



FUNDAÇÃO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
CURSO DE FARMÁCIA



RAFAELLY ALVES COSTA
VÍVIAN DE OLIVEIRA FERREIRA

**DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO E TEOR DE HIDROCLOROTIAZIDA ANTES
E APÓS A PARTIÇÃO**

UBÁ

2023

RAFAELLY ALVES COSTA
VÍVIAN DE OLIVEIRA FERREIRA

**DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO E TEOR DE HIDROCLOROTIAZIDA ANTES
E APÓS A PARTIÇÃO**

Artigo apresentado ao curso de Farmácia da
Fundação Presidente Antônio Carlos de Ubá
para obtenção do título de bacharel.

Orientador (a): Jessica Corrêa B. Bellei

UBÁ

2023

PESO MÉDIO E TEOR DE HIDROCLORATIAZIDA EM COMPRIMIDOS DE 25mg APÓS A PARTIÇÃO

Average weight and hydrochlorothiazide content in 25mg tablets after partition

Rafaelly Alves Costa¹, Vivian de Oliveira Ferreira¹, Jessica Corrêa B. Bellei²

¹Acadêmicas do 10º período de Farmácia da FUPAC – Fundação Presidente Antônio Carlos, Ubá - MG.

²Professora orientadora – Fundação Presidente Antônio Carlos, Ubá - MG.

Resumo: Introdução: Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica, também conhecida como pressão alta. Em 2021 cerca de 23,6% da população brasileira foram identificados com a doença, cujo tratamento visa a redução da pressão arterial, desse modo se reduz a mortalidade, risco de agravar doenças secundárias e os danos aos órgãos alvo. As cinco principais classes de medicamentos são: diuréticos (DIU), Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC), Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA) e os Betabloqueadores (BB). Dentre eles os diuréticos Tiazídicos são de grande importância devido a sua grande utilização. Pertencente à essa classe temos a hidroclorotiazida, encontrada comercialmente em concentrações de 25 e 50mg porém comumente prescrita em concentrações de 12,5. **Objetivo:** Analisar o comprimido de Hidroclorotiazida antes e após a partição, quanto ao peso médio e determinação de teor para verificar se há precisão da dose adquirida. **Metodologia:** Trata-se de um estudo experimental, com análises laboratoriais de peso médio, doseamento, uniformidade de conteúdo entre as classes de medicamentos referência, genérico e similar. **Resultados:** No peso médio, as amostras de comprimidos inteiros cumpriram com a especificação segundo a Farmacopéia Brasileira com limite de variação de peso de 7,5%. No doseamento as amostras foram lidas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 273nm, o medicamento de referência possui concentração de 101,1% de princípio ativo, genérico teve 99,4% e o similar teve 102,2%. Os comprimidos devem conter entre 93,0% e 107,0%. Ao partir os comprimidos, o teor de princípio ativo variou de 96,4% a 102,4%, o que ficou dentro do permitido. **Conclusão:** As amostras dos comprimidos inteiros apresentaram resultados dentro dos parâmetros, após a partição o peso médio apresentou desvios no entanto o teor de princípio ativo esteve dentro das especificações.

Palavras-chave: Hidroclorotiazida, hipertensão arterial, peso médio, doseamento, uniformidade de conteúdo, comprimidos partidos.

Abstract: Introduction: Systemic arterial hypertension is a chronic disease, also known as blood pressure, in 2021 around 23.6% of the Brazilian population was identified with the disease, treatment seeks to reduce blood pressure, thus reducing mortality, risk of worsening secondary diseases and damage to target organs, the five main classes of medications are: diuretics, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Calcium Channel Blockers, Calcium Receptor Blockers Angiotensin and Beta Blockers, including Thiazide diuretics, are of great importance due to their wide use. Hydrochlorothiazide belongs to this class, found commercially in concentrations of 25 and 50mg but commonly prescribed in concentrations of 12.5. Objective: Analyze the HCTZ tablet before and after splitting, regarding average weight and content determination to verify the accuracy of the dose acquired. Methodology: This is an experimental study, with laboratory analyzes of average weight, dosage, content uniformity between reference, generic and similar drug classes. Results: In average weight, the whole samples met the specification according to the Brazilian pharmacopoeia with a weight variation limit of 7.5%. During dosing, the samples were read on a spectrophotometer at a wavelength of 273nm, the reference medicine had a concentration of 101.1% of active ingredient, the generic had 99.4% and the similar had 102.2%. Tablets must contain between 93.0% and 107.0%. When splitting, the active ingredient content varied from 96.4% to 102.4%, which was within the permitted range. Conclusion. Samples of whole tablets showed results within the particles, after partitioning the average weight showed deviations, however the active ingredient content was within specifications.

Keywords: Hydrochlorothiazide, arterial hypertension, average weight, dosage, content uniformity, broken tablets.

Endereço para correspondência: Rafaelly Alves Costa, Praça Lucy Gomes Caputo, 150, centro – Piraúba - MG, CEP: 36170-000, Tel: (32) 99910-0166, E-mail: rafaellyalves111@gmail.com

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica, também conhecida como pressão alta, hereditária em 90% dos casos embora exista diversos fatores de riscos que contribuem para o seu surgimento, como dieta rica em sódio, obesidade, estresse, consumo de bebida alcoólica e cigarro¹. É classificado como HAS quando a pressão sanguínea exercida nas artérias são maiores ou iguais a 140/90 mmHg, popular 14 por 9². Em 2021 cerca de 23,6% da população brasileira foram identificados com a doença, sendo que essa estatística alta é considerada preocupante visto que a hipertensão gera agravos e pode ser um fator de risco de diversas doenças quando não há um controle adequado^{2,3}.

O tratamento visa a redução da pressão arterial, de modo a reduzir a mortalidade, risco de agravar doenças secundárias e os danos aos órgãos alvo, sendo o valor da pressão sanguínea 120/80 mmHg considerado ótimo³. Para o controle da hipertensão é essencial a mudança no estilo de vida associada à terapia medicamentosa. Hoje, no mercado farmacêutico, existem diversos medicamentos que são classificados de acordo com seu mecanismo de ação, sendo as cinco principais classes: diuréticos (DIU), Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC), Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA) e os Betabloqueadores (BB)^{3,4}. Dentre as classes de fármacos disponíveis, os diuréticos são de grande importância por serem amplamente utilizados e a mais de 50 anos estar entre as cinco classes de primeira linha, podendo ser realizado o tratamento de forma isolada ou associado aos outros anti-hipertensivos de mecanismo de ação diferente^{4,5}.

Os medicamentos classificados como DIU, atuam aumentando o fluxo urinário promovendo a eliminação de sódio e potássio pela urina, reduzindo assim a pressão arterial. Eles são subdivididos em grupos de acordo com seu local de ação: I) os inibidores da anidrase carbônica que atuam no túbulo contorcido proximal, inibindo a anidrase carbônica e em consequência diminui a reabsorção de bicarbonato de sódio; II) os diuréticos poupadores de potássio que inibem os canais de sódio no túbulo distal e coletor ou atuam como antagonista da aldosterona, diminuindo a absorção de sódio e reduzindo a eliminação de potássio; III) os diuréticos de alça que são os mais potentes e agem inibindo o transportador NKCC2 (Sódio+, Potássio+, Cloro-) impedindo a reabsorção de sódio na alça henle; IV) os tiazídicos, uma classe de grande importância em razão da sua ampla utilização, bloqueiam o co-transportador NCC (Cálcio+, Cloro-) desse modo inibem a reabsorção de sódio nos túbulos contorcidos distais. A

classe dos tiazídicos inclui clorotiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinerazona e a hidroclorotiazida (HCTZ), fármaco mais amplamente utilizado^{4,6}.

A HCTZ possui fórmula molecular $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, é comercializada em forma de comprimidos para uso oral, podendo ser encontrado em farmácias como genérico, similar ou ético disponível em concentrações de 25 e 50 miligramas (mg), ou em cápsulas formuladas em farmácia magistral^{7,8}. No tratamento da hipertensão ocorre, com muita frequência, a prescrição de uma dose de HCTZ menor do que a disponível comercialmente, sendo usualmente prescrita a dose de 12,5 mg. Posto isto, é habitual a partição do comprimido de 25mg em dois para adaptação da dose recomendada⁹

A prática da partição acontece com muita frequência, com o intuito de facilitar a deglutição de comprimidos grandes ou para o ajuste de dose, como é o caso da HCTZ. Nesse último caso a realização da divisão é necessária, no entanto há uma preocupação com a variação de ação do fármaco que pode ser resultante de frações desiguais do comprimido, podendo causar perda de conteúdo do princípio ativo, uma subdose ou uma dose além do que a prescrita, impossibilitando o efeito terapêutico desejado^{10,11}.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi analisar comprimidos de HCTZ antes e após a partição, quanto ao peso médio e determinação de teor para verificar se há precisão da dose adquirida.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo experimental, com análises laboratoriais, realizada no laboratório de química da Faculdade Presidente Antônio Carlos na cidade de Ubá, MG e no laboratório integrado de pesquisa da UFJF. Foram utilizadas três amostras do fármaco de hidroclorotiazida de 25mg, adquiridas em farmácias locais, identificadas como: amostra “A” (medicamento de referência, lote LDRA0179), amostra “B” (medicamento Genérico, lote 3K3139), amostra “C”(medicamento similar, lote 22431206). Foi utilizado hidroclorotiazida matéria-prima como padrão de referência, com teor declarado de 100,19%, lote 20210613 (ANEXO 1).

Foram utilizados no total nove caixas dos medicamentos, sendo esse número o ideal para todas as análises , dentre esses, três caixas foram de medicamentos de referência (grupo A), três de medicamentos Genérico (grupo B) e três caixas de medicamentos similares (grupo C), todos do mesmo lote e contendo 25mg de hidroclorotiazida.

As amostras foram submetidas a análise de determinação de peso médio, uniformidade de conteúdo e doseamento dos comprimidos íntegros e fracionados, para esse fim foi utilizado faca de cozinha média (Figura 1). Todas as amostras de comprimidos continham sulco, o que auxiliou a partição, a qual foi padronizada e realizada com cautela por uma única pessoa.



Figura 1: Faca utilizada na partição.

Fonte: O autor, 2023.

Determinação de peso médio

Para esta análise foi utilizada uma balança analítica de precisão da marca Tepron, a qual foi previamente calibrada. Pesou-se individualmente 20 comprimidos íntegros e 20 partidos com a faca caseira sem serra. Somou-se o valor de cada peso e dividiu-se pela quantidade de comprimidos, determinado assim o peso médio¹².

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), não é permitido mais de 2 unidades fora do limite de $\pm 7,5\%$ de variação e não pode haver nenhuma amostra com variações acima ou abaixo do dobro desta porcentagem¹².

Doseamento

Esse teste foi realizado para verificar o teor de HCTZ presente nos comprimidos íntegros. Para o preparo das amostras foram utilizados 20 comprimidos inteiros de cada subgrupo. Após triturá-los, com auxílio de gral e pistilo, foi retirada uma amostra equivalente a 30mg de HCTZ, a qual foi diluída, inicialmente, em 50ml de solução de hidróxido de sódio 0,1mol/L e mantida em agitação de forma manual por 20 minutos. Posteriormente transferiu-se as soluções para balões de 100ml e completou-se o volume com o mesmo solvente. Em

seguida a amostra foi filtrada e posteriormente diluída em água destilada para obter uma concentração de 0,0015% (p/v)⁷.

Para identificar o teor contido em cada amostra as soluções preparadas foram submetidas a espectrometria de absorção ultravioleta realizadas no leitor de microplacas Varioskan Flash (Thermo Fisher Scientific) medindo a absorbância em comprimento de onda de 273nm (Figura 2). A leitura foi realizada no Laboratório Integrado de Pesquisa (LIP) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). As análises foram realizadas em triplicata e as leituras foram feitas em duplicata.

De forma a possibilitar a determinação o teor da substância ativa nos comprimidos, foi construída uma curva padrão. Para a construção da referida curva, foram utilizadas sete diferentes concentrações (3 a 21 μ g/mL) de HCTZ padrão obtido em Lepuge uma empresa de insumos farmacêuticos de Juiz de Fora, MG e determinada suas respectivas absorbâncias em 273nm, seguido do cálculo do coeficiente de correlação e da equação da reta da curva de calibração. Segundo a farmacopeia os comprimidos devem conter no mínimo 93,0% e no máximo 107,0% do teor de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ declarado¹².



Figura 2: Realização da leitura em espectrofotômetro.

Fonte: o autor, 2023.

Uniformidade de conteúdo

Esse teste foi realizado para verificar o teor de HCTZ presente nos comprimidos partidos. Foi realizada a pesagem de 10 unidades íntegras, as quais foram partidas. Em seguida as metades foram pesadas e determinada a uniformidade de conteúdo. O processo de partição foi realizado utilizando-se faca caseira média. Após a partição, foram selecionadas 10 metades

aleatórias e em seguida, de forma individual, cada parte foi triturada e diluída em 100ml de NaOH a 0,1M. Posteriormente foi feita outra diluição onde transferiu-se 12ml para um balão de vidro de 100ml e completou-se o volume com água destilada para obter uma solução de concentração teórica equivalente a 0,0015% (p/v) (Figura 3). Em seguida foi realizada a leitura no leitor de microplacas Varioskan Flash (Thermo Fisher Scientific) medindo a absorbância em comprimento de onda de 273nm. A leitura foi realizada em duplicata no Laboratório Integrado de Pesquisa (LIP) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).



Figura 3: Vidrarias empregadas no preparo das soluções
Fonte: o autor, 2023.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Peso médio

Segundo a farmacopeia brasileira (2019)¹² para comprimidos com peso médio entre 80mg a 250mg é permitido um limite de variação de peso de $\pm 7,5\%$, e não pode haver mais de 2 comprimidos fora dessa especificação.

De acordo com os valores encontrados e descritos na tabela 1, os comprimidos inteiros de hidroclorotiazida, nas apresentações similar, genérico e referência 25mg, foram aprovados no teste de peso médio, visto que apresentaram resultados dentro do limite de variação de peso permitido pela farmacopeia, com um baixo coeficiente de variação.

Tabela 1 – Análise de peso de comprimidos de hidroclorotiazida (25mg) inteiros.

	RI	GI	SI
Peso médio (mg)	109,66	124,62	121,03
Desvio Padrão	2,55	1,99	1,53
CV (%)	2,32	1,60	1,26
Limite de variação (%)	± 7,5	± 7,5	± 7,5
Limite variação mínimo (mg)	101,44	115,27	111,95
Limite variação máximo (mg)	117,88	133,96	130,11

RI: Referência Inteiro; GI: Genérico inteiro; SI: Similar Inteiro.

Na análise dos comprimidos inteiros foi observado que não havia nenhuma alteração física como rachadura, mudança de cor e desintegração.

No gráfico apresentado na Figura 1, estão representados os pesos individuais dos comprimidos inteiros de cada grupo analisado, onde é possível avaliar as oscilações de peso. É possível observar que apenas uma unidade dos comprimidos de referência ultrapassou o limite máximo de peso estabelecido, entretanto, ainda assim ele pode ser considerado como conforme, visto que a Farmacopéia Brasileira (2019)¹², permite até 2 unidades fora dos limites especificados, entretanto nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro desta porcentagem. As amostras de genérico e similar estiveram todos dentro das especificações declaradas. Desse modo as três amostras foram aprovadas no teste de peso médio para comprimidos inteiros.

Tabela 1 – Análise de peso de comprimidos de hidroclorotiazida (25mg) inteiros

	RP	GP	SP
Peso médio (mg)	54,33	59,64	60,34
Desvio Padrão	8,65	8,65	9,52
CV (%)	15,92	14,50	15,78
Limite de variação (%)	± 10,0	± 10,0	± 10,0
Limite variação mínimo (mg)	48,89	53,67	54,30
Limite variação máximo (mg)	59,76	65,60	66,37

RP: Referência Partido; GP: Genérico Partido; SP: Similar Partido.

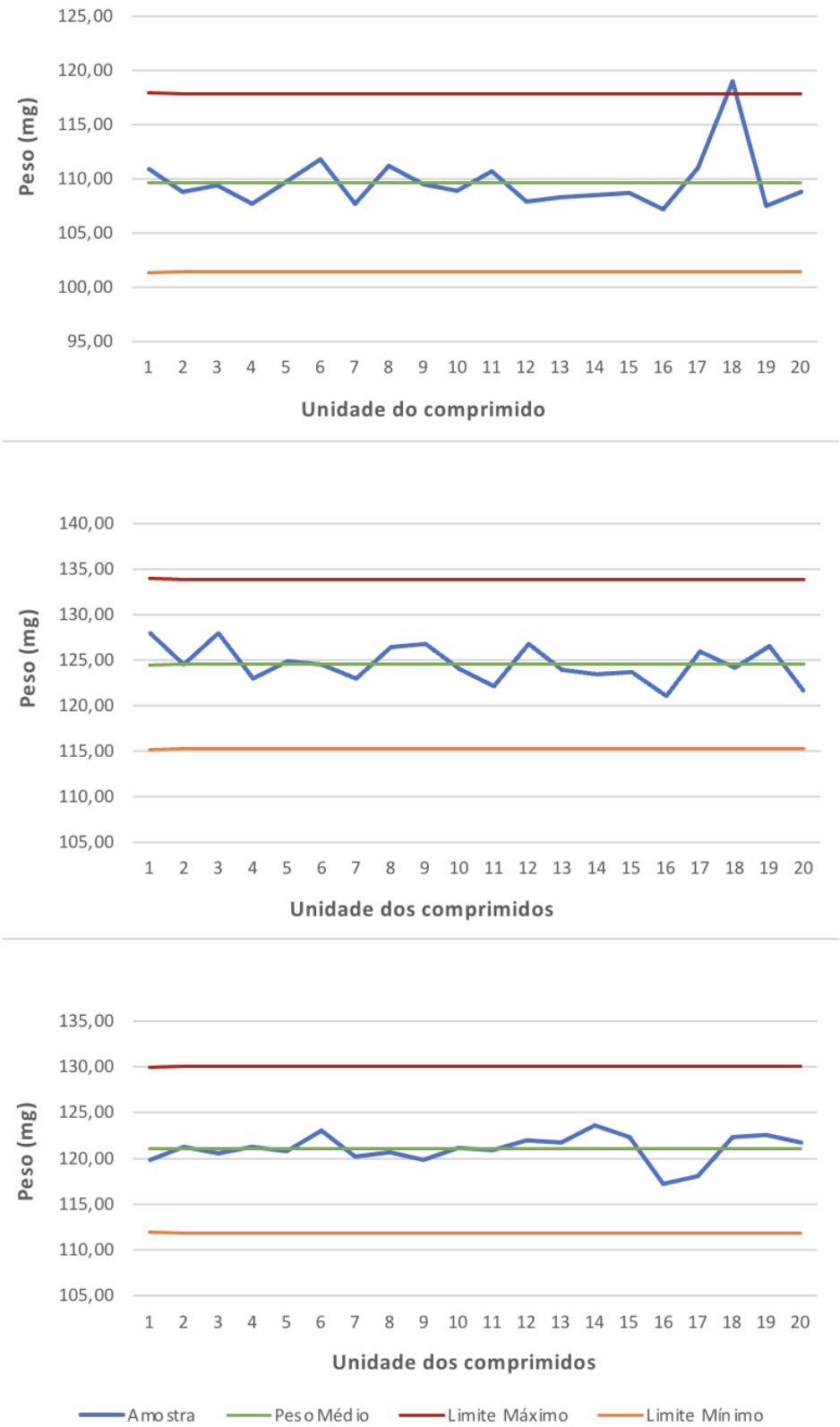


Figura 1: Peso individual de comprimidos de hidroclorotiazida (25mg) inteiros (n=20). (A) Medicamento Referência, (B) Medicamento Genérico, e (C) Medicamento Similar.

Não existe um limite de variação de peso estabelecido para os comprimidos partidos, sendo assim, considerando que o peso médio dos comprimidos inteiros foi de aproximadamente 120mg, o peso teórico dos comprimidos partidos deve ser de aproximadamente 60mg. Dessa forma, consideramos o limite de variação de $\pm 10\%$ para os comprimidos partidos, tendo em vista que a Farmacopeia Brasileira (2019)¹² estabelece esse limite de variação para comprimidos com peso inferior a 80mg.

A média de peso encontrada nas amostras fracionadas corresponde a esse limite, no entanto houve oscilações de peso significativas, que ultrapassam os limites recomendados (Figura 2). Ao partir os comprimidos, o coeficiente de variação das amostras ficaram próximos uns aos outros, RP:15,92%, GP: 14,50 e SP: 15,78%, porém muito superiores ao coeficiente de variação calculado para os comprimidos inteiros (tabela 1). Ao analisar os gráficos representados na Figura 2 estão dispostas todas as variações de pesos dos comprimidos partidos, verifica-se o total de unidades que estão acima ou abaixo do limite de 10% determinado: RP: 11; GP: 5; SP:8. Dessa forma, temos que em todos os grupos analisados mais de duas unidades encontram-se fora do limite de variação permitido, portanto, as três amostras podem ser consideradas como reprovadas na análise de peso médio para comprimidos partidos.

No estudo feito por Buttow (2012)¹³, também ocorreu de uma parte significativa dos comprimidos de hidroclorotiazida partidos com faca ultrapassarem o limite de variação permitido. Para as amostras de referência 35% excederam o permitido, e para genérico e similar o total de amostras que excedeu o limite de variação foi de 45%. Quando a partição foi realizada com uso com o cortador de comprimidos, o resultado se mostrou um pouco melhor, sendo 10% para o medicamento referência, 20% para o genérico e 40% para o similar.

No trabalho realizado por Xavier (2019)¹⁴, após a partição de comprimidos de carbamazepina com faca e cortador concluiu-se que nenhuma amostra apresentou resultado satisfatório sendo todas reprovadas, em ambos os testes.

Van-Riet Nales et al., (2014)¹⁵ ao realizar um estudo com seis modelos de cortador de comprimidos, partição manual, e com a faca de cozinha, concluíram que o método manual apresentou melhores resultados quanto ao peso médio. Diante disso, é possível verificar que cada fármaco reage de uma forma a divisão, impossibilitando a definição de um método mais eficiente.

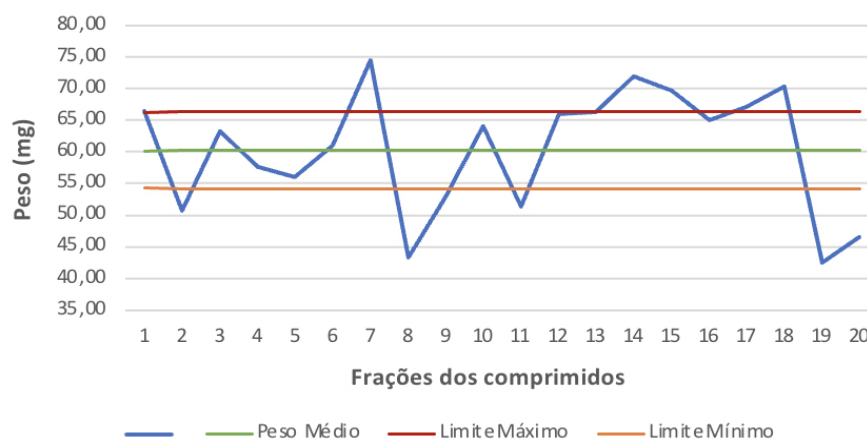
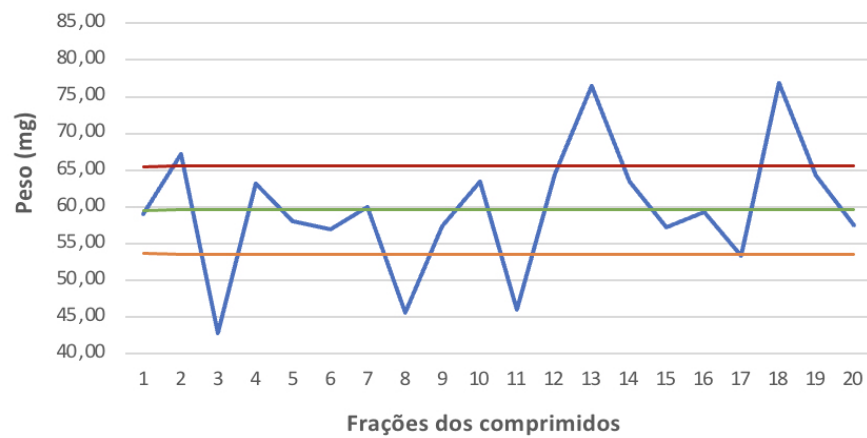
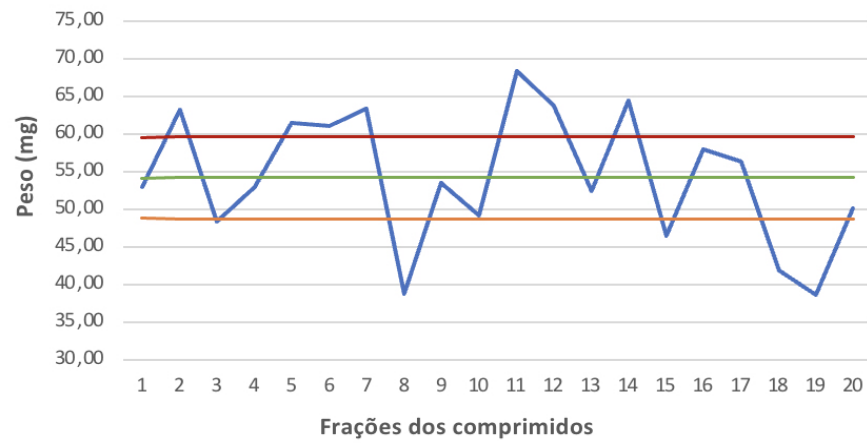


Figura 2: Peso individual de comprimidos de hidroclorotiazida (25mg) partidos (n=20). (A) Medicamento Referência, (B) Medicamento Genérico, e (C) Medicamento Similar.

Curva de calibração

À partir da HCTZ matéria prima (grau de pureza 100,19%) procedemos o preparo de soluções com concentração de 0,3mg/ml, a qual foi diluída para obtenção de 7 soluções padrão com concentrações variando de 3 µg/ml a 21µg/ml. A leitura foi realizada em espectrofotômetro em comprimento de onda de 273nm para determinação da absorbância das amostras e à partir desses resultados foi construída a curva de calibração, determinação da equação da reta e coeficiente de correlação (Figura 3). Através desta curva foi possível calcular a concentração das amostras analisadas nos ensaios de doseamento e uniformidade de conteúdo.

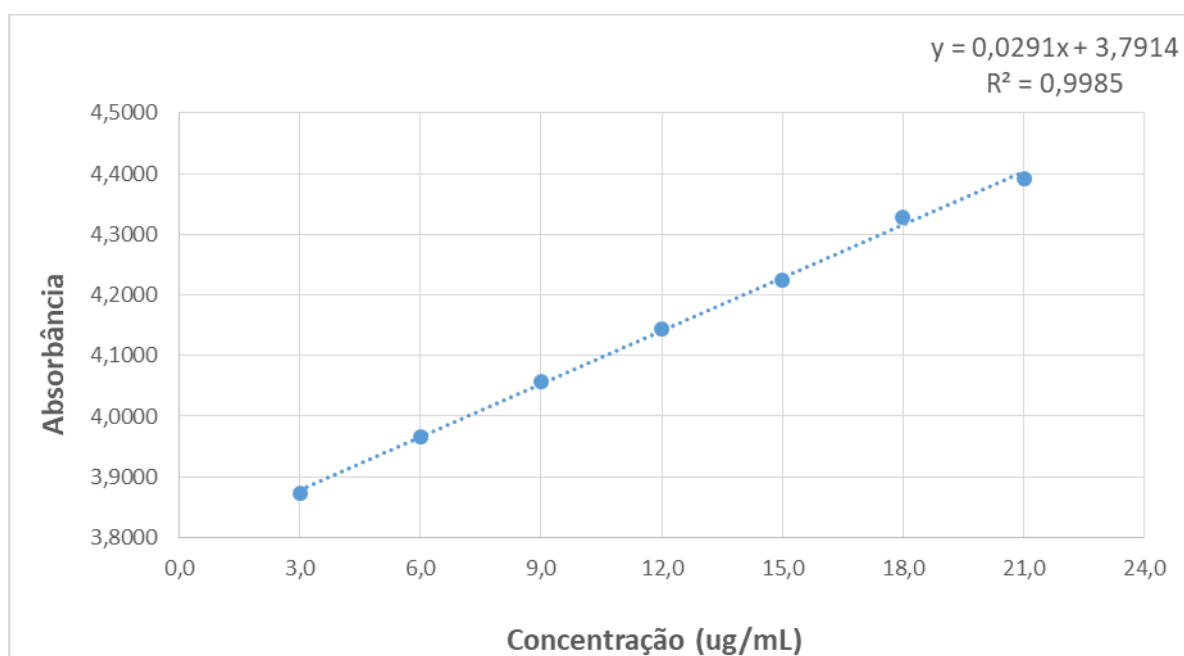


Figura 3: Curva de calibração para a hidroclorotiazida padrão por espectrofotometria no UV a 273nm.

Doseamento

As amostras foram preparadas conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019)⁷, e após leitura em espectrofotômetro de absorção ultravioleta foi possível calcular

o teor de concentração dos comprimidos inteiros, que devem conter de 93,0% a 107,0% de princípio ativo de acordo com o declarado (25mg de HTZD). Conforme demonstrado na Tabela 1, todas as amostras analisadas encontram-se em conformidade com os parâmetros estabelecidos, sendo que o medicamento de referência apresentou teor médio equivalente a 101,1% de princípio ativo, Genérico 99,4% e similar 102,2%.

Para ser liberada a venda os medicamentos passam por processos de controle de qualidade rigorosos, os resultados obtidos entre as três amostras são equivalentes no teor.

Tabela 2- Teor de hidroclorotiazida (25mg) em comprimidos inteiros

	Referência	Genérico	Similar
Teor 1 (%)	100,4	101,1	97,8
Teor 2 (%)	99,9	100,5	100,6
Teor 3 (%)	99,9	96,5	102,2
Média (%)	101,1	99,4	100,2
D. P	0,0105	0,0936	0,0847
C. V (%)	0,01	0,09	0,08

D.P: desvio padrão; C.V: coeficiente de variação; Valores obtidos após leitura em espectrofotômetro em 273nm.

Uniformidade de conteúdo

O teor de princípio ativo contido nos comprimidos partidos ao meio será representado em forma de porcentagem em que 12,5mg corresponde a 100%.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), na análise de uniformidade de conteúdo o teor de princípio ativo deve estar entre 85,0% e 115,0%. Através dessa análise identificamos que as amostras em estudo apresentaram uma concentração variando entre 96,0% e 102,4% (tabela 4). Outro critério estabelecido é o desvio padrão que deve ser igual ou menor

a 6%, e todas as amostras também cumpriram essa determinação. O teor contido no medicamento referência foi 99,5%, genérico: 98,8% e similar 99,0%.

Consta na Tabela 3 todas as concentrações de teor de HCTZ entre as dez amostras analisadas, bem como a média, desvio padrão e coeficiente de variação. As variações encontradas nesta análise estão dentro dos critérios permitidos, sendo assim, na hipótese de uma prescrição de hidroclorotiazida de dose de 12,5mg, essas amostras atenderiam a necessidade do paciente.

Tabela 3- Uniformidade de conteúdo de hidroclorotiazida em comprimidos partidos (n=10) em %.

	Referência	Genérico	Similar
1	97,1	99,4	101,4
2	100,6	98,9	98,6
3	101,3	98,1	98,5
4	101,1	98,0	99,9
5	99,7	99,9	100,8
6	100,4	97,5	98,5
7	98,8	101,2	96,8
8	100,4	99,9	97,1
9	99,4	98,6	95,4
10	96,4	96,0	102,4
Média	99,5	98,8	99,0
Desvio Padrão	0,0677	0,0597	0,0902
Coeficiente de Variação	0,06	0,06	0,09

Valores obtidos através de leitura em espectrofotômetro em 283nm.

Estudo realizado por Silva (2013)¹⁶, ao avaliar a concentração de captopril, por métodos cromatográficos, usando uma faca caseira para realizar partição, encontrou um resultado semelhante a esse estudo, as metades continham o teor entre 95,5% a 100,3%, com perda de conteúdo consideradas insignificantes com resultados satisfatórios. .

Outro estudo realizado por Silva (2013)¹⁷, ao analisar a partição de bensilato de anlodipino com faca caseira e com cortador, resultou em um peso médio considerado não conforme, na análise de uniformidade de conteúdo também foi considerada não conforme por haver amostras com teor de princípio ativo menor que 85,0%. O cortador de comprimidos se mostrou mais eficiente na partição, com desvio menor, mas houve maior perda de massa, já a faca apesar do desvio de variação maior no peso se mostrou mais eficiente com menos perda de conteúdo.

Um estudo sobre a partição de comprimidos de Rodenhuis et al., (2004)¹⁸, publicado no Conselho Federal de Farmácia no centro de informação sobre medicamentos, fala sobre as desvantagens da partição causada pela variação de dose, quando maior ou menor do que o necessário. Um problema identificado é a prescrição de comprimidos com ausência de sulco que dificulta a divisão. Neste mesmo estudo mostra que a iniciativa do paciente ocorre em 30% dos casos, sendo 13% para facilitar a deglutição e 17% para diminuir a dose.

Como se pode observar nos estudos anteriores cada fármaco alcança um resultado no momento da partição, alguns tem resultados positivos como o trabalho apresentado, já em outros pode haver uma dose acima ou abaixo da recomendada, interferindo no efeito terapêutico e podendo levar a ocorrência de efeito tóxico.

CONCLUSÃO

As amostras de hidroclorotiazida íntegras apresentaram um resultado adequado, estando todos dentro do limite de variação permitido pela farmacopeia.

Ao fracionar os comprimidos foi encontrado uma variação de peso considerável, no entanto não foi significativa, em vista de que o teor de HCTZ contido estava dentro das especificações. Essa é uma situação específica onde a partição é necessária para adequação da dose, realizada com cautela foi possível alcançar a dose certa, no entanto não é uma prática recomendada, visto que há vários estudos que demonstraram as consequências graves no efeito terapêutico quando há uma partição adequada, com isso se torna uma grande preocupação entre os profissionais de saúde.

Em caso de prescrição médica que necessite a divisão para o ajuste da dose os pacientes devem estar muito bem informados de como ser feito e cientes sobre o armazenamento adequado da parte não usada, que além de uma maior facilidade de fragmentação pode estar exposto à luz e humidade, o que interfere no conteúdo. Para pacientes que encontrem uma dificuldade maior na partição recomenda-se a busca por uma fórmula magistral com a dose precisa, nessa ocasião a atenção farmacêutica é fundamental orientando o paciente sobre a prática, posologia e cuidados com o tratamento.

Sabe-se também que nem todos os comprimidos podem ser partidos, como o caso dos comprimidos revestidos, além disso os profissionais da área da saúde como os farmacêuticos não recomenda essa prática mesmo em comprimidos não revestidos que apresentam sulco para partição.

REFERÊNCIAS

- 1- Conect sus.Hipertensão [Cited,2016,fev20]<https://conectesus-paciente.saude.gov.br/conteudo/artigo/6451715b46fe45001e7063da>.
- 2- Burnier M, Controversies in the management of patients with arterial Hypertension. Kardiol pol, 2019.
- 3- Ministério da saúde- Relatório de hipertensão [Cited 2022, Mai 17] <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/relatorio-aponta-que-numero-de-adultos-com-hipertensao-aumentou-3-7-em-15-anos-no-brasil>.
- 4- Barroso Wks, Mota Gomes Ma. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. 2020. Arq Bras cardiol, 2021; 116 (3).
- 5- Batlouni M, Diuréticos. Rev bras hipertens 16(4) 211-214 out- dez.2009
- 6- Atividade aeróbica reduz a pressão arterial em hipertensão resistente. Rev bras hipertens- (20); 61-2013.
- 7- Farmacopeia Brasileira 6ed vol 2.
- 8- Teixeira, F; Rocha, A; Ferreira, M- Avaliação do processo de partição em comprimidos de hidroclorotiazida. Rev Cienc farm básica Apl 2012; 33(4).
- 9- The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. Clín Pharmacol. 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17024485/>
- 10- Conti AM, Adelino CC, Leite BL, Vasconcelos BS. Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado. CFF. (2007).
- 11- Alves S, Melo RFM. Impacto da partição de comprimidos na posologia de medicamentos: análise de comprimidos de prednisona. Rev Ter e cult. 2022; (38).

- 12- Teixeira T M. Avaliação da influência em múltiplos fatores envolvidos na partição de comprimidos. Brasília. Universidade de Brasília; 2015. 72p.
- 12- Farmacopeia Brasileira 6ed vol 1.
- 13- Buttow AA, Primo TF, Rocha RSA, Ferreira M, Nogueira BB. Avaliação do processo de hidroclorotiazida. Rev Cienc farm. 2012; (4) 560.
- 14- Xavier SJ, Rios VRE, Vasconcelos RE, Ribeiro FJ, Carvalho RMA. Análise da partição de comprimidos de carbamazepina. Rev expres catolic. 2019;(4) 10.
- 15- Van Riet-Nales D a., Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster Y a., et al. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: Breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. Int J Pharm [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;466(1- 2):44–51.
- 16- Silva RJ, Vargem SD, Siqueira SF, Borges AJ. Avaliação da concentração do fármaco captopril na divisão de comprimidos. Anhag Educac. 2013; (17) 16p.
- 17- Silva RJ, Choze R, Andrade DE, Silva SR. Estudo sobre partição de comprimidos de Besilato de anlodipino. Anhag Educac. 2013; (17) 75p.
- 18- Rodenhuis N, Smet PAGMD, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2004;21:305-8.

ANEXO 1 – CERTIFICADO DE ANÁLISE DA HIDROCLOROTIAZIDA




CERTIFICADO DE ANÁLISE

INFORMAÇÕES DO PRODUTO

Produto.: HIDROCLOROTIAZIDA	Código.: 044800.000250
Origem.: CHINA	Procedência.: BRASIL
Lote Interno.: AUTO017985	Lote do Fabricante.: 20210613
Fabricação.: 01/06/2021	Validade.: 31/05/2025
Peso Molecular.: 297,7	Formula Molecular.: C7H8CLN3O4S2
DCB.: 04652	CAS.: 58-93-5
Categoria Terapeutica.: DIURETICO	Parte Utilizada.: Não Aplicável
Nome Científico.: Não Aplicável	Familia.: Não Aplicável
Ordem de Produção.: Não Aplicável	Data de Análise.: 23/08/2022
Data de Emissão.: 28/06/2023	Nota Fiscal.: 000234476

Análises

Ensaio	Especificação	Resultado
ASPECTO FÍSICO	PO CRISTALINO BRANCO OU QUASE BRANCO	PO CRISTALINO BRANCO
CONTAGEM TOTAL MICRO-ORGANISMOS VIAEIS	MAXIMO 1000 UFC/G	<10 UFC/G
CONTAGEM TOTAL DE FUNGOS E LEVEDURAS	MAXIMO 100 UFC/G	<10 UFC/G
SOLVENTE RESIDUAL - ETANOL	MAXIMO 5000 PPM	NAO DETECTADO
SOLVENTE RESIDUAL - METANOL	MAXIMO 3000 PPM	NAO DETECTADO
SOLVENTE RESIDUAL - FORMALDEÍDO	MAXIMO 15 PPM	7.78 PPM
CLORETOS	MAXIMO 0.035%	<0.035%
IDENTIFICACAO - IR	IR - O ESPECTRO DA AMOSTRA CORRESPONDE AO DO PADRAO	DE ACORDO
IDENTIFICACAO - UV	UV - O ESPECTRO DA SOLUCAO TESTE E DA SOLUCAO PADRAO EXIBEM MAXIMOS E MINIMOS NOS MESMOS COMPRIMENTOS DE ONDA E A ABSORCAO DEVE SER SEMELHANTES	DE ACORDO
SOLUBILIDADE	LIVREMENTE SOLUVEL EM SOLUCAO DE HIDROXIDO DE SODIO, N-BUTILAMINA E DIMETILFORMA MIDA, MUITO POUCO SOLUVEL EM AGUA, FRACAMENTE SOLUVEL EM METANOL, INSOLUVEL EM ETIL TER CLOROFORMIO E ACIDOS MINERAIS DILUIDOS	DE ACORDO
SUBSTANCIAS RELATADAS	BENZOTIAZINA COMPOSTO RELATADO A MAXIMO 1.0%	0.082%
SUBSTANCIAS RELATADAS	CLOROTIAZIDA MAXIMO 0.5%	0.008%
SUBSTANCIAS RELATADAS	S-CLOROHIDROCLOROTIAZIDA MAXIMO 0.5%	<0.5%
SUBSTANCIAS RELATADAS	HIDROCLOROTIAZIDA DIMER MAXIMO 0.5%	<0.5%
SUBSTANCIAS RELATADAS	QUALQUER OUTRA IMPUREZA INDIVIDUAL MAXIMO 0.5%	0.079%
SUBSTANCIAS RELATADAS	IMPUREZAS TOTAIS MAXIMO 0.9%	0.136%
DENSIDADE APARENTE	INFORMATIVO	0.5273 G/ML
DOSEAMENTO EM BASE ANIDRA	98.00% A 102.00%	100.19%
PERDA POR SECAGEM (%)	MAX. 0.50%	0.15%
RESIDUO POR INCINERACAO (%)	MAX. 0.10%	0.05%
E COLI	AUSENTE	AUSENTE
P AERUGINOSA	AUSENTE	AUSENTE
S AUREUS	AUSENTE	AUSENTE

REFERÊNCIAS / OBSERVAÇÕES

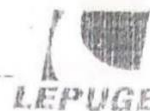
1. DADOS RESULTANTES DA AVALIAÇÃO ANALÍTICA REALIZADA

Lepuge Farmaceuticos Ltda.

Matriz - São Bernardo do Campo
Avenida Pirapornha, 251 Galpão 05 e 07 - Planalto
SBC/ SP/ Brasil - CEP 09891-001
Fone 55 11 2067.5500

Filial - São Paulo
Rua Coronel Cabrita, 131 - Jd. da Glória
São Paulo / SP / BRASIL - CEP 01545-030
Fone 55 11 2067.5500

www.lepuge.com.br

**CERTIFICADO DE ANÁLISE****INFORMAÇÕES DO PRODUTO**

Produto...: HIDROCLOROTIAZIDA	Código...: 044800.000250
Origem...: CHINA	Procedência...: BRASIL
Lote Interno...: AUTO017985	Lote do Fabricante...: 20210613
Fabricação : 01/06/2021	Validade : 31/05/2025
Peso Molecular : 297,7	Formula Molecular : C7H8CLN3O4S2
DCB : 04652	CAS : 58-93-5
Categoria Terapeutica : DIURETICO	Parte Utilizada : Não Aplicável
Nome Científico : Não Aplicável	Familia : Não Aplicável
Ordem de Produção : Não Aplicável	Data de Análise : 23/08/2022
Data de Emissão : 28/06/2023	Nota Fiscal : 000234476

REFERÊNCIAS / OBSERVAÇÕES

PELO FABRICANTE/ FORNECEDOR (USP-NF: DOCID:
GUID-44CC5E81-C0D8-44EB-9152-3C26ECB38FAF_4_EN-US).
2. SELENIO (MAXIMO 0,003% OU 30 PPM) = DE ACORDO.
3. SOLUBILIDADE EM AGUA COM AQUECIMENTO E METANOL
COM AGITACAO.
4. IDENTIFICACAO DE I.R. SOLVENTES RESIDUAIS, SELENIO,
RESULTADO TRANSCRITO DO LAUDO DE ANALISES DO
FABRICANTE (USP 42).
5. FORMALDEIDO E ANALISES MICROBIOLÓGICAS. TESTES
REALIZADOS DE ACORDO COM ORIENTACAO DO FABRICANTE.
6. FATOR DE CORRECAO: 0,9981.
7. CONDICÕES DE ARMAZENAGEM: CONSERVAR 15 A 30°C EM
LOCAL SECO E PROTEGIDO DA LUZ.
8. ESSE INSUMO FOI DISTRIBUIDO PELA LEPUGE NA EMBALAGEM
ORIGINAL DO FABRICANTE/FORNECEDOR.

RESULTADO FINAL

(X) Aprovado

() Reprovado

SERVIÇO DE ATENDIMENTO LEPUGE

Email : sacgo@purifarma.com.br - 0800 0258 825

Dra. Marcela Franco
Farm. Resp. CRF SP-46.530

Lepuge Insumos Farmaceuticos Ltda.

Matriz - São Bernardo do Campo
Avenida Piraporinha, 251 Galpão 05 e 07 - Planalto
SBC/ SP/ Brasil - CEP 09891-001

Filial - São Paulo
Rua Coronel Cabrita, 131 - Jd. da Glória
São Paulo / SP / BRASIL - CEP 01545-030

www.lepuge.com.br