portuguesa (FP), Farmacopeia Americana (USP) e Farmacopeia Brasileira (FB).

Espectroscopia na avaliação de comprimidos. Embora os testes preconizados pelas farmacopeias pesquisadas não abordem a espectroscopia na avaliação das porções de comprimidos, esta técnica mostra-se em ascensão na análise de diversos materiais na indústria, além de possuir vantagens atrativas frente às técnicas utilizadas atualmente (5,10-16). Uma delas é a possibilidade de caracterização de fármacos de forma rápida, barata e não invasiva / não destrutiva, devido à ausência de preparo especial de amostras (15-17).

O estudo realizado por Bell e cols (2000) fez uso da técnica de espectroscopia Raman para investigação da presença do composto N-metil-3,4-metilenodioxianfetamina (MDMA) em seis amostras aleatórias de cada um de oito grandes sacos de comprimidos apreendidos. Como resultado, foi possível a identificação das bandas de MDMA e dos excipientes presentes nos lotes em questão nos espectros obtidos com a técnica (32). Os autores destacaram as vantagens da espectroscopia Raman como uma técnica rápida e não destrutiva para a caracterização dos comprimidos apreendidos contendo ecstasy. Ressaltaram também que as amostras não precisaram de preparo especial e, apesar de algumas poucas dificuldades para aquisição

de dados, eles foram obtidos em pouco tempo como, por exemplo, a visualização dos espectros de 50 comprimidos em apenas uma hora. Também foi possível verificar que, quando o ativo está combinado com outros excipientes, a técnica mostrou-se mais distintiva, principalmente ao se avaliar amostras com composições similares, porém não idênticas (33).

Outra técnica comumente utilizada, dentre as espectroscopias existentes, para avaliação da uniformidade em comprimidos sulcados é NIR (*Near Infrared*) (18). Shah e cols (2010) utilizaram esta técnica para avaliação de comprimidos sulcados de levotiroxina sódica e por meio dos espectros obtidos com o uso do NIR foi possível identificar a distribuição desse ativo nas amostras analisadas (34). Diante dos resultados encontrados, os autores puderam concluir que comprimidos produzidos por compressão direta, sem etapa de granulação, possuíam a distribuição de levotiroxina heterogênea e ressaltam a criticidade da prática da partição, principalmente em relação à distribuição do IFA no comprimido. Ao se comparar os estudos envolvendo a espectroscopia para avaliação de comprimidos sulcados, é possível observar tanto a praticidade como a rapidez da técnica, além da não necessidade de preparo de amostras (35).

Quadro 3. Avaliação de conteúdo do IFA e variação de massa no comprimido inteiro e suas partes de acordo com Farmacopeia Europeia (EP), Farmacopeia Americana (USP), Food and Drug Administration (FDA), Farmacopeia Portuguesa (FP), Organização Mundial da Saúde (OMS), Farmacopeia Britânica (BP) e Farmacopeia Brasileira (FB) (5, 9-13,31)

Uniformidade de unidade de dosagem	Comprimido inteiro							Comprimido partido						
	EP	USP	FDA	FP	OMS	BP	FB	EP	USP	FDA	FP	OMS	BP	FB
Uniformidade de Conteúdo	X	X								X				
Variação / perda de massa	X	X								X				
Uniformidade de massa (subdivisão) / Ensaio de divisibilidade				X	X	X		X						

Em estudo posterior, Pino-Torres e cols (2019) forneceram uma avaliação de desempenho do NIR e da espectroscopia Raman na determinação quantitativa da cafeína (CAF), ácido acetilsalicílico (ASA) e paracetamol (PAR) com diferentes concentrações em um produto farmacêutico sólido comparando-as com a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (36). A espectroscopia Raman permitiu estimar a distribuição de cada ingrediente ativo, onde, a partir da medição em diferentes partes de uma amostra, foi possível observar uma distribuição inadequada dos componentes dentro do mesmo comprimido. Essa distribuição não homogênea pode ser identificada devido à intensidade dos picos, a qual variou entre 0 e um pouco mais que 0,01, e apresentou comprimentos de onda entre 1753 a 556 cm^{-1} . Segundo os autores, essa distribuição irregular pode ocorrer devido ao tamanho de partícula do princípio ativo, o qual pode elevar o risco de se obter uma produção não conforme.

Embora tenham sido obtidos valores médios (VM) e desvio padrão (DP) dentro dos limites aceitáveis (entre 5 e 10%, dependendo do IFA) conforme as diretrizes do Conselho Internacional de Harmonização (ICH), requerimento utilizado como referência por Pino-Torres e cols (2019), as técnicas de CLAE (ASA – VM: 26,01 e DP:1,50; CAF – VM: 6,61 e DP: 0,34; PAR – VM: 25,22 e DP: 0,79), espectroscopia NIR (ASA – VM: 26,26 e DP: 2,68; CAF – VM: 6,33 e DP: 0,57;

PAR – VM: 25,10 e DP: 0,70) e Raman (ASA – VM: 25,77 e DP: 2,16; CAF – VM: 6,61 e DP: 0,45; PAR – VM: 25,18 e DP: 2,10) apresentaram diferenças significativamente altas entre si (36).

Os autores mostraram a complementaridade das técnicas NIR e Raman, uma vez que a primeira permite um desenvolvimento de métodos quantitativos mais simples e rápidos, e a segunda é menos vulnerável à presença de umidade, o que permite a obtenção de uma melhor imagem de distribuição dos IFA no comprimido (36).

Gómez e cols (2016) demonstraram como a espectroscopia Raman mostrou-se precisa ao detectar a presença do princípio ativo nas metades, quartos e em um comprimido inteiro de acenocumarol (9). Também foi possível determinar a uniformidade de conteúdo do medicamento em questão. Os resultados mostraram-se precisos e comparáveis, de modo geral, com a técnica de CLAE (9).

Nos trabalhos apresentados foram obtidos resultados robustos que demonstraram a relevância, a tendência de uso desta técnica e quanto viável se faz para este tipo de avaliação. Foram relatados estudos sobre a utilização da espectroscopia Raman como método alternativo para avaliação da uniformidade na partição de comprimidos sulcados. Cabe ressaltar que a espectroscopia Raman pode ser utilizada tanto como uma técnica complementar quanto de forma exclusiva, sendo avaliada em paralelo à CLAE apenas para comparação de resultados (9,32,33).

Com base nos dados apresentados, fica claro que nem todos os comprimidos podem ser divididos. O processo de divisão dos comprimidos depende não só da formulação, como também do método utilizado para a partição. Cabe ressaltar que o fracionamento pode ser útil quando a dose necessária não estiver disponível comercialmente desde que seja comprovado por meio de testes a não criticidade deste processo relacionado ao comprimido em questão (14,28).

Assim, embora seja possível encontrar um crescente número de estudos acerca da partição de comprimidos, o embasamento científico sobre o tema é palco de discussão e divergência. A maioria das informações encontradas a respeito da melhor forma para realizar a partição de comprimidos aponta para a utilização de partidores de comprimidos, seguido da quebra manual e, por fim, tesouras e facas.

Nesse contexto, algumas características como a presença e profundidade do sulco, resistência mecânica, tamanho, forma e ausência de revestimento nos comprimidos são aspectos relevantes que podem facilitar o fracionamento, tornando a quebra mais precisa (7,24,25). Ademais, profissionais do meio da saúde e estudantes possuem uma melhor precisão para realizar o fracionamento de comprimidos (26).

A prática da partição pode ser reconhecida como um procedimento comumente utilizado pela sociedade, tanto por orientação profissional quanto no uso doméstico. Entretanto, está claro que existe uma deficiência na orientação realizada entre os profissionais de saúde e os pacientes. Dessa maneira, faz-se necessário um trabalho de conscientização e educação da população, incluindo a capacitação de prescritores e o trabalho multidisciplinar das equipes de saúde (6-8).

É preciso que os profissionais de saúde avaliem caso a caso, tendo conhecimento de todos os medicamentos que teriam indicação e fundamentação científica para serem partidos, como a verificação das informações junto às bulas e aos fabricantes para que, assim, a orientação seja passada ao paciente da maneira mais adequada possível (14,20,27,28).

Surge como desafio para a indústria farmacêutica a aplicação de ensaios que sejam cada

vez mais precisos e discriminativos em relação à uniformidade de dose nos comprimidos partidos. Adicionalmente, com base nos mais recentes modelos de qualidade, focando em uma avaliação integral dos lotes de fabricação por meio de métodos não destrutivos, as técnicas espectroscópicas surgem como excelente alternativa. Dentre elas, pode-se destacar a espectroscopia Raman, que apresenta como diferenciais a não necessidade de preparo especial de amostra, sua característica não invasiva, sua alta seletividade e a possibilidade de utilização da análise ser realizada em frascos de vidro ou plástico (15-18,37).

Apesar de um custo de investimento inicial mais significativo, os benefícios da técnica são muito maiores, garantindo critérios de qualidade cada vez mais estreitos. Ressalta-se que tal ferramenta analítica pode ser utilizada de forma complementar ou exclusiva na avaliação dos comprimidos, dependendo da necessidade e também da fase de desenvolvimento do produto em que a mesma for aplicada (9,32,33).

CONCLUSÃO

Dado o extenso emprego da partição de comprimidos e dos possíveis riscos à saúde e segurança dos pacientes, foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa onde foram encontradas regulamentações farmacopeicas que tratam deste assunto, dentre elas FP, OMS, BP, EP, USP e FB, bem como recomendações de órgãos reguladores como FDA, EMA e Anvisa, contudo, há divergências nas recomendações técnicas, assim como falta de harmonização quanto aos critérios farmacopeicos e regulatórios atuais, sendo a EP, a USP e o guia do FDA os referenciais mais completos frente aos testes a serem realizados em comprimidos sulcados. A situação regulatória é precária dado o que a partição de comprimidos ainda é uma saída terapêutica em casos especiais e a cobertura regulatória no país, que deve ser orgânica e adaptável às necessidades técnicas justificadas, não cumpre seu papel de regular em quais casos pode ser empregada a partição nem como avaliá-la de maneira a garantir a segurança na sua utilização. Ainda assim, as indicações

mais comuns sobre essa prática orientam o uso de partidores de comprimidos, seguidos da quebra manual, tesouras e facas. Por fim, foram apresentados estudos que demonstram os benefícios e viabilidade de implantação da espectroscopia Raman como técnica de monitoramento da uniformidade de conteúdo em comprimidos sulcados. Assim sendo, este trabalho mostrou ainda pontos consistentes para futuras alterações nas

normas regulatórias atuais de modo a tornar a partição de comprimidos uma prática controlada e, também, nortear os pacientes e profissionais de saúde de forma mais adequada. Entende-se que novos estudos em comprimidos que utilizem formulações e excipientes mais modernos são necessários, ou mesmo o desenvolvimento farmacotécnico orientado à possibilidade de partição do comprimido.

REFERÊNCIAS

1. Pezzini BR, Silva MAS, Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* 2007;43(4):491-502. DOI: 10.1590/S1516-93322007000400002.
2. Aulton ME, Taylor KMG. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 4a ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2016. 1713 p.
3. Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel, HC. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 9a ed. Artmed: Porto Alegre, 2013. 728 p.
4. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, Lyman B, Metheny NA, Mueller C, Robbins S, Wessel J. A.S.P.E.N Board of Directors. Enteral nutrition practice recommendations. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2009;33(2):122-167. DOI: 10.1177/0148607108330314
5. BRASIL. *Farmacopeia Brasileira*. 6a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.
6. Conti MA, Adelino CC, Leite LB, Vasconcelos SB. Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado. *Bol. Farmacoterapêutica*. 2007;12(4,5):1-6.
7. Teixeira MT, Sá-Barreto LCL, Silva DLM, Cunha-Filho MSS. Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos. *Rev. Panam. Salud Publica.* 2016;39(6):372-77.
8. Rodenhuis N, Smet PAGM, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004;21(2-3):305-308. DOI: 10.1016/j.ejps.2003.10.018
9. Gómez DA, Coello J, Maspoch S. Raman spectroscopy for the analytical quality control of low-dose break-scored tablets. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016;124:207-215. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.02.055
10. USA. *Farmacopeia Americana, USP*. 2019;42(37):7079. DOI: 10.31003/USPNF_M99694_01_01
11. UK. *Farmacopeia Britânica, BP*. 2019;5(12):402-406.
12. EU. *Farmacopeia Europeia, EP*. 2022;10.7. Uniformity Of Dosage Units. Disponível em: <https://pheur.edqm.eu/app/10-7/content/10-7/20940E.htm>
13. WHO. Revision of Monograph on Tablets. World Health Organization, 2020;10.
14. USA. *Guidance for Industry - Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation*. Food And Drug Administration, FDA. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2013.
15. Souza JS, Ferrão MF. Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: Dosagem por regressão multivariada. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* 2006;42(3):437-445. DOI: 10.1590/S1516-93322006000300013
16. Faria DLA, Lopes FN, Souza LA, Branco HDOC. Análise de pinturas rupestres do Abrigo do Janelão (Minas Gerais) por microscopia Raman. *Quím. Nova.* 2011;34(8):1358-1364. DOI: 10.1590/S0100-40422011000800012
17. Dang HV, Marini F. Editorial: Chemometrics-based Spectroscopy for Pharmaceutical and Biomedical Analysis. *Front. Chem.* 2019;7(153). DOI: 10.3389/fchem.2019.00153
18. Sala O. *Fundamentos da Espectroscopia Raman e no Infravermelho*. 2a ed. Editora Unesp: São Paulo, 2008. 276 p.
19. Conceição J, Pita JR, Estanqueiro M, Lobo JS. As farmacopeias portuguesas e a saúde pública. *Acta Pharm.* 2014;3(1):47-65

20. EMA. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Londres: EMEA/CHMP; 2006
21. EMA. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Pediatric Committee. Londres: EMEA/CHMP; 2013
22. Nolly RJ, Rodrigues P, Thoma L. Weight Variability of Scored and Unscored Psychotropic Drug Tablets Split by a Uniquely Designed Tablet Splitting Device. *Hosp. Pharm.* 2005;40(4): 321–325. DOI: 10.1177/001857870504000406
23. Ferreira AAA, Prates EC, Fernandes JPS, Ferrarini M. Avaliação do efeito da partição de comprimidos de furosemida sobre a uniformidade da dose. *Rev. de Cienc. Farm. Basica e Apl.* 2011;32(1):47-53
24. Elliott I, Mayxay M, Yeuichaixong S, Lee SJ, Newton PN. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Trop. Med. Int. Health.* 2014;19(7): 754–760. DOI: 10.1111/tmi.12309
25. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon J, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J. Adv. Nurs.* 2011;67(1): 26–32. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x
26. Abu-Geras D, Hadziomerovic D, Leau A, Khan RN, Gudka S, Locher C, Razaghikashani M, Lim LY. Accuracy of tablet splitting and liquid measurements: an examination of who, what and how. *J. Pharm. Pharmacol.* 2016;69(5):603-612. DOI: 10.1111/jphp.12671
27. Anvisa. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Agência Nacional De Vigilância Sanitária, Resolução RDC N° 200 de 25 de Dezembro de 2017. Diário Oficial da União, 29 Janeiro de 2018.
28. FDA. Compounded Drug Products That Are Essentially Copies of a Commercially Available Drug Product Under Section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 2018. FDA-2016-D-1309., 2018. Última atualização: 05/06/2020.
29. FDA. Modernization Act of 1997. Food And Drug Administration. Public Law 105-115. 105th Congress, 1997.
30. Anvisa. Anvisa esclarece: Base de conhecimento – 2891 Partição de comprimido. Ministério da Saúde, Agência Nacional De Vigilância Sanitária 2014.
31. Costa DS, Villanova JCO. Avaliação do impacto da divisibilidade no peso médio e na uniformidade de dose unitária em comprimidos contendo 25 mg de espironolactona. *Rev. Bras. Farm.* 2015;96(1):1070-1086.
32. Bell SEJ, Burns DT, Dennis AC, Matchett LJ, Speers JS. Composition profiling of seized ecstasy tablets by Raman spectroscopy. *Analyst.* 2000(125):1811-1815. DOI: 10.1039/b005662f
33. Bell SEJ, Barret LJ, Burns DT, Dennis AC, Speers JS. Tracking the distribution of “ecstasy” tablets by Raman composition profiling: a large scale feasibility study. *Analyst* 2003(128):1331-1335. DOI: 10.1039/b308312h
34. Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, Bryant A, Habib MJ, Khan, MA. Tablet Splitting of a Narrow Therapeutic Index Drug: A Case with Levothyroxine Sodium. *Pharm Sci Tech.* 2010;3(11):1359-1367. DOI: 10.1208/s12249-010-9515-8
35. Larkin, PJ. Infrared and Raman Spectroscopy: principles and spectral interpretation. Elsevier: Massachusetts, 2011. 228 p.
36. Pino-Torres C, Maspoch S, Castillo-Felices R, Pérez-Rivera M, Aranda-Bustos M, Peña-Farfal C. Evaluation of NIR and Raman spectroscopies for the quality analytical control of a solid pharmaceutical formulation with three active ingredients. *Microchem. J.* 2019;154. DOI: 10.1016/j.microc.2019.104576
37. Gendrin C, Roggo Y, Collet C. Pharmaceutical applications of vibrational chemical imaging and chemometrics: A review. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008;48(3):533–553. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.08.014