

Impacto da partição de comprimidos de clonazepam: uma avaliação comparativa

Impact of splitting clonazepam tablets: a comparative evaluation

Maria Eduarda Pereira¹, Marcelo Antonio de Oliveira¹

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Marcelo Antonio de Oliveira

Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1749,

Email: marcelo.oliveira@ufes.br

Submetido em 09/11/2025

Aceito em 23/12/2025

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v6i3.50803>

RESUMO

O clonazepam (CLO) é o medicamento mais prescrito da classe dos benzodiazepínicos, utilizado como um agente antiepiléptico e ansiolítico. Os comprimidos são a forma farmacêutica mais comercializada no mundo. A partição de comprimidos se refere à prática de dividir um comprimido em partes menores para ajustar a dose prescrita de um medicamento, sendo uma decisão relacionada, na maioria das vezes, com a flexibilização de doses, redução do custo da terapia e para facilitar a deglutição, apresentando alto risco para a saúde pública e com impacto na qualidade do medicamento. Este estudo teve como objetivo avaliar aspectos de qualidade de comprimidos inteiros e partidos contendo CLO, segundo a Farmacopeia Brasileira, correlacionar as perdas após testes de Controle de Qualidade como Teor, Uniformidade de Doses Unitárias, Determinação de Peso, Friabilidade, Dureza e comparar o impacto do uso dos diferentes métodos de partição pela população: faca, mãos e cortador de comprimidos. Os testes mostraram-se adequados para avaliar a qualidade dos comprimidos após a partição, demonstrando que as características físicas dos comprimidos avaliados influenciam no corte. Foi notório a perda de qualidade em todos os medicamentos após a partição, com aumento da Friabilidade, redução da Dureza e problemas de homogeneidade de doses (Teste de Uniformidade de Doses Unitárias). Além disso, é possível determinar que os comprimidos de melhor desempenho após partição foram R (medicamento referência) e G1 (medicamento genérico). Assim, o melhor método de partição dos comprimidos segundo a pesquisa foi com uso das próprias mãos, mas não é uma ação recomendada.

Palavras-chave: clonazepam; comprimidos; partição de comprimidos; controle de qualidade.

ABSTRACT

Clonazepam (CLO) is the most prescribed drug in the benzodiazepine class, used as an antiepileptic and anxiolytic agent. Tablets are the most commercialized pharmaceutical form in the world. Pill partitioning refers to the practice of dividing a pill into smaller parts to adjust the prescribed dose of a drug, and is a decision related, in most cases, to the flexibility of doses, reduction of the cost of therapy and to facilitate swallowing, presenting a high risk to public health and impacting the quality of the drug. The objective of this study was to evaluate quality aspects of whole and broken tablets containing CLO, according to the Brazilian Pharmacopoeia, to correlate losses after Quality Control tests such as Content, Unit Dose Uniformity, Weight Determination, Friability, Hardness, and to compare the impact of the use of different partitioning methods by the population: knife, hands, and tablet cutter. The tests proved to be adequate to evaluate the quality of the tablets after partitioning, demonstrating that the physical characteristics of the evaluated tablets influence the cut. The loss of quality in all drugs after partitioning was notorious, with increased Friability, reduced Hardness and problems of dose homogeneity (Unit Dose Uniformity Test). In addition, it is possible to determine that the best performing tablets after partitioning were R (reference drug) and G1 (generic drug). Thus, the best method of partitioning the pills according to the research was with the use of one's own hands, but it is not a recommended action.

Keywords: clonazepam; tablets; tablet splitting; quality control.

INTRODUÇÃO

O clonazepam (CLO) é um medicamento da classe dos benzodiazepínicos utilizado como um agente antiepiléptico e ansiolítico. Os benzodiazepínicos foram desenvolvidos como alternativas aos barbitúricos, que eram eficazes, mas também apresentavam vários efeitos colaterais graves e risco de dependência (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG & DALE, 2016; KATZUNG & TREVOR, 2017).

CLO foi sintetizado pela primeira vez em 1960 por uma equipe de cientistas liderada por Leo Sternbach. A equipe de Sternbach estava explorando compostos derivados dos benzodiazepínicos em busca de um agente com propriedades anticonvulsivantes. Após uma série de testes e pesquisas, CLO foi considerado um benzodiazepíncio promissor e recebeu o nome comercial de "Klonopin®". Em 1975, a Roche lançou o Klonopin® no mercado como um medicamento antiepiléptico (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG & DALE, 2016; KATZUNG & TREVOR, 2017).

O CLO mostrou-se eficaz no controle de convulsões e espasmos musculares, tornando-se uma opção de tratamento popular para a epilepsia. Além disso, devido às suas propriedades ansiolíticas, também foi prescrito para o tratamento de transtornos de ansiedade, como o transtorno do pânico. Ao longo dos anos, CLO ganhou reconhecimento como uma opção terapêutica eficaz para uma variedade de condições, incluindo transtornos do sono, transtorno de estresse pós-traumático e síndrome das pernas inquietas. No entanto, como outros benzodiazepínicos, o CLO também apresenta risco de dependência e efeitos colaterais, especialmente quando usado por longos períodos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG & DALE, 2016; KATZUNG & TREVOR, 2017).

Atualmente, o CLO continua sendo um medicamento altamente prescrito, embora a conscientização sobre os riscos associados aos benzodiazepínicos tenha aumentado. Segundo autores, o CLO é o fármaco mais prescrito da classe dos benzodiazepínicos (ZORZANELLI et al., 2019; ROCHA; JACINTO, FONTES, 2022).

A Farmacopeia Brasileira 7^a edição (F. Bras.) descreve CLO como um pó cristalino a leveamente amarelado. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico e álcool metílico, e possuindo faixa de fusão de 237 °C a 240 °C (BRASIL, 2024). O CLO é sensível à luz, sua solubilidade em mg/mL a 25°C: acetona 31, clorofórmio 15, metanol 8,6, éter 0,7, benzeno 0,5, água < 0,1. Tem pKa1 de 1,5; e pKa2 de 10,5. Log P (octanol/água) 2,41

(MOFFAT et al., 2011).

Diversos autores relataram o doseamento do fármaco por espectrofotometria na região do UV. Rashed et al. relatam doseamento na concentração de 0,004 mg/mL diluído em água e leitura em espectrofotômetro em 254 nm, com doseamento na concentração de 0,2 mg/mL diluído em metanol (RASHED et al., 2021). Clarke's relata os seguintes valores de absorvidade: ácido diluído – 273 nm (A11 = 645); metanol – 245 nm (A11 = 460), 309 nm (A11 = 360) (MOFFAT et al., 2011). Karajgi e colaboradores relatam doseamento de CLO em 250 e 240 nm diluindo o IFA em metanol na concentração de 22 µg/mL (KARAJGI; PATIL; KOTNAL, 2016). Kakde e Stone relatam doseamento de CLO em 273 nm com amostras diluídas em metanol de 5 a 100 µg/Ml (KAKDE & SATONE, 2009).

Os comprimidos são a forma farmacêutica mais comercializada do mundo, e a partição de comprimidos é um termo que se refere à prática de dividir um comprimido em partes menores para ajustar a dose prescrita de um medicamento. A ANVISA recomenda no seu site que comprimidos que não têm sulco não podem ser partidos, e antes de partir um comprimido sulcado, recomenda-se: verificar a bula do produto para saber se a partição do comprimido é permitida; e, em caso positivo, a partição deve se limitar à marcação feita pelo fabricante. É importante salientar que a ANVISA não possui regulamentos técnicos relacionados à partição de comprimidos, e sequer normas para garantir a qualidade caso seja realizada (TEIXEIRA et al., 2016; ANVISA, 2019).

Alguns medicamentos usuais apresentam em receituário médico a opção para corte em comprimidos, como hormônios, anlodipino, hidroclorotiazida e metformina, no entanto, não é objeto deste estudo, e estes cortes não são recomendados de acordo com a bula. Outras especialidades farmacêuticas, como o Prolopa® e a varfarina, apresentam a recomendação de partição dos comprimidos na própria bula do medicamento, caso necessário para ajuste de dose. Além disso, medicamentos como risperidona e sertralina não apresentam a indicação de corte dos comprimidos na bula, mas indicam ao longo da bula, que a dose deve ser ajustada individualmente, e estes comprimidos apresentam o sulco.

A decisão de partição de comprimidos é tomada diante das seguintes situações: falta de disponibilidade de variadas dosagens em algumas formas farmacêuticas, principalmente para uso em crianças e idosos; flexibilizar a dose; facilitar a deglutição e reduzir custos com a terapia. (VASCONCELOS et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2016; MAGALHÃES et al., 2020):

A partição de um comprimido pode alterar a qualidade de um medicamento quanto a

Uniformidade de Doses Unitárias, Friabilidade, Dureza, Determinação de Peso e Estabilidade (BUTTOW et al., 2012).

Para a partição dos comprimidos, são utilizados diferentes métodos, incluindo a partição manual com as mãos, o uso de objetos cortantes, como facas e o emprego de cortadores específicos de comprimidos (VERRUE et al., 2011). Esses métodos refletem práticas comumente adotadas pela população na rotina domiciliar. No entanto, apesar da existência de estudos que buscam identificar o método mais adequado, ainda não há consenso quanto à forma mais segura e precisa de realizar a partição. É frequente a prática de partição de comprimidos de clonazepam, especialmente em esquemas de desmame e ajuste gradual de dose, o que torna relevante a avaliação do impacto dessa prática sobre a qualidade farmacêutica do medicamento.

A Farmacopeia Europeia (European Pharmacopoeia) incluiu o teste de uniformidade de doses unitárias e peso para as partes subdivididas dos comprimidos sulcados. Já a F. Bras. não apresenta nenhuma recomendação de teste (VASCONCELOS et al., 2007; BUTTOW et al., 2012; BRASIL, 2024).

A partir da notoriedade do assunto abordado, o presente estudo visa avaliar a qualidade dos comprimidos de clonazepam 2 mg íntegros e após a partição, utilizando diferentes tipos de medicamentos: referência, genérico e similar. É importante destacar que os comprimidos de clonazepam possuem sulco definido, mas não têm indicação de corte em bula. O estudo busca ainda avaliar os diferentes tipos de partição dos comprimidos, se essa ação seria ou não recomendada a partir dos testes de Controle de Qualidade, e determinar qual seria a melhor opção a ser tomada pelos profissionais da saúde a fim de reduzir o risco aos indivíduos que utilizam o medicamento em questão, buscando garantir uma melhor segurança e eficácia de tratamento aos pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

A matéria prima do fármaco foi doada e apresenta o teor declarado no laudo; os medicamentos foram adquiridos no comércio local, e trabalhou-se com a dose de 2 mg de clonazepam por comprimido.

As análises foram feitas utilizando o medicamento de referência (R), duas marcas do medicamento genérico (denominados G1 e G2) e duas marcas de medicamentos similares (denominados S1 e S2), sendo a partição realizada rente ao sulco presente em todos os

comprimidos analisados.

As análises de uniformidade de doses unitárias foram realizadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (equipamento GTA 96). O ensaio foi testado e otimizado segundo a literatura (MOFFAT et al., 2011), que foi a de melhor otimização. As amostras para determinação quantitativa foram diluídas em ácido clorídrico na concentração de 0,01 mg/mL para leitura em comprimento de onda específico no espectro UV/VIS.

Os ensaios de teor, uniformidade de doses unitárias, friabilidade, dureza e determinação de peso foram executados para os medicamentos inteiros e após particionados.

DETERMINAÇÃO DO TEOR

Preparo da solução padrão:

O padrão de CLO foi preparado na concentração de 0,01 mg/mL diluída em HCl 0,1 M utilizando a matéria prima do fármaco, considerando a correção do teor deste padrão do laudo do fabricante.

Preparo da solução amostra:

Pesaram-se 10 comprimidos e triturou-se em gral de porcelana. Foram transferidos o equivalente a 1 peso médio para balões volumétricos de 100 mL. Adicionou-se 60 mL de HCl 0,1 M e foi levado ao ultrassom (US) por 20 min. Após esse tempo, a amostra foi submetida a agitação mecânica por 40 min. Ao final, completou-se o volume utilizando HCl 0,1 M, a amostra então foi homogeneizada e filtrada. Diluiu-se a amostra até a concentração de trabalho de 0,01 mg/mL com HCl 0,1 M, e a solução foi lida no UV/VIS no comprimento de onda de 273 nm.

UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

O teste de uniformidade de doses unitárias possibilita avaliar a quantidade de fármaco contida em cada unidade posológica (unidades individuais do lote) e, verificar se as quantidades de fármaco se encontram dentro da faixa especificada para a quantidade declarada, determinando a conformidade do conteúdo e permitindo assegurar a administração de doses corretas (BRASIL, 2024). O ensaio de uniformidade de doses unitárias foi realizado pelo método de uniformidade de conteúdo baseado na determinação individual do fármaco nas doses.

Para medicamentos inteiros:

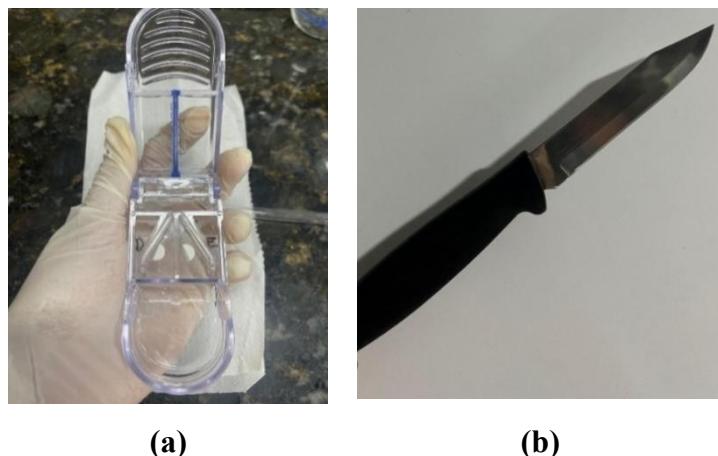
A solução padrão foi feita da mesma forma que a apresentada no doseamento, na concentração do IFA de 0,01 mg/mL diluída em HCl 0,1 M. As análises dos medicamentos inteiros foram feitas seguindo a seguinte metodologia: 10 comprimidos foram pesados individualmente, suas respectivas massas anotadas e os comprimidos foram colocados em balões volumétricos de 100 mL. Adicionou-se 60 mL de HCl 0,1 M a cada balão e foi levado ao ultrassom (US) por 20 min. Após esse tempo, as amostras foram submetidas a agitação mecânica por 40 min. Ao final, completou-se o volume utilizando HCl 0,1 M, as amostras então foram homogeneizadas e filtradas. Diluiu-se a amostra até a concentração de trabalho de 0,01 mg/mL com HCl 0,1 M, e a solução foi lida no UV/VIS no comprimento de onda de 273 nm.

Para medicamentos partidos:

A solução padrão também foi feita da mesma forma que a apresentada no doseamento, na concentração do IFA de 0,01 mg/mL diluída em HCl 0,1 M. Para os medicamentos partidos (comprimidos partidos), utilizou-se a seguinte metodologia: pesaram-se os comprimidos inteiros e suas respectivas massas foram anotadas. Em seguida, utilizando um partidor de comprimidos demarcado com direito (D) e esquerdo (E), Figura 1, realizou-se a partição e as massas referentes aos lados que ficaram no partidor foram pesadas e anotadas. Cada uma das metades foi inserida em um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 60 mL de HCl 0,1 M. Em seguida, submeteram-se os balões às mesmas condições dos medicamentos inteiros, como citados anteriormente. Completou-se o volume utilizando HCl 0,1 M, as amostras então foram homogeneizadas e filtradas (Concentração teórica obtida = 0,01 mg/mL).

Ao final, foram realizados cálculos para determinação do teor e estatística prevista para o ensaio de uniformidade de doses unitárias. Para avaliação da uniformidade de doses unitárias, é considerado homogêneo quando o VA (Valor de Aceitação) fica abaixo de 15,0. A partição dos comprimidos foi feita conforme as Figuras 1 (a) e 1 (b).

Figura 1. (a) Cortador de comprimidos com demarcação dos lados D (lado direito) e E (lado esquerdo); e (b) Faca utilizada durante o experimento.



Fonte: Produção da própria autora.

DETERMINAÇÃO DA RESISTÊNCIA MECÂNICA

Dureza

O teste de dureza, segundo descrito na F. Bras., permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O ensaio foi realizado com 10 comprimidos (partes), os quais foram testados individualmente. Os resíduos superficiais foram eliminados antes da realização do teste, e a força foi medida em newtons (N) e o resultado é avaliado através da avaliação individual dos comprimidos. O resultado é apenas informativo e complementar a outros resultados, sem caráter de reprovação (BRASIL, 2024).

Friabilidade

De acordo com a F. Bras., o teste de friabilidade determina a resistência dos comprimidos à abrasão quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. A medida da friabilidade de comprimidos complementa outros testes físicos de resistência, como o teste de dureza. Para os comprimidos com peso unitário igual ou inferior a 650 mg deve-se utilizar uma amostra de comprimidos intactos correspondente ao peso mais próximo possível de 6,5 g (peso aproximado de 10 comprimidos), já com peso médio superior a 650 mg utilizam-se 10 comprimidos. Pesaram-se, com exatidão os comprimidos, e em seguida, foram inseridos no friabilômetro. A velocidade foi ajustada para 25 rotações por minuto (rpm) e o tempo de

teste para 4 minutos. Após os 4 minutos, qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos foi removido e pesaram-se novamente. Neste teste, foi considerada aceitável uma perda igual ou inferior a 1,0% (BRASIL, 2024).

DETERMINAÇÃO DE PESO

O teste de determinação de peso possibilita verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso, realizado segundo a F. Bras.. Para comprimidos não revestidos, utilizam-se 20 comprimidos. Para a realização do teste, pesaram-se os 20 comprimidos e determinou-se o peso médio. Para determinação dos limites de variação dos comprimidos não-revestidos, tem-se que os comprimidos que possuem peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg contêm como limite de variação 7,5%, já comprimidos com 250 mg ou mais, o limite é de 5%. Pode-se tolerar, no máximo, cinco unidades fora desses limites especificados em relação ao peso médio, porém, nenhum poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (BRASIL, 2024).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os problemas que a partição de comprimidos pode gerar são: perda de estabilidade, devendo-se armazenar da forma mais adequada possível; biodisponibilidade imprecisa; falta de precisão na dosagem (afetando a posologia), o que pode acarretar em falha terapêutica; ausência de homogeneidade, ou seja, falta de uniformidade de doses unitárias; e baixa resistência mecânica (friabilidade) (VASCONCELOS et al., 2007; MAGALHÃES et al., 2020).

A partição de comprimidos não é recomendada para: comprimidos onde o fármaco tem baixo índice terapêutico, como carbamazepina, fenitoína, digoxina e outros, que podem ocasionar intoxicações graves; comprimidos não sulcados; comprimidos espessos ou de formato diferente; comprimidos revestidos, com revestimento funcional; comprimidos de liberação entérica (gastroresistente ou liberação retardada); comprimidos de liberação controlada ou prolongada; comprimidos de liberação matriciais; comprimidos onde a perda de estabilidade é conhecida (VASCONCELOS et al., 2007).

Em caso de necessidade de realizar a partição, algumas orientações gerais devem ser seguidas, como: avaliar as características do fármaco, como a forma, tamanho e dureza do

comprimido; avaliar a tecnologia de fabricação deste comprimido; e identificar o sulco ou ranhura de divisão é importante para melhor precisão, apesar desta não indicar permissão para partição. No caso de uma partição, é recomendável usar um cortador de comprimidos adequado em vez de ferramentas improvisadas, pois isso ajudará a obter uma divisão mais precisa e reduzir o risco de esmagar ou danificar o comprimido. Outro fator importante é o armazenamento adequado após a partição do comprimido, onde deve-se incluir o uso de recipientes adequados, rótulos claros para evitar confusões, e proteção dos comprimidos partidos quanto a impactos físicos para evitar perda por esfarelamento (VASCONCELOS et al., 2007).

Para o teor de comprimidos, têm-se como limites aceitáveis pela F. Bras. que os comprimidos devem ter teor de 95,0 a 110,0% do valor declarado. Assim, comparando os métodos de corte por meio dos resultados de teor (Tabela 1), observa-se que a perda de massa (teor baixo) foi maior quando se utiliza o cortador, o que foi coerente com o aspecto do medicamento no ato do corte, onde houve esfarelamento e perda de massa (material), como pode ser observado na Figura 2. O DPR entre os métodos de partição (cortador, faca e mãos) para cada medicamento foram: S1 (3,93%), S2 (12,18%), G1 (0,96%), G2 (8,03%), R (2,19%). É possível também observar que os menores desvios entre os métodos foram para G1 e R, demonstrando que apresentam melhores resultados na partição independentemente do método de partição (BRASIL, 2024).

Tabela 1. Teor médio de CLO, em porcentagem, para comprimidos inteiros e partidos.

Comprimidos	Inteiro	Tipo de partição		
		Cortador	Faca	Mãos
S1	95,05	99,92	107,91	102,61
S2	96,08	91,44	107,91	116,72
G1	95,13	100,59	102,53	101,39
G2	96,49	86,95	101,55	98,37
R	96,00	101,55	103,92	106,04

Fonte: Produção da própria autora.

Figura 2. Esfarelamento do comprimido após partição com cortador de comprimidos.

Fonte: Produção da própria autora.

Ao analisar a Figura 3, é possível compreender as diferenças encontradas nos resultados de teor após particionado, onde o teor das bandas do comprimido S1 apresentaram variações muito superiores, enquanto os comprimidos de G1 apresentaram resultados mais satisfatórios em relação às 5 marcas analisadas. O comprimido S1 possui maior espessura (4 mm) e menor diâmetro (8 mm), tornando-o mais resistente à partição e de difícil manuseio, quando comparado com o G1 (3 mm de espessura e 9 mm de diâmetro). Essas características físicas dos comprimidos parecem influenciar diretamente no corte e homogeneidade das doses. As características físicas dos comprimidos inteiros foram avaliadas inicialmente, conforme Tabela 2.

Figura 3. (a) Comparação entre diâmetro comprimidos G1 (lado esquerdo) e S1 (lado direito); e (b) Comparação entre espessura comprimidos G1 (lado esquerdo) e S1 (lado direito).

(a)



(b)

Fonte: Produção da própria autora.

Tabela 2. Características físicas da forma farmacêutica inteira, antes da partição.

Comprimidos	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)
S1	8	4
S2	10	3
G1	9	2
G2	8	3
R	8	3

Fonte: Produção da própria autora.

Os resultados de Uniformidade de Doses Unitárias, representado pelo valor de aceitação (VA) são representados na Tabela 3. Observa-se que todos os comprimidos inteiros atendem ao padrão de qualidade especificado pela F. Bras. (BRASIL, 2024), possuindo $VA < 15$, demonstrando a homogeneidade de doses dos medicamentos avaliados. Após a partição, o método que apresentou melhores resultados ($VA < 15$) foi o método de partição com as mãos, sendo 4 de 10 experimentos dentro dos limites. G1 e R demonstraram a melhor homogeneidade de doses (menores valores de VA) em comparação com os outros medicamentos após particionados.

Analizando a Tabela 2 e comparando-a com a Tabela 3, a melhor homogeneidade de doses após partição em G1 pode estar relacionada com o fato de o comprimido ter uma menor espessura e maior diâmetro, o que facilita na hora de manuseá-lo e realizar a partição. A falta de homogeneidade de doses encontradas em S1, S2 e G2 após partição, pode estar relacionada a dificuldade de particionamento devido ao diâmetro e espessura dos comprimidos.

Tabela 3. Resultado do teste de Uniformidade de Conteúdo, onde é expresso o VA (Valor de Aceitação) de comprimidos inteiros e partidos.

Comprimidos	Inteiro	Tipos de partição					
		Cortador		Faca		Mãos	
		Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
S1	8	21	48	22	20	29	24
S2	5	29	34	12	47	46	23
G1	12	16	18	21	21	12	14
G2	7	48	43	20	22	40	37
R	9	23	16	17	22	13	14

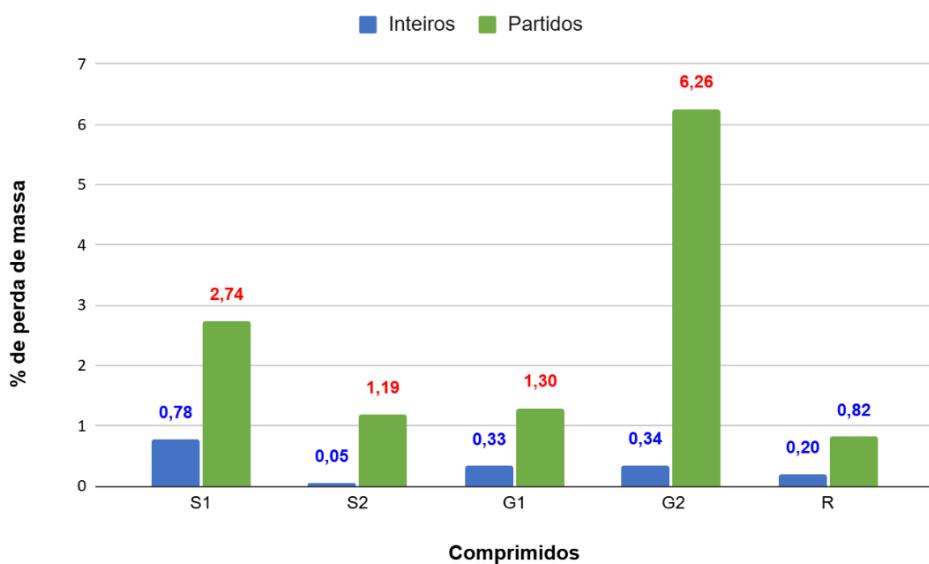
Fonte: Produção da própria autora.

Para os ensaios de dureza, friabilidade e determinação de peso, houve a comparação antes (comprimido inteiro) e após a partição.

A partir da análise da Figura 4 dos resultados do teste de friabilidade, é possível notar que todos os comprimidos inteiros apresentaram resultados satisfatórios com a porcentagem de variação de massa dentro da faixa estabelecida pela F. Bras., igual ou inferior a 1,0% (BRASIL, 2024). O único comprimido partido que permaneceu dentro do valor aceitável foi o medicamento de referência, R (0,82%), obtendo a menor perda de massa. Os comprimidos S2 (1,19%) e G1 (1,30%) se encontram bem próximos da faixa estabelecida, e seriam considerados aprovados de acordo com a 6^a edição da F. Bras. (BRASIL, 2019). Já os comprimidos partidos S1 (2,74%) e G2 (6,26%) apresentaram um valor muito superior ao estabelecido. Portanto, é notório o aumento da friabilidade dos comprimidos partidos quando comparado com os comprimidos íntegros. Os valores de friabilidade demonstraram uma redução significativa da resistência mecânica dos comprimidos após o ato de partição.

Os resultados encontrados no teste de friabilidade estão relacionados com os resultados obtidos no teste de dureza, pois para os comprimidos inteiros foi obtido uma média de 30 a 40 Newtons (N). Já para os comprimidos partidos, a média caiu para 15 a 20 N, demonstrando uma queda significativa. A partição leva ao aumento da friabilidade dos comprimidos e perda de dureza, podendo afetar a qualidade e eficácia do tratamento.

Figura 4. Teste de friabilidade de comprimidos inteiros e partidos.



Fonte: Produção da própria autora.

Para o teste de Determinação de Peso, segundo a F. Bras., pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados, porém, nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens permitidas indicadas. A Tabela 4 apresenta os resultados do teste de determinação de peso para os comprimidos inteiros (4a) e para os comprimidos partidos (4b), mostrando o peso médio da dose encontrada, a variação permitida segundo F. Bras. (Brasil, 2024), o menor e maior valor obtido no ensaio, e o número de comprimidos fora da faixa indicada pela F. Bras. (Brasil, 2024).

Na Tabela 4a, é possível observar que todos os comprimidos inteiros se encontraram dentro da faixa estabelecida, já os comprimidos partidos (Tabela 4b) encontram-se com algumas unidades fora da faixa de aceitação. O método de partição com cortador de comprimidos foi o que apresentou os piores resultados, com o maior número de comprimidos fora da faixa estabelecida pela F. Bras. (Brasil, 2024). Já o método de partição dos comprimidos com as mãos apresentou o menor número de comprimidos fora da faixa estabelecida para variação de peso, demonstrando uma melhor homogeneidade no corte.

Das cinco marcas analisadas, o comprimido G1 e R, na maioria dos casos, se apresentaram com menores valores de variação, ficando com poucos comprimidos fora da faixa (BRASIL, 2024), sendo os melhores medicamentos a serem particionados independentemente do tipo de corte.

O teor de cada parte do comprimido é proporcional à massa desta parte do comprimido, e ficou demonstrado uma correlação entre estes dois ensaios, Determinação de Peso e Uniformidade de Doses Unitárias. Assim, os resultados no ensaio de Uniformidade de Doses Unitárias foram coerentes com os resultados de Determinação de Peso. Quando existe uma perda de massa ou corte inadequado na partição do comprimido existe um comprometimento da dose do fármaco.

Tabela 4. (a) Teste de determinação de peso do comprimido inteiro; (b) Teste de determinação de peso do comprimido partido, onde é expressada a % de variação.

(a) Comprimidos inteiros					
	Peso médio	Variação Permitida (%) (F. Bras.)	Menor valor	Maior valor	Nº de comprimidos fora da faixa
S1	170,0 mg	$\pm 7,5$	-1,51	1,47	0
S2	325,0 mg	$\pm 5,0$	-0,75	0,38	0
G1	175,0 mg	$\pm 7,5$	-1,15	2,35	0
G2	160,0 mg	$\pm 7,5$	-3,37	3,24	0
R	170,0 mg	$\pm 7,5$	-1,71	2,18	0

(b) Partido com cortador (*), faca (**), mãos (***)					
	Peso médio	Variação Permitida (%) (F. Bras.)	Menor valor	Maior valor	Nº de comprimidos fora da faixa
S1	85,0 mg	$\pm 7,5$	-23,48* -14,76** -20,30***	22,69* 15,96** 17,86***	10* 6** 3***
S2	160,0 mg	$\pm 7,5$	-20,99* -14,49** -22,35***	20,31* 18,74** 7,08***	4* 8** 1***
G1	85,0 mg	$\pm 7,5$	-8,87* -18,95** -7,77***	8,47* 14,30** 8,81***	3* 3** 2***
G2	70,0 mg	$\pm 10,0$	-16,45* -17,78** -34,57***	36,08* 17,80** 8,12***	6* 2** 6***
R	80,0 mg	$\pm 10,0$	-11,76* -11,11** -7,66***	14,99* 10,64** 5,08***	3* 3** 0***

*Partido com cortador, **partido com faca, ***partido com as mãos.

Fonte: Produção da própria autora.

Do ponto de vista regulatório, observa-se uma lacuna normativa na Farmacopeia Brasileira no que se refere à avaliação da qualidade de comprimidos após a partição, uma vez que não há recomendação específica de ensaios para partes subdivididas. Já a Farmacopeia

Europeia contempla testes de uniformidade de massa e de uniformidade de doses unitárias para comprimidos sulcados após a divisão. Essa ausência de diretrizes nacionais reforça a importância de estudos que avaliem os impactos da partição na qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil.

Como limitações deste estudo, destacam-se o número restrito de marcas avaliadas e a ausência de ensaios de estabilidade dos comprimidos após a partição e armazenamento. Dessa forma, os resultados e conclusões devem ser interpretados no contexto dessas limitações.

CONCLUSÃO

Os testes de Teor, Uniformidade de Doses Unitárias, Determinação de Peso, Friabilidade e Dureza mostraram-se adequados para avaliar a perda de qualidade dos comprimidos após a partição.

As características físicas dos comprimidos avaliados influenciam no corte, assim comprimidos com diâmetros maiores e espessuras menores tendem a ser mais facilmente cortados.

Foi notório a perda de qualidade em todos os medicamentos após a partição, com aumento da Friabilidade, redução da Dureza, problemas de homogeneidade de doses (observada no teste de Uniformidade de Doses Unitárias) e aumento da variação de massa entre as partes (teste de Determinação de Peso). Esses resultados indicam que a partição pode acarretar variações relevantes na dose administrada, com potenciais implicações clínicas, como subdosagem ou superdosagem, especialmente em fármacos de uso contínuo como o clonazepam.

De forma comparativa, a partição manual com o uso das próprias mãos apresentou resultados mais favoráveis em alguns parâmetros de qualidade quando comparada aos demais métodos avaliados. Neste tipo de corte, foram observados melhores resultados de homogeneidade de massas entre as partes (teste de Determinação de Peso), e na homogeneidade de doses (teor) avaliado pelo teste de Uniformidade de Doses Unitárias; em relação aos outros tipos de cortes.

Os comprimidos de melhor desempenho após partição foram R (medicamento referência) e G1 (medicamento genérico) e isto pode estar relacionado aos aspectos de qualidade do próprio fabricante, que preza pela qualidade destes produtos.

Além disso, não é possível determinar a melhor forma para o acondicionamento da dose após a partição. O acondicionamento destes medicamentos partidos são suscetíveis ao esfarelamento e risco da degradação por umidade, luz, contaminação por fungos e bactérias.

Desta forma, a prática de partição de comprimidos não é recomendada, devendo ser considerada apenas na ausência de alternativas farmacêuticas adequadas, como a disponibilidade de diferentes dosagens comerciais. Porém, havendo a necessidade de partição, a melhor opção para pacientes que fazem o uso do CLO de acordo com os resultados deste estudo é partição com as mãos, mas ressalta-se as limitações do estudo quanto ao quantitativo de amostras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). “Partição de comprimido: é a prática de dividir o comprimido ao meio...”, 2019. Disponível em: <https://www.facebook.com/AnvisaOficial/posts/2219813498128325/>. Acesso em 19 de fevereiro de 2025.
2. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 298, de 12 de agosto de 2019. Aprova a 6^a edição da Farmacopeia Brasileira. Diário Oficial da União, Brasília, 13 ago. 2019.
3. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 940, de 14 de novembro de 2024. Aprova a 7^a edição da Farmacopeia Brasileira. Diário Oficial da União, Brasília, 19 nov. 2024.
4. BRUNTON LL, CHABNER BA, KNOLLMANN BC. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica, 12.ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill/AMGH, 2012, 2079p.
5. BUTTOW AA, PRIMO FT, ROCHA ASR, HERTZOG GI, FERREIRA M. Avaliação do processo de partição em comprimidos de hidroclorotiazida. *J Basic Appl Pharm Sci* 33(4): 555-560, 2012.
6. KAKDE RB, SATONE DD. Spectrophotometric method for simultaneous estimation of escitalopram oxalate and clonazepam in tablet dosage form. *Indian J Pharm Sci* 71(6): 702-705, 2009.
7. KARAJGI S, PATIL A, KOTNAL R. Area under curve UV spectrophotometric method for the determination of clonazepam in tablets. *Int J Pharm Pharm Res* 6(2): 1-6, 2016.

8. KATZUNG BG, TREVOR AJ. Farmacologia básica e clínica, 13.ed., Porto Alegre: McGraw-Hill, 2017, 1202p.
9. MAGALHÃES IMQS, TESSMANN L, MEDEIROS-SOUZA P, CORDOBA JCM, TAVARES NUL, ABÍLIO VM, MATOS DO. Partição de comprimidos antineoplásicos utilizados no tratamento de leucemias agudas em crianças e adolescentes. *Rev Bras Cancerol* 66(2): 1-10, 2020.
10. MOFFAT AC, OSSELTON MD, WIDDOP B, WATTS J. Clarke's analysis of drugs and poisons, 4th. ed., London/Chicago: Pharmaceutical Press, 2011, 2736p.
11. RANG HP, DALE MM. Farmacologia clínica, 8.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, 760p.
12. RASHED SSB, TUSHAR RR, AHMED F, VABNA NJ, JAHAN L, BILLAH MM. Comparative in vitro dissolution study of clonazepam tablets of Bangladesh by UV-visible spectrophotometry. *Acta Pharm Sci* 59(4): 641-653, 2021.
13. ROCHA RVS, JACINTO PMS, FONTES BA. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos durante a pandemia de COVID-19: um estudo remoto com estudantes universitários. *Sapienza Int J Interdiscip Stud* 3(1): 1-10, 2022.
14. TEIXEIRA MT, SÁ-BARRETO LCL, SILVA DLM, CUNHA-FILHO MSS. Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos. *Rev Panam Salud Publica* 39(6): 372-377, 2016.
15. VASCONCELOS SB, LEITE LB, ADELINO CC, CONTI MA. Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado. *Boletim Farmacoterapêutico – CEBRIM/CFF* 12(4/5): 1-6, 2007.
16. VERRUE C, MEHUYS E, BOUSSERY K, REMON J, PETROVIC M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs* 67(1): 26-32, 2011.
17. ZORZANELLI RT, GIORDANI F, GUARALDO L, MATOS GC, BRITO JUNIOR AG, OLIVEIRA MG, SOUZA RM, MOTA RQM, ROZENFELD S. Consumo do benzodiazepíncio clonazepam (Rivotril®) no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2009-2013: estudo ecológico. *Cienc Saude Colet* 24(8): 3129-3140, 2019.