

ANA CLÁUDIA SILVA TEMER

AVALIAÇÃO DA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

BRASÍLIA

2017

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANA CLÁUDIA SILVA TEMER

AVALIAÇÃO DA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho

BRASÍLIA

2017

ANA CLÁUDIA SILVA TEMER

AVALIAÇÃO DA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

**Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de mestre em Ciências
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho
Universidade de Brasília**

**Prof. Dr. Guilherme Martins Gelfuso
Universidade de Brasília**

**Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva
Universidade de Brasília**

AGRADECIMENTOS

À Universidade de Brasília e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, por proporcionar a oportunidade de construir conhecimentos.

Aos colegas do Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC), pela amizade, conselhos e ensinamentos.

À CAPES pelo apoio financeiro.

Ao professor Dr. Ricardo N. Marreto, pela colaboração com os ensaios de teor de umidade e pela disponibilidade em contribuir com esse trabalho.

À professora Dra Izabel C. Rodrigues da Silva, pela fundamental contribuição no desenvolvimento das análises estatísticas.

À professora Dra Lívia C. L. Sá Barreto, pelas sugestões e auxílios prestados.

À minha mãe, pelo amor e incentivo que me permitiram vencer mais uma etapa.

À minha família, meu pai, minha avó e minha irmã, que sempre estiveram ao meu lado.

Ao meu marido pela compreensão, carinho e apoio ao longo da execução deste trabalho.

Ao meu filho Matheus, que veio ao mundo com a incrível missão de me mostrar o verdadeiro significado do amor incondicional.

À minha amiga Maíra, pela amizade, companheirismo, cuidado, disposição em me auxiliar, por toda ajuda na execução do trabalho, pela sua força e graciosidade que me ajudaram a caminhar, pois sei que seria muito difícil sem a sua companhia.

Especialmente ao meu orientador professor Dr. Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho, pela idealização desse projeto, pela orientação, estímulo e confiança, por estar sempre disponível e por toda atenção e tempo gastos generosamente. Pela sua compreensão que foi fundamental para a conclusão desse trabalho. Sua dedicação e paixão pela pesquisa são contagiantes.

A todos que porventura eu não tenha citado, mas que de alguma maneira colaboraram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A partição de comprimidos tornou-se uma prática muito comum em todo mundo. Os comprimidos são divididos para facilitar a deglutição, ajuste de dosagem e redução dos custos terapêuticos. No entanto, essa prática nem sempre pode ser segura e eficaz para o tratamento. Diversos estudos centrados em comprimidos de liberação imediata mostram que os comprimidos divididos podem apresentar variação no peso e de dosagem importantes e que diversos fatores estão envolvidos nestas variações, principalmente aspectos relacionados à produção. Os comprimidos de desintegração oral ou orodispersíveis, elaborados para se desintegrarem rapidamente na boca, apresentaram importante ascensão no mercado farmacêutico, por possuírem vantagens como facilidade de deglutição sem necessidade de ingestão de água. Até o momento não há na literatura estudos que envolvam a partição desse tipo de comprimido. O objetivo desse trabalho foi, portanto, investigar o efeito da partição de comprimidos orodispersíveis em seus aspectos estruturais e funcionais. No estudo apresentado foi realizada uma revisão na literatura científica abordando os temas partição de comprimidos e a importância dos orodispersíveis no mercado farmacêutico. Além disso, foi realizado um estudo experimental para avaliar o impacto da partição em comprimidos selecionados de desintegração oral. Assim, dez comprimidos foram selecionados e realizou-se análises nas metades recém-partidas e nas metades submetidas a um processo de envelhecimento acelerado. Foram encontrados valores médios de variação de peso após a partição de $14,3 \pm 7,9\%$, com alguns medicamentos mostrando variações superiores a 20%. O valor médio de perda de peso foi maior do que os encontrados para comprimidos normais, estes com uma perda média de peso de $4,6 \pm 3,0\%$. A variação da área superficial foi de $15,7 \pm 10,0\%$, com alguns medicamentos apresentando valores bastante superiores a esta média. A avaliação estrutural dos comprimidos mostrou variações de acordo com a tecnologia de produção envolvida. Na avaliação funcional dos dez comprimidos estudados, seis indicaram danos nas características funcionais após o envelhecimento, mostrando tempos de desintegração e/ou umectação que não atendiam aos requisitos de um comprimido de desintegração oral. De modo geral, o estudo mostrou que a partição de comprimidos, prática mundialmente difundida, deve ser analisada caso a caso e orientada pelo profissional de saúde, levando em

consideração as peculiaridades de cada produto. Especialmente nos comprimidos de desintegração oral exibimos um panorama que pode ser útil para a decisão clínica sobre a partição desses produtos medicamentosos.

Palavras chave: comprimidos de desintegração oral; orodispersíveis; partição de comprimidos; envelhecimento acelerado; tempo de desintegração

ABSTRACT

The subdivision of tablets has become a very common practice around the world. The tablets are divided to facilitate swallowing, dosage adjustment and reduction of therapeutic costs. However, this practice can not always be safe and effective for treatment. Several studies focusing on immediate-release tablets show that divided tablets may show significant weight and dosage variation and that several other factors are involved, particularly production-related aspects. Orodispersible disintegrating tablets, designed to disintegrate rapidly in the mouth, have shown a significant rise in the pharmaceutical market, since they have advantages such as ease of swallowing without the need to drink water. So far, there is no literature, involving a decision of the division of this tablet type. The objective of this work is to investigate the effect of the partition of orodispersible tablets on their structural and functional resources. There are no studies in the scientific literature involving the topics of measurement of tablets and the importance of orodispersible in the pharmaceutical market. In addition, an experimental study was conducted to evaluate the impact of subdivision on selected oral disintegration tablets. Ten tablets were selected and analyzes was performed on the fresh split halves and the aged split halves. Mean values of weight variation were found after a division of $14.3\% \pm 7.9$, with some medications showing variations greater than 20%. The mean value of weight loss was greater than that found on normal tablets, with a mean weight loss of $4.6\% \pm 3.0$. There was a variation of the superficial area of $15.7\% \pm 10.0$, with some medicines presenting higher values. The structural evaluation of the tablets showed variations according to the production technology involved. In the functional evaluation of disbursements, weathering indexes, disintegration times and/or wetting which are not met by the requirements of an oral disintegration tablet. In general, the study showed the partitioning of tablets, a worldwide practice, should be analyzed on case-by-case basis and guided by the health professional, taking into account the peculiarities of each product. Especially in oral disintegration tablets we present a picture that may be useful for a clinical conclusion about the subdivision of medicated products.

Keywords: oral disintegration tablets; orodispersible; tablet subdivision; accelerated aging; disintegration time; wetting time

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Representação de técnicas utilizadas para partição de comprimidos. (A) Partidor de comprimidos; (B) Faca.....	19
Figura 3.1. Esquema com a representação da administração de comprimidos orodispersíveis e sua desintegração bucal. Ilustração de Marcílio S. S. Da Cunha Filho.....	28
Figura 3.2. Medicamentos orodispersíveis comercializados nos mercados brasileiro, norte-americano e europeu (A) Porcentagem por mercado analisado; (B) Distribuição por classe farmacológica.....	30
Figura 3.3. Fotomicrografia obtida por microscopia eletrônica de varredura da secção transversal de um comprimido orodispersível. Imagem autoral.....	32
Figura 3.4. Representação de fitas orodispersíveis e sua desintegração bucal. Ilustração de Marcílio S. S. Da Cunha Filho.....	37
Figura 4.1. Partidor de comprimidos comercial Incoferm, Brasil. Imagem disponível em http://www.incoferm.com.br/saude/cortador	47
Figura 4.2. (A) Variação de peso (em módulo); (B) Perda de peso e (C) Variação da área superficial (em módulo) após a partição expressas em porcentagem média. As barras verticais representam os valores de erro padrão e os asteriscos indicam uma diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$). (D) Imagens comparativas dos comprimidos logo após a partição, mostrando as diferenças nos tamanhos das respectivas frações dos comprimidos de Vonau, Zyrtec e FELDENE.....	52
Figura 4.3. Microscopia óptica e micrografia SEM dos produtos farmacêuticos estudados antes e depois do envelhecimento. As setas indicam a presença de grânulos e os círculos pontilhados mostram a presença de poros.....	55
Figura 4.4. (A) Variação da área; (B) Variação do diâmetro e (C) Variação da espessura após o envelhecimento dos comprimidos expressos em porcentagem média. As barras representam os valores de erro padrão e os asteriscos indicam uma diferença significativa em cada produto antes e após o processo de envelhecimento ($p < 0,05$). (D) Imagens comparativas de comprimidos de ZYPREXA, antes e após o envelhecimento.....	56
Figura 4.5. Micrografias de microscopia óptica de comprimidos envelhecidos divididos no final do teste de tempo de umectação.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1. Avaliação de fórmulas e tecnologia da fabricação dos comprimidos de desintegração oral estudados.....	46
Tabela 4.2. Variação do peso e variação da umidade após o envelhecimento expresso em porcentagem como a média, juntamente com valores de erro padrão.....	58
Tabela 4.3. Volume de intrusão total e porosidade de comprimidos novos e envelhecidos.....	58
Tabela 4.4. Tempo de desintegração e tempo de umectação de comprimidos frescos e envelhecidos, expresso em porcentagem como a média, juntamente com valores de erro padrão.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
ODT	Comprimidos de Desintegração Oral

SUMÁRIO

Capítulo 1	12
1.1 Introdução.....	12
1.2 Objetivos.....	13
1.2.1 Objetivos Gerais.....	13
1.2.2 Objetivos Específicos.....	14
Referências Bibliográficas.....	15
Capítulo 2 Breve introito sobre a partição de comprimidos.....	16
2.1 Considerações a respeito da partição de comprimidos.....	16
2.2 Fatores que influenciam a precisão do processo de partição.....	17
2.3 Técnicas utilizadas na partição de comprimidos	18
2.4 Normas regulatórias na partição de comprimidos.....	20
2.5 Conclusão.....	21
Referências Bibliográficas.....	22
Capítulo 3 Os comprimidos orodispersíveis.....	27
3.1 Introdução.....	27
3.2 Benefícios da tecnologia de comprimidos orodispersíveis.....	28
3.3 Comprimidos orodispersíveis comercializados.....	29
3.4 Tecnologias de produção.....	32
3.5 Problemas da tecnologia de comprimidos orodispersíveis.....	35
3.6 Inovações na tecnologia de comprimidos orodispersíveis.....	36
3.7 Considerações finais.....	37
Referências Bibliográficas.....	38
Capítulo 4 Partição de comprimidos com tecnologia de liberação modificada: o caso dos comprimidos orodispersíveis.....	43
4.1 Introdução.....	43
4.2 Material e métodos.....	45
4.2.1 Material.....	45
4.2.2 Tratamento de amostras.....	47
4.2.3 Ensaio de caracterização para avaliação de propriedades estruturais.....	47
4.2.3.1 Medições de peso.....	47
4.2.3.2 Dimensões e análise de imagem.....	48
4.2.3.3 Teor de umidade.....	48

4.2.3.4 Porosimetria por intrusão de mercúrio.....	49
4.2.4 Ensaio de caracterização para avaliação de propriedades funcionais.....	49
4.2.4.1 Tempo de umectação.....	49
4.2.4.2 Tempo de desintegração.....	50
4.2.5 Análise estatística.....	50
4.3 Resultados e discussão.....	50
4.3.1 Comportamento de comprimidos de desintegração orais logo após a partição.....	51
4.3.2 Avaliação estrutural dos comprimidos partidos envelhecidos.....	53
4.3.3 Avaliação funcional de comprimidos partidos envelhecidos.....	59
4.4 Conclusão.....	63
Referências Bibliográficas.....	64

CAPÍTULO 1

1.1 INTRODUÇÃO

A partição de comprimidos é uma prática comumente realizada em ambiente hospitalar e ambulatorial (1), sendo mais comumente utilizada para administração de medicamentos a idosos, crianças e pacientes com disfagia. A partição é realizada com a finalidade de ajustar a dosagem do medicamento, muitas vezes devido à necessidade de usar doses não encontradas no mercado; para facilitar a deglutição; e ainda para reduzir os custos do tratamento medicamentoso (2,3).

Diversos estudos mostram que o fracionamento de comprimidos pode provocar variações de peso com consequentes alterações na dose esperada, tanto pela distribuição desigual de fármaco entre as partes fracionadas do comprimido, como pela perda de massa por esfarelamento ou fragmentação em várias frações ocasionada durante o processo de partição da forma farmacêutica. Relata-se ainda que um comprimido dividido apresenta-se mais vulnerável e friável que a sua forma íntegra, com perda de sua resistência mecânica. Por fim, pode haver riscos para a estabilidade da fração de comprimidos fora de sua embalagem primária e com o revestimento violado. Todos esses problemas assumem um grau ainda mais crítico no caso de medicamentos de baixo índice terapêutico (4–8).

O impacto que a partição de comprimidos pode ocasionar em suas propriedades são bastante estudados no que se refere a comprimidos de liberação imediata. Contudo, atualmente é cada vez mais frequente a inserção no arsenal terapêutico de comprimidos de liberação modificada concebidos para modularem a liberação do fármaco - acelerando, retardando ou prolongando a sua dissolução (9). A concepção de produção desses comprimidos e suas características físico-químicas se diferenciam bastante dos comprimidos convencionais e podem consequentemente responder de forma imprevisível ao processo de partição.

Entre os comprimidos que aceleram a liberação do fármaco, destacam-se os comprimidos orodispersíveis, que são definidos como uma forma de dosagem sólida que se dissolve ou desintegra-se rapidamente na cavidade oral em até 3 minutos, sem a necessidade de administração de água (10). Ao entrar em contato com a

saliva, o comprimido se desintegra e os ingredientes ativos são absorvidos rapidamente, através do epitélio do trato gastro-intestinal, começando pela boca, faringe e esôfago, produzindo o efeito desejado. Esse tipo especial de comprimido pode ser facilmente deglutido pelo paciente, e tem sido a escolha preferencial de pacientes psiquiátricos, idosos e crianças (11–13).

Não há relatos na literatura acerca da partição de comprimidos orodispersíveis. As características físicas e mecânicas particulares desses comprimidos, especialmente daqueles produzidos por liofilização e que são altamente friáveis, podem não habilitá-los para o processo de partição, o que poderia trazer consequências importantes para a segurança e eficácia desses medicamentos.

É importante ressaltar que a prática clínica da partição de comprimidos, apesar de habitual, é polêmica, e que ainda não existe um consenso entre os especialistas sobre em que casos seria seguro recorrer a essa prática. Há a necessidade de mais estudos científicos que embase normas sanitárias consistentes que possam guiar os profissionais de saúde e os usuários de comprimidos quanto a esta prática. No Brasil ainda não há regulação sanitária específica sobre o tema (14). No caso dos comprimidos orodispersíveis, há evidências clínicas que sugerem a sua partição, o que demonstra a necessidade de estudos técnicos que possam preencher essa lacuna de conhecimento.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Estudar o impacto da partição de comprimidos orodispersíveis nas suas características estruturais e funcionais.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão bibliográfica acerca da partição de comprimidos;
- Realizar uma revisão bibliográfica a respeito das tecnologias de produção, materiais de elaboração, e usos farmacêuticos dos comprimidos orodispersíveis;
- Comparar as características físicas e morfológicas dos comprimidos orodispersíveis produzidos por diferentes tecnologias antes e após a partição;
- Avaliar o impacto que o envelhecimento acelerado pode ocasionar nas características estruturais e funcionais dos comprimidos orodispersíveis estudados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fafelelbom KMS, Al-Tabakha MMM, Eissa NAM, Javadi J. Evaluation of certain pharmaceutical quality attributes of lisinopril split tablets. *Sci Pharm.* 2016;84(4):646–53.
2. Fischbach MS, Gold JL, Lee M, Dergal JM, Litner GM, Rochon PA. Pill-splitting in a long-term care facility. *Can Med Assoc J.* 2001;164(6):785–6.
3. Quinzler R, Gasse C, Schneider a., Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(12):1065–73.
4. 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. *Am Assoc Pharm Sci.* 2010;11(3):1359–67.
5. Verrue C, Mehuys E, Boussey K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: A common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs.* 2011;67(1):26–32.
6. Elliott I, Mayxay M, Yeuchaixong S, Lee SJ, Newton PN. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Trop Med Int Health.* 2014;19(7):754–60.
7. Freeman, M K; White, W; Iranikhah M. Tablet Splitting: A Review of Weight and Content Uniformity. *Consult Pharm.* 2012;27(5):341–52.
8. Teixeira MT, Sá-Barreto LC, Gratieri T, Gelfuso GM, Silva IC, Cunha-Filho MS. Key Technical Aspects Influencing the Accuracy of Tablet Subdivision. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18:1393-1401.
9. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-addo K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. 2012;2(4):175–87.
10. Badgujar BP, Mundada AS. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review. *Acta Pharm.* 2011;61(2):117–39.
11. Parkash V, Deepika, Hemlata, Maan S, Yadav S, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011;2(4):223.
12. Chowdary KPR, Shankar KR, Suchitra B. Recent Research On Orodispersible Tablets - A Review. *Int Res J Pharm Appl Sci.* 2014;4(1):64–73.
13. Mistry P, Batchelor H. Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: A review. *J Pharm Pharmacol.* 2016;
14. Teixeira MT, Sá-Barreto LCL, Silva DLM, Cunha-Filho MSS. Overview of regulatory aspects guiding tablet scoring. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;39(6):372–77.

CAPÍTULO 2

BREVE INTROITO SOBRE A PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS

2.1 CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS

A partição de comprimidos é uma prática comumente realizada com a finalidade principal de ajustar a dose de medicamentos. É adotada quando o paciente necessita de uma dosagem menor do que a existente no mercado, quando é preciso fazer um aumento ou diminuição gradual de um medicamento, como é o caso de drogas anti-hiperlipidêmicas, anti-hipertensivas e corticoesteróides. Outra vantagem da partição é a diminuição de custos do tratamento, uma vez que, os comprimidos com doses maiores tendem a apresentar preços menores. O fracionamento também é realizado para facilitar a deglutição, para pacientes que apresentem disfagia ou idosos e crianças (1–4).

A prática da partição de comprimidos ocorre de forma generalizada e em algumas situações de forma equivocada (5). Estudos mostraram que um em cada quatro comprimidos prescritos são divididos em ambiente ambulatorial (3). Quarenta por cento dos pacientes que partiram comprimidos acreditam que todos os comprimidos podem ser divididos (6) e cinquenta e sete por cento dos participantes dividiram os comprimidos quando consideravam grandes ou difíceis de engolir (7).

A concepção do comprimido, no que se refere à sua forma física e funcionalidade, a ausência de revestimento e a presença de uma marcação para partição favorecem uma partição significativamente mais precisa (5). Porém a presença de uma marcação no comprimido (sulco) pode ser enganosa, uma vez que, nem todos os comprimidos marcados são adequados para a partição (8). Pesquisas mostram que o impacto da partição pode provocar variações de peso e de dosagem, devido a fragmentação e desintegração dos comprimidos, o que pode comprometer o tratamento do paciente de forma relevante e colocar em risco a sua saúde (9–11). A ruptura irregular de um comprimido pode resultar em flutuações significativas na dose administrada, o que tem efeito mais significativo quando se

trata de fármacos com uma faixa terapêutica estreita, como a varfarina ou a digoxina (9).

2.2 FATORES QUE INFLUENCIAM A PRECISÃO DO PROCESSO DE PARTIÇÃO

As características individuais de cada formulação de comprimidos, como tamanho e formato, existência ou não de sulco funcional, profundidade do sulco e presença de determinados excipientes, podem influenciar no resultado de sua partição (12). O formato oblongo do comprimido permite uma partição mais precisa, enquanto comprimidos redondos ou com outros formatos dificultam a partição quando um partidor de comprimidos é utilizado (13–16).

Em um estudo utilizando dezesseis medicamentos comumente disponíveis no mercado do Egito, os comprimidos foram divididos por voluntários usando faca. Os pesquisadores concluíram que algumas características poderiam favorecer a partição, como a presença de marcação, tamanho do comprimido e uma janela terapêutica ampla (15). A dureza e as propriedades dos materiais que compõem o comprimido estão relacionadas à qualidade da fragmentação, comprimidos que possuem maior dureza apresentaram resultados superiores com maior resistência à quebra (6). Por outro lado, foram encontrados resultados mostrando que a dureza foi uma fator negativo, predispondo a uma partição pouco uniforme (17).

No que diz respeito aos comprimidos com revestimento estético, a maioria dos estudos revela que esse componente melhora a partição do comprimido (18,19). Não foram encontradas, por exemplo, diferenças na perda de peso e na uniformidade do conteúdo para partição de comprimidos revestidos e não revestidos nos estudos de Pimple e colaboradores (20).

Os comprimidos que possuem liberação modificada, podem apresentar diferentes resultados no que se refere à partição, sendo que alguns estudos mostraram que comprimidos de liberação prolongada de metoprolol em um estudo e metilfenidato em outro, quando divididos não apresentaram diferenças nas taxas de dissolução (21,22), enquanto um terceiro estudo indicou que houve alteração nos perfis de dissolução de comprimidos de liberação controlada de teofilina partidos

com relação ao comprimido inteiro (23). Não foram encontrados na literatura científica estudos que avaliassem a partição de comprimidos orodispersíveis.

No que concerne aos excipientes, a literatura científica mostrou que estes desempenham uma importante influência nos fatores de compressibilidade e no comportamento de cada comprimido (24). Os diluentes elásticos como o amido e o fosfato dibásico desidratado são responsáveis pela fragmentação e conduta elástica dos comprimidos, enquanto que os materiais plásticos tais como celulose microcristalina e lactose são responsáveis pela deformação plástica (25–27). Tais informações foram confirmadas por um estudo que mostrou que a presença de diluentes elásticos conferiu um comportamento mais apropriado para o processo de partição dos comprimidos analisados do que os materiais plásticos (13).

Os sulcos presentes nos comprimidos podem causar confusões em pacientes e profissionais de saúde, que acreditam que esse elemento indica a liberação da partição por parte do fabricante (9,19), o que muitas vezes não é verdade. Os comprimidos sulcados mostraram menores variações de peso e uniformidade de conteúdo após a partição em relação aos comprimidos não sulcados (8,14,28). No entanto, essa relação não é observada para todos os comprimidos sulcados, estudo de Stimpel e colaboradores mostraram que a maioria dos comprimidos anti-hipertensivos partidos, não rompeu uniformemente, apesar de serem sulcados (29,30).

2.3 TÉCNICAS UTILIZADAS NA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS

Os comprimidos são geralmente partidos com faca, com as mãos ou com partidor de comprimidos, sendo que não existe um consenso nas pesquisas, sobre qual a melhor técnica entre elas. Vários fatores podem influenciar o processo de partição, como a habilidade do indivíduo, se possui experiência em partição ou não, acuidade visual, agilidade e força nas mãos e função cognitiva, além das características do comprimido, se são favoráveis ou não à partição (1,31,32).

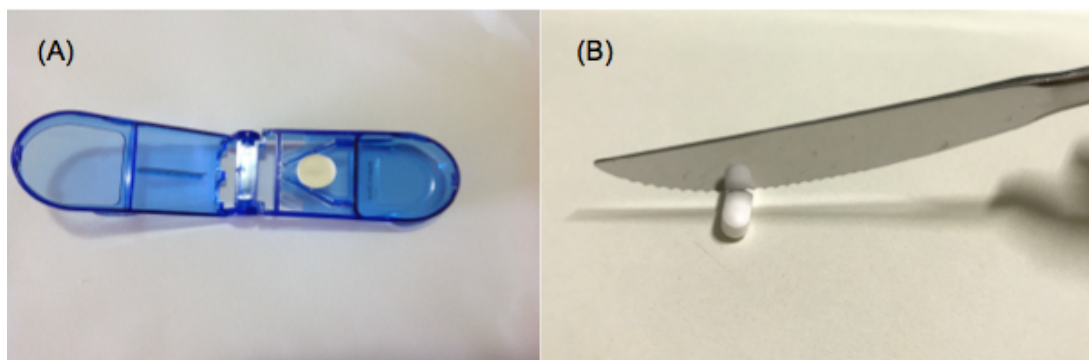


Figura 2.1. Representação de técnicas utilizadas para partição de comprimidos. (A) Partidor de comprimidos; (B) Faca.

Pacientes idosos podem apresentar dificuldade de quebrar os comprimidos à mão (33). Estudo em que idosos e jovens foram convidados a partir comprimidos sulcados com as mãos, mostrou que a população idosa apresenta menor capacidade de romper os comprimidos em relação à população mais jovem (34).

Um estudo com estudantes de ciências farmacêuticas do último ano de curso, mostrou que a partição de comprimidos de paracetamol à mão gerou maior precisão, do que o uso do partidor de comprimidos ou da faca de cozinha (32). Em contrapartida outro estudo mostrou que a partição manual provoca maiores irregularidades na fraturas quando comparadas com a utilização do partidor ou navalha (9).

Para Teixeira e colaboradores, o partidor demonstra uma vantagem em relação a uma faca, pois apresentou melhores resultados em testes de perda de peso e friabilidade (13). Em outro estudo cinco voluntários dividiram oito comprimidos de diferentes tamanhos e formas, usando um partidor, tesoura para comprimidos não sulcados ou as mãos para comprimidos sulcados e faca de cozinha, e os resultados mostraram que uso do partidor forneceu maior precisão (1).

Alguns estudos mostraram não haver diferenças significativas nas técnicas de partição, entre o partidor e a faca de cozinha ou entre o partidor e a partição pelas mãos (1,19). Estudo com fármacos antiepilépticos usados na pediatria, avaliou a partição dos comprimidos pelos cuidadores e ainda as concentrações plasmáticas de fármaco em crianças que receberam a medicação dividida por pelo menos quatro meses. O estudo encontrou diferenças consideráveis de peso, conteúdo e uniformidade de dosagem nas partes divididas e ainda concentrações plasmáticas indesejáveis de fármaco (35).

2.4 NORMAS REGULATÓRIAS ENVOLVENDO A PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA), não possui uma norma publicada a respeito da partição de comprimidos, apresentando apenas uma recomendação sobre esta prática em seu *site*, enquanto as agências norte-americana e europeia apresentam normas concretas, além de possuírem guias de recomendação para a população e para prescritores e ainda para a indústria farmacêutica.

Segundo a ANVISA a partição pode ser realizada em comprimidos não revestidos e sulcados, mas é preciso ter cuidados com a partição dos comprimidos revestidos e redondos que podem se romper ou partirem de forma desigual. A Agência alerta que a partição pode ser prejudicial ao paciente, no caso de comprimidos de liberação sustentada, podendo a medicação se tornar ineficaz ou prejudicial. E considera que a partição poderá ser realizada desde que o paciente receba a dose correta do fármaco (36).

Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA), a *American Medical Association* e outras organizações médicas aconselham contra a prática da partição de medicamentos, a menos que seja especificado no rótulo do medicamento e assegurado pelo profissional médico ou farmacêutico, pois acreditam que os pacientes podem ficar confusos com a dose correta, a distribuição do medicamento nas metades partidas do comprimido pode não ser igualitária, alguns comprimidos são difíceis de dividir, além de que nem todas as formulações são seguras para serem divididas (37).

A FDA publicou em 2013 uma orientação para a indústria afirmando que em alguns casos, existem possíveis problemas de segurança, especialmente quando os comprimidos não são sulcados. Entre os problemas estão as variações no conteúdo, peso, desintegração ou dissolução do comprimido, que podem afetar a quantidade de fármaco presente no comprimido dividido e disponível para absorção. A orientação fornece critérios para a produção de comprimidos sulcados, incluindo o teste de Uniformidade de Dosagem da USP para as porções de comprimido obtidas após partição (38).

A *European Medicines Agency* (EMA) apresenta orientações para partição no *Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use*, no

qual afirma que a marcação apresentada no comprimido pode ser usada para o fracionamento, porém não é recomendável em todos os casos, como para substâncias ativas potentes com uma janela terapêutica estreita (39).

2.5 CONCLUSÃO

As questões relativas à partição de comprimidos são complexas e devem ser analisadas conforme as particularidades de cada formulação uma vez que não parece existir uma regra. As características como forma, tamanho, dureza e friabilidade podem influenciar decisivamente na partição dos comprimidos, assim como os recursos utilizados para promover a partição e as habilidades pessoais do operador.

As normas regulatórias ainda se mostram precárias, principalmente a brasileira. A legislação norte-americana traz alguns avanços estabelecendo critérios para a produção e controle dos comprimidos que podem ser partidos, ainda assim são necessários mais estudos científicos que possam dar subsídios para novas regras e legislação acerca do tema partição de comprimidos.

É necessário avaliar as informações contidas na bula, bem como as orientações dos profissionais médico e farmacêutico para se obter um tratamento seguro e eficaz quando a partição for a opção de escolha.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Verrue C, Mehuys E, Boussey K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: A common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs*. 2011;67(1):26–32.
2. Berg C, Ekedahl A. Dosages involving splitting tablets: Common but unnecessary? *J Pharm Heal Serv Res*. 2010;1(3):137–41.
3. Quinzler R, Gasse C, Schneider a., Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(12):1065–73.
4. Gee M, Hasson NK, Hahn T, Ryono R. Effects of a tablet-splitting program in patients taking HMG-CoA reductase inhibitors: analysis of clinical effects, patient satisfaction, compliance, and cost avoidance. *J Manag Care Pharm*. 2002;8(6):453–8.
5. Elliott I, Mayxay M, Yeuchaixong S, Lee SJ, Newton PN. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Trop Med Int Health*. 2014;19(7):754–60.
6. Sovány T, Kása Jr. P, Pintye-Hódi K. Comparison of the Halving of Tablets Prepared with Eccentric and Rotary Tablet Presses. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2009;10(2):430–6. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1208/s12249-009-9225-2>
7. Somogyi, O., Zelkó R. Pharmaceutical counseling of non-conventional dosage forms concerning the health-literacy and the patient adherence in public pharmaceutical distribution – Questionnaire surveys in Hungarian community pharmacies. *Acta Pharm Hung*. 2016;86:113–27.
8. Arnet I, Hersberger KE. Misleading score-lines on tablets: Facilitated intake or fractional dosing? *Swiss Med Wkly*. 2010;140(7–8):105–10.
9. Habib W a., Alanizi AS, Abdelhamid MM AF. Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharm J*. 2014;22(5):454–9.

10. Hill S, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half-Tablets of 6 Commonly Split Medications. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2009;15(3):253–61. Available from: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2009.15.3.253>
11. Margiocco ML, Warren J, Borgarelli M, Kukanich B. Analysis of weight uniformity, content uniformity and 30-day stability in halves and quarters of routinely prescribed cardiovascular medications. *J Vet Cardiol* [Internet]. Elsevier B.V; 2009;11(1):31–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvc.2009.04.003>
12. van der Steen KC, Frijlink HW, Schipper CM a, Barends DM. Prediction of the ease of subdivision of scored tablets from their physical parameters. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(1):126–32.
13. Teixeira MT, Sá-Barreto LC, Gratieri T, Gelfuso GM, Silva IC, Cunha-Filho MS. Key Technical Aspects Influencing the Accuracy of Tablet Subdivision. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18:1393-1401.
14. Tahaineh LM, Gharaibeh SF. Tablet Splitting and Weight Uniformity of Half-Tablets of 4 Medications in Pharmacy Practice. *J Pharm Pract* [Internet]. 2012;25(4):471–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190012442716>
15. Helmy SA. Tablet Splitting: Is It Worthwhile? Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half Tablets of 16 Commonly Used Medications in the Outpatient Setting. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(1):76–86.
16. Somogyi O, Mesk? A, Csorba L, Szab? P, Zelk? R. Pharmaceutical counselling about different types of tablet-splitting methods based on the results of weighing tests and mechanical development of splitting devices. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. Elsevier B.V; 2017;106:262–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092809871730341X>
17. Hae MC, Stevenson JG, Streetman DS, Heisler M, Standiford CJ, Piette JD. Impact of patient financial incentives on participation and outcomes in a statin pill-splitting program. *Am J Manag Care*. 2007;13(6 I):298–304.

18. McDevitt JT, Gurst a H C. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998;18(1):193–7.
19. Van Vooren L, De Spiegeleer B, Thonissen T, Joye P, Van Joost D, Slegers G. Statistical analysis of tablet breakability methods. *J Pharm Pharm Sci*. 2002;5(2):190–8.
20. Pimple S, Maurya P, Joshi A, Swami A, Singh R, Gurjar M et al. Influence Of Subdivision (Breakability) Test On Physicochemical Parameters Of Dexketoprofen Trometamol Tablets. *Int J Pharm Res bio-science*. 2014;3(4):560–74.
21. Mosena M van der ME. The appropriateness and risks of tablet splitting. *South African Pharm J*. 2009;76(7):30–6.
22. Zhao N, Zidan A, Tawakkul M, Sayeed VA, Khan M. Tablet splitting: Product quality assessment of metoprolol succinate extended release tablets. *Int J Pharm* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;401(1–2):25–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.09.004>
23. TK M. Effect of tablet integrity on the dissolution rate of sustained-release preparations. *J Clin Pharm Ther*. 1996;21(6):155–7.
24. Rojas, J; Hernandez S. Effect of the compaction platform on the densification parameters of tableting excipients with different deformation mechanisms. *Chem Pharm Bull*. 2014;62:281–7.
25. Rowe, RC; Sheskey, PJ; Quinn M. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edn. Pharmaceutical Press, 2009.
26. Ayorinde, JO; Itiola, OA; Odeniyi M. Effects of material properties and speed of compression on microbial survival and tensile strength in diclofenac tablet formulations. *Arch Pharm Res*. 2013;36:273–81.
27. Ilić, I; Govedarica, B; Šibanc, R; Dreu, R; Srčić S. Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in- die and out-die method. *Int J Pharm*. 2013;446:6–15.
28. Cook TJ, Edwards S, Gyemah C, Shah M, Shah I, Fox T. Variability in Tablet

- Fragment Weights When Splitting Unscored Cyclobenzaprine 10mg Tablets. *J Am Pharm Assoc* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2004;44(5):583–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1544319115317891>
29. Stimpel, M; Kuffer, B; Groth, H; Vetter W. Breaking tablets in half. *Lancet*. 1984;1(8389).
 30. Teng J, Song CK, Williams RL, Polli JE. Lack of Medication Dose Uniformity in Commonly Split Tablets. *J Am Pharm Assoc* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2002;42(2):195–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1086580215302953>
 31. Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: A review. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002;53(2):139–45.
 32. Van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.031>
 33. Barends, D.M., Groot, D.W., Frijlink, H.W., Rodenhuis, N., van der Steen JC. Development of an in vivo test procedure for the ease of breaking of scored tablets. *Pharmeur Sci Notes*. 2005;27–30.
 34. Notenboom K, Vromans H, Schipper M, Leufkens HGM, Bouvy ML. Relationship between age and the ability to break scored tablets. *Front Pharmacol*. 2016;7(JUL):1–9.
 35. Nidanapu RP, Rajan S, Mahadevan S, Gitanjali B. Tablet Splitting of Antiepileptic Drugs in Pediatric Epilepsy: Potential Effect on Plasma Drug Concentrations. *Pediatr Drugs*. Springer International Publishing; 2016;18(6):451–63.
 36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. No Title [Internet]. O que é partição de comprimido. [cited 2017 Jun 10]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view

&p_p_col_id=column-

1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=418500&_101_type=content&_101_groupId=33

37. Food and Drug Administration. Tablet Splitting: A Risky Practice [Internet]. 2009 [cited 2017 Jun 10]. Available from: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm171492.htm>.
38. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation. 2013.
39. Emea. Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. Emea. 2013;44(May):1–23.

CAPÍTULO 3

OS COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

3.1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica investe bilhões de dólares anualmente no desenvolvimento de novos medicamentos, sendo um dos segmentos industriais que mais se gasta em inovação. Em 2011, nos EUA foram investidos cerca de 67 bilhões de dólares em pesquisa e desenvolvimento no setor farmacêutico, o que representa 17% do faturamento anual das empresas (1). O resultado desse pesado investimento se reflete em inúmeras patentes e diversos protótipos de sofisticados dispositivos de liberação de fármacos, que incluem desde sistemas nanoestruturados até matrizes de liberação inteligentes (2). Apesar do potencial terapêutico que essas novas tecnologias demonstram, poucas chegam de fato a serem comercializadas. O registro de novos medicamentos pelo FDA tem caído consideravelmente na última década. As razões para isso são complexas e envolvem elevados custos de desenvolvimento, dificuldade de produção em escala industrial e barreiras regulatórias para registro dessas novas tecnologias (1).

Nesse contexto, desde a industrialização da produção de medicamentos no século XX até os dias de hoje, as formas farmacêuticas sólidas orais especialmente os comprimidos, dominam amplamente a produção de medicamentos (3). A adaptação à escala industrial de produção, o baixo custo de produção e a aceitação dos pacientes são alguns dos motivos que fazem dos comprimidos os medicamentos mais comercializados em escala global (4). A partir dessa realidade, é coerente constatar que a introdução de novas tecnologias relacionadas a essa forma farmacêutica apresente maior possibilidade de êxito comercial. Nos últimos anos, uma nova tecnologia de comprimidos foi introduzida no mercado sem muito alarde, mas com perspectivas de alavancar o estagnado setor farmacêutico – os comprimidos orodispersíveis.

Os comprimidos orodispersíveis ou de dissolução instantânea são comprimidos não revestidos elaborados para se desintegrarem rapidamente quando colocados sobre a língua, conforme esquematizado na Figura 3.1 (5,6). Os benefícios dessa tecnologia, que de imediato envolvem o fato de que não precisam ser mastigados e nem requererem a ingestão de líquidos para sua administração, incluem outras vantagens terapêuticas e tecnológicas importantes que fazem desse sistema um dos mais visados atualmente no mercado farmacêutico (7). O objetivo dessa revisão é traçar um panorama dos comprimidos orodispersíveis no cenário farmacêutico atual, abordando aspectos farmacológicos, farmacotécnicos e funcionais dessa nova variedade de medicamento.

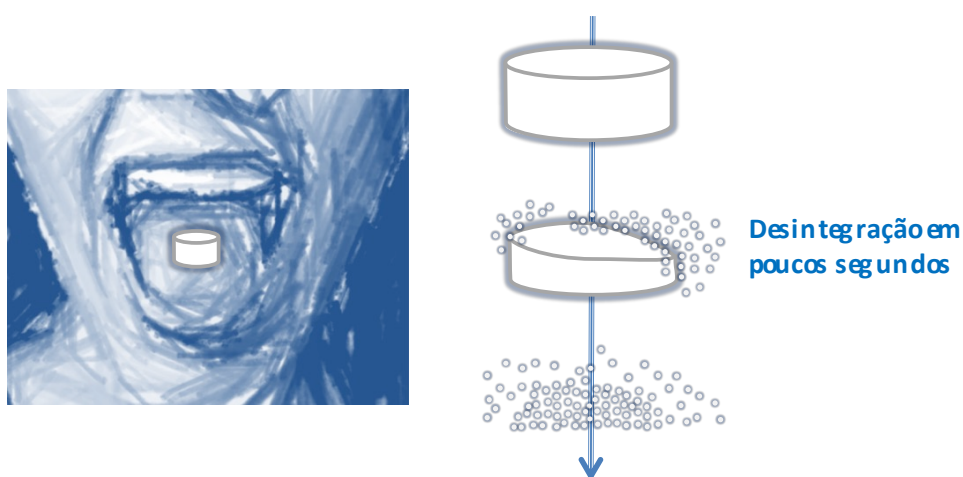


Figura 3.1. Esquema com a representação da administração de comprimidos orodispersíveis e sua desintegração bucal. Ilustração de Marcílio S. S. Da Cunha Filho.

3.2 BENEFÍCIOS DA TECNOLOGIA DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

Entre as diversas vantagens que a utilização de comprimidos orodispersíveis agregam ao tratamento de pacientes, identifica-se de forma imediata a facilidade de administração. Esse tipo de comprimido dispensa o uso de água, sendo concebido para se desintegrar instantaneamente na cavidade oral pelo simples contato com a saliva. Essa vantagem leva a uma maior adesão ao tratamento, com melhores resultados comprovados clinicamente (7–12). A utilidade

dessa tecnologia inclui desde situações cotidianas em que há dificuldade na disponibilidade de água, no caso de pacientes que estão viajando ou quando se encontram em atividade laboral que não pode ser interrompida, até casos em que há urgência na administração do medicamento (13,14).

Pacientes com disfagia podem ser enormemente beneficiados com o uso de comprimidos orodispersíveis, como idosos e crianças (15), bem como portadores de transtornos mentais como mal de Alzheimer (16,17), pacientes com problemas motores como mal de Parkinson (11), pacientes não cooperativos, acamados, com traumas, nauseados ou com qualquer outra enfermidade ou circunstância que dificulte ou impossibilite a deglutição de comprimidos (Blanco 2009). Nesses casos, os orodispersíveis eliminam o risco de sufocamento por obstrução causada pela ingestão de comprimidos convencionais (13,18,19).

Outro aspecto relevante na tecnologia de comprimidos orodispersíveis envolve a antecipação da ação farmacológica do medicamento. A desintegração imediata do comprimido na cavidade oral propicia uma solubilização total ou parcial do fármaco nesse local gerando uma absorção pré-gástrica. Dessa forma, o fármaco começa a ser absorvido na cavidade oral, faringe e esôfago, levando a um efeito terapêutico mais rápido. A absorção bucal faz o fármaco chegar à circulação sistêmica sem metabolização hepática, aumentando a biodisponibilidade do medicamento (20). Evita-se ainda uma possível degradação do fármaco no pH ácido do estômago ou a catálise enzimática pelos componentes da bile. Esse aspecto pode reduzir a dose administrada do medicamento e conseqüentemente reduzir seus efeitos adversos (12,21). Ressalta-se ainda que a rápida ação farmacológica propiciada por essa tecnologia pode ser decisiva para o cumprimento da finalidade terapêutica, como por exemplo, no caso de reverter com a rapidez necessária um processo alérgico por meio da administração de um anti-histamínico.

3.3 COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS COMERCIALIZADOS

Alguns levantamentos publicados mostram que o mercado de medicamentos orodispersíveis está em franca expansão. Estima-se que esse segmento cresça na ordem de 20% por ano (3).

Realizou-se um levantamento dos comprimidos orodispersíveis disponíveis nos Estados Unidos, União Europeia e Brasil, por meio da busca dos registros desses medicamentos nas agências sanitárias de cada região (FDA, ANVISA e EMEA), utilizando palavras chaves como: orodispersíveis, comprimidos de desintegração oral, *orodispersible tablets*. Foram consultados ainda a agência sanitária do Reino Unido (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*) e *sites* de grandes redes de farmácias norte-americanas.

O levantamento realizado em fevereiro de 2016 encontrou 176 medicamentos orodispersíveis comercializados nos mercados citados. O mercado europeu abarca o maior número de opções de comprimidos com essa tecnologia, totalizando 124 apresentações, o que representa 71%. Nos Estados Unidos, é possível encontrar 43 medicamentos orodispersíveis, representando 24%, enquanto que no Brasil são comercializados apenas 9, representando 5% do mercado analisado, como mostrado na Figura 3.2.

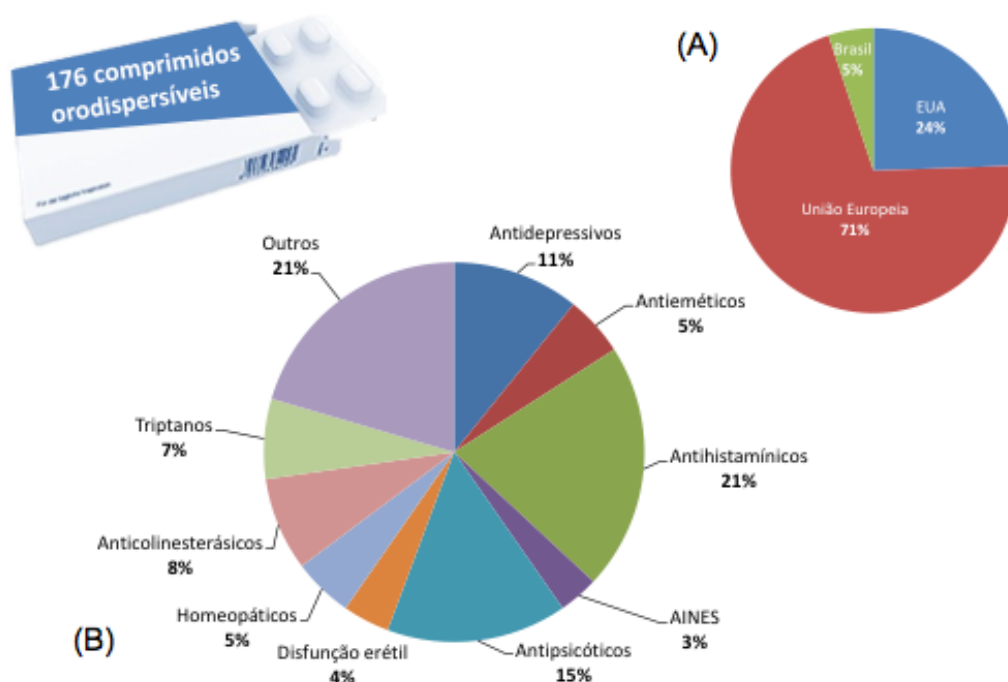


Figura 3.2. Medicamentos orodispersíveis comercializados nos mercados brasileiro, norte-americano e europeu **(A)** Porcentagem por mercado analisado; **(B)** Distribuição por classe farmacológica.

A distribuição dos medicamentos orodispersíveis por classe farmacológica é mostrada na Figura 3.2. Observa-se que a tecnologia de orodispersíveis possui aplicações farmacológicas bastante diversificadas. Os grupos farmacológicos que mais utilizam a apresentação orodispersível são anti-histamínicos (21%); medicamentos para transtornos mentais como antipsicóticos (15%), antidepressivos (11%), e inibidores da acetilcolinesterase (8%); e fármacos usados para tratar enxaquecas como triptanos (7%).

Nota-se que os grupos farmacológicos de maior frequência no levantamento são os que apresentam benefícios terapêuticos contundentes com a tecnologia de orodispersíveis. É o caso dos anti-histamínicos como a desloratadina e a ebastina. Esses medicamentos são usualmente administrados para conter crises alérgicas, e a antecipação do início do efeito do medicamento pode ser decisiva para conter a evolução do processo alérgico, evitando maiores complicações (22).

Medicamentos para transtornos mentais como a olanzapina e a risperidona, que correspondem a mais de um terço dos orodispersíveis do mercado, têm como público alvo pacientes que apresentam dificuldade na deglutição de comprimidos e que não costumam cooperar com a administração. Os inibidores da acetilcolinesterase, como o donepezil, são utilizados para o tratamento do Alzheimer em pacientes geriátricos que mostram dificuldades na deglutição de comprimidos, de forma mais grave em estágios avançados da doença (23). Nesses casos, a administração facilitada do orodispersível pode ser determinante para o cumprimento terapêutico.

Medicamentos utilizados para dor, como os triptanos, analgésicos e anti-inflamatórios somam ao todo 13% do total de orodispersíveis no comércio. Nesses casos, o início do efeito mais rápido permitirá um alívio da dor em um menor tempo comparado com a os comprimidos convencionais. Essa classe de medicamento possui um amplo espectro de usuários e essa vantagem terapêutica pode ser decisiva na escolha do paciente por um comprimido contendo a tecnologia orodispersível. A administração de antieméticos na forma de comprimidos orodispersíveis também parece atribuir claras vantagens para pacientes nauseados em que a ingestão de líquido poderia induzir ao vômito antes do efeito do medicamento

Destaca-se ainda o uso da tecnologia de orodispersíveis em medicamento homeopáticos, em um total de 9 apresentações industriais, além do

emprego desse recurso em fármacos para tratamento de disfunção erétil, como no caso de comprimidos orodispersíveis a base de sildenafil. Neste caso, as vantagens da facilidade de administração e efeito mais rápido agregam bastante valor para usuários que querem manter discrição quanto ao uso do medicamento e necessitam ademais, que seu efeito ocorra rapidamente após a administração.

3.4 TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO

As primeiras patentes envolvendo formas farmacêuticas orodispersíveis foram registradas na década de noventa do século passado, contudo essa tecnologia mostrou um desenvolvimento mais intenso nos últimos 10 anos, com dezenas de trabalhos científicos publicados nesse período e vários produtos colocados no mercado (3,7). Além dos benefícios terapêuticos, os comprimidos orodispersíveis destacam-se pela sua fácil adaptação à escala industrial de produção e pelo baixo custo de fabricação (21,24). Em geral, independentemente da tecnologia empregada, o que se pretende é produzir uma matriz sólida altamente porosa. A figura 3.3 mostra em detalhes os poros encontrados na matriz desses comprimidos. Essa característica permite uma rápida captação da saliva para dentro do comprimido, favorecendo a sua desintegração (13).

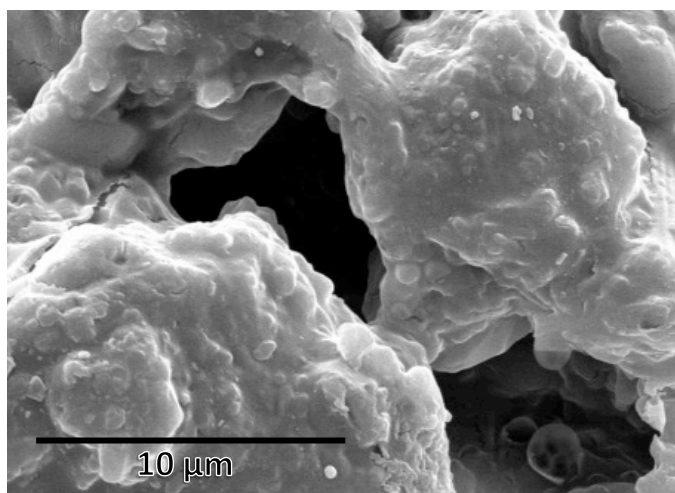


Figura 3.3. Fotomicrografia obtida por microscopia eletrônica de varredura da secção transversal de um comprimido orodispersível. Imagem do autor.

Em geral, independentemente da tecnologia empregada, o que se pretende é produzir uma matriz sólida altamente porosa. A figura 3.3 mostra em detalhes os poros encontrados na matriz desses comprimidos. Essa característica permite uma rápida captação da saliva para dentro do comprimido, favorecendo a sua desintegração (13).

Existem inúmeras variações metodológicas e possibilidades de materiais para elaboração desses comprimidos. A maioria dos processos de fabricação demanda maquinário e área industrial existentes em uma planta de fabricação de medicamentos sólidos comum.

Dos processos de produção mais comumente citados para produção de comprimidos orodispersíveis destacam-se:

Liofilização: Nesse processo, que é um dos mais usados, há o congelamento da formulação elaborada na forma de dispersão aquosa, seguido da remoção do solvente por sublimação. No liofilizador, a mistura é vertida nas paredes das bolhas das embalagens primárias pré-formadas. As bandejas que prendem as embalagens *blister* são passadas através do túnel de congelamento de nitrogênio líquido para congelar a solução ou dispersão do medicamento. Em seguida, os *blisteres* congelados são colocados em armários refrigerados para continuar a liofilização. Após a liofilização, o revestimento da folha de alumínio é aplicado em uma máquina de selagem (21). O fármaco pode tornar-se amorfo nesse processo, contribuindo para sua rápida dissolução (14). O congelamento da formulação e sua sublimação podem ser feitos diretamente no envase primário. O comprimido obtido não passa por um processo de compressão tradicional, sendo, por isso, atribuída a denominação de *pseudocomprimido*. A técnica apresenta complexidade intermediária e origina uma matriz de alta porosidade e baixíssima resistência mecânica (7,14).

Sublimação: baseia-se no uso de substâncias voláteis inertes na composição do comprimido como ureia, cânfora e bicarbonato de amônio. Após o processo de compressão, os comprimidos são aquecidos para que as substâncias voláteis sejam removidas por sublimação deixando poros na matriz do comprimido (21,25–27).

Extrusão: a formulação sofre um processamento mecânico e aquecimento simultâneos, sendo extrusada por um pequeno orifício. O material processado é

cortado ou pulverizado e posteriormente comprimido. Esse processo origina comprimidos de alta solubilidade aquosa e boa resistência mecânica (28,29).

Moldagem: Os componentes da formulação, em geral açúcares solúveis em água, são umectados com uma mistura hidro-alcoólica e submetidos a um processo de compactação a baixas pressões (moldagem). Os comprimidos são então expostos a vácuo para remoção do solvente. Esse processo origina matrizes porosas de baixa resistência física (13).

Método “Without Water Tablet” (Wowtab®): técnica clássica de obtenção de orodispersíveis, sendo uma das primeiras a ser patenteada. Consiste na obtenção de comprimidos com prévia granulação úmida. Apresenta em sua composição elevado percentual de açúcares como manitol, sorbitol, lactose e sacarose. Os comprimidos são expostos à elevada umidade relativa (85%), havendo grande captação de água pela matriz devido à higroscopicidade dos componentes. Essa etapa é sucedida da exposição desses comprimidos úmidos há um ambiente aquecido a 40 °C e com baixa umidade relativa (30%). O resultado é a remoção da água anteriormente captada e a obtenção de uma matriz altamente porosa e de resistência mecânica intermediária (12,14,21).

Compressão convencional: baseia-se na compressão direta da formulação ou na compressão de granulados obtidos por via úmida ou seca, utilizando os equipamentos convencionais envolvidos na produção padrão por compressão direta de excipientes (30). A desintegração desses orodispersíveis ocorrerá devido à ação de superdesintegrantes, como croscarmelose, crospovidona, glicolato de amido sódico e silicato de cálcio (31), ou pelo efeito de componentes efervescentes (32), adicionados à preparação em alta concentração, além da adição de açúcares de alta solubilidade aquosa, como manitol, dextrose, frutose e lactil. Os comprimidos obtidos nesse processo apresentam características muito similares a um comprimido convencional, incluindo elevada resistência mecânica. Eles são produzidos em compressoras convencionais e podem ser envasados em *blisters* comuns.

3.5 PROBLEMAS DA TECNOLOGIA DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

Descrevem-se alguns inconvenientes que podem ser mais acentuados dependendo da tecnologia de produção empregada e da formulação dos orodispersíveis (13). Alguns dos componentes usados, especialmente os açúcares, são altamente higroscópicos, o que pode levar a problemas de estabilidade pela captação de água ambiental, principalmente após a retirada do comprimido de seu envase primário. Um envase hermético é condição *sine qua non* para manter a estabilidade desses comprimidos.

Determinadas preparações contêm diluentes pouco solúveis em água, como celulose microcristalina e fosfato dicálcico, que deixam resíduos sólidos na boca, levando a uma sensação desagradável nos usuários. Esse problema pode ser solucionado com a substituição desses componentes por diluentes solúveis, como o manitol (33).

O sabor desagradável dos fármacos surge como um problema difícil de ser contornado, uma vez que nesse tipo de dispositivo a desintegração do medicamento na boca, invariavelmente, promove o contato do fármaco com as papilas gustativas. Processos de revestimentos poliméricos, micronização do fármaco, ou sua complexação com ciclodextrinas podem resolver completamente esse inconveniente (13,17,34,35).

Alguns processos produtivos originam comprimidos de baixa resistência mecânica, como os comprimidos orodispersíveis obtidos por liofilização. Nota-se ainda, como fator agravante, a provável inadequação de fracionar esses medicamentos para ajuste de dose, como ocorre com comprimidos convencionais (36). Nesses casos, o envase primário deve ser adaptado para evitar o quebra da matriz durante o transporte e manuseio (7). Matrizes mais resistentes podem ser conseguidas com a utilização de agentes desintegrantes e diluentes coprocessados ou com a otimização das condições de compressão (33,37,38).

3.6 INOVAÇÕES NA TECNOLOGIA DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

Embora tenha sido concebida originalmente para proporcionar liberação imediata de fármacos, recentes estudos mostram a possibilidade de associar tecnologias de liberação retardada ou sustentada em matrizes orodispersíveis. As tecnologias atuais de liberação sustentada podem ser exploradas e incorporadas em orodispersíveis para melhorar sua funcionalidade, reduzindo a necessidade de vários regimes de dosagem, melhorando a adesão do paciente, fornecendo liberação de fármaco previsível e reprodutível, mantendo níveis constantes de fármaco no plasma e reduzindo os efeitos colaterais dose-dependentes associados à administração repetida (39). Uma das abordagens para preparar formulações de liberação controlada é o uso de microesferas ou micropartículas de polímero compostos de fármaco, onde o ingrediente ativo é distribuído na matriz polimérica (40,41). A matriz polimérica permite a liberação de fármaco lenta, controlada e previsível durante um período de tempo e, portanto, reduz a quantidade total de medicamento necessário para ser incorporado (42).

As fitas orodispersíveis aparecem como uma das últimas inovações nesse campo. Esses dispositivos aliam as vantagens dos comprimidos orodispersíveis no que se refere à cômoda administração e à rapidez de ação do medicamento, acrescentando uma flexibilidade quanto ao ajuste de dose. As fitas orodispersíveis são filmes poliméricos para administração oral contendo uma ou mais camadas. É possível ajustar a dose pelo tamanho da fita, cortando-a de acordo com a necessidade (Figura 3.4). Um dos primeiros dispositivos medicamentosos com essa tecnologia foi lançado no mercado norte-americano em 2003 - o *Chloraseptic relief strips*[®] - fitas de dissolução rápida contendo anestésicos locais para inflamação de garganta. A produção industrial desses dispositivos pode ser feita aproveitando as linhas de montagem de adesivos transdérmicos (24,43,44).

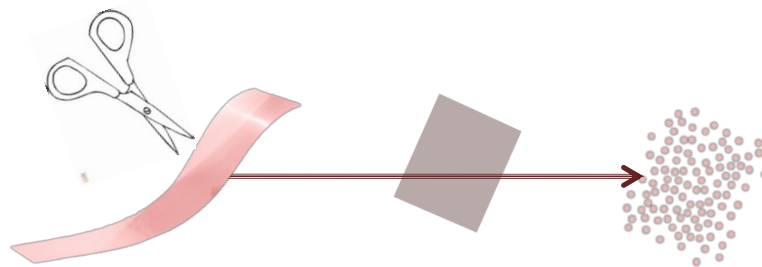


Figura 3.4. Representação de fitas orodispersíveis e sua desintegração bucal. Ilustração de Marcílio S. S. Da Cunha Filho.

3.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os comprimidos orodispersíveis foram introduzidas no mercado há mais de uma década com a promessa de melhorar a biodisponibilidade dos medicamentos e trazer maior adesão terapêutica por sua comodidade na administração. Essa tecnologia foi inserida majoritariamente em medicamentos para tratamento de transtornos mentais, antialérgicos e analgésicos, alcançando grande popularidade no mercado norte-americano e europeu, sobretudo em pacientes com disfagia, idosos e crianças. Atualmente, a simplificação do processo de produção dessa tecnologia e a queda de várias patentes torna o cenário muito propenso à massificação dos orodispersíveis no mercado farmacêutico mundial.

Considerando os benefícios abordados, não é exagero dizer que para alguns pacientes, a tecnologia orodispersível pode significar a diferença entre um tratamento eficaz ou um fracasso terapêutico. Nesse sentido, torna-se imprescindível que os profissionais de saúde, especialmente prescritores, farmacêuticos e enfermeiros, conheçam em detalhes a natureza dos medicamentos orodispersíveis para que possam explorar ao máximo seu potencial em benefício da saúde dos usuários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khanna I. Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges
bAvailable from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627006>
2. Park K. Controlled drug delivery systems: past forward and future back. *J Control Release* [Internet]. 2014 Sep 28;190:3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24794901>
3. F B TA, Ugurlu. Orally Disintegrating Tablets: A Short Review. *J Pharm Drug Dev* [Internet]. 2015 Jun;3(3). Available from: <http://www.annexpublishers.com/full-text/JPDD/3303/Orally-Disintegrating-Tablets-A-Short-Review.php>
4. Gibson M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form [Internet]. *Organic Process Research & Development*. 2005. 1021-1022 p. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/op050157h>
5. British Pharmacopoeia Volume III [Internet]. Formulated Preparations: General Monographs. *British Pharmacopoeia Volume III*; 2008. Available from: <http://www.uspbpep.com/bp2008/data/5765.asp>
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos. 2011.
7. Slavkova M, Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;75:2–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.015>
8. Dowson A, Bundy M, Salt R, Kilminster S. Patient preference for triptan formulations: a prospective study with zolmitriptan. *Headache* [Internet]. 2007 Sep;47(8):1144–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17883519>
9. Roger A, Fortea J, Mora S, Artés M. Ebastine fast-dissolving tablets versus regular tablets: acceptability and preference in patients with allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2008 May;1(3):381–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24422693>
10. Bitter I, Treuer T, Dilbaz N, Oyffe I, Ciorabai EM, Gonzalez SL, et al. Patients'

- preference for olanzapine orodispersible tablet compared with conventional oral tablet in a multinational, randomized, crossover study. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct 26;11(7):894–903. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15622975.2010.505663>
11. Navarro V. Improving medication compliance in patients with depression: Use of orodispersible tablets. *Adv Ther* [Internet]. 2010 Nov;27(11):785–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878372>
 12. Chowdary KPR, Shankar KR, Suchitra B. Recent Research On Orodispersible Tablets - A Review. *Int Res J Pharm Appl Sci* [Internet]. 2014;4(1):64–73. Available from: [http://www.irjpas.com/File_Folder/IRJPAS_4\(1\)64-73.pdf](http://www.irjpas.com/File_Folder/IRJPAS_4(1)64-73.pdf)
 13. Arora P, Sethi VA, Plot T, Knowledge N, P GN-U. Review Article Orodispersible Tablets: A Comprehensive Review. *Int J Res Dev Pharm Life Sci*. 2013;2(2):270–84.
 14. Bangale GS, Shinde G V., Stephen Rathinaraj B. New generation of orodispersible tablets: Recent advances and future projects. *Int J Adv Pharm Sci*. 2011;2(1):17–28.
 15. Stoltenberg, I; Winzeburg, G; Breitreutz J. Solid oral dosage forms for children – formulation, excipients and acceptance issues. *J Appl Ther Res*. 2010;7:141–6.
 16. Sevilla C, Jiménez-Caballero PE, Alfonso V. Orally disintegrating donepezil: are the main caregivers of patients with Alzheimer’s disease more satisfied with this formulation of donepezil than with the traditional one?. *Rev Neurol* [Internet]. 2009;49(9):451–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19859884>
 17. Liew K Bin, Tan YTF, Peh KK. Taste-masked and affordable donepezil hydrochloride orally disintegrating tablet as promising solution for non-compliance in Alzheimer’s disease patients. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2015 Apr;41(4):583–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495273>
 18. Divya P, Nagaraja TS, Yogananda R, Pharmacy SJMC. An Over View on Patented Technologies of Orodispersible Tablets. *Int J drug Discov Herb Res*. 2013;3(1):556–64.
 19. Rameesa CK, Drisya MK. Orodispersible Tablet: A Patient Friendly Dosage Form (a Review). *Bali Med Journal*; Vol 4, No 1 [Internet]. 2015;4(1):17–20.

- Available from: <http://balimedicaljournal.org/index.php/bmj/article/view/101>
20. Ibrahim HK, El-Setouhy D a. Valsartan orodispersible tablets: formulation, in vitro/in vivo characterization. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2010;11(1):189–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2850465&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. Giri TK, Tripathi DK, Majumdar R. Formulation aspects in the development of orodispersible tablets: An overview. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2010;2(SUPPL. 3):38–42.
 22. Goodman E Gilman. Autacóides: Tratamento farmacológico da inflamação. In: Laurence, Brunton; Keith, Parker; Donald, Blumenthal; Iain B, editor. *Manual de Farmacologia Terapêutica*. 2010. p. 401–15.
 23. Goodman E Gilman. Fármacos que agem nas sinapses e nas junções neuroefetoras. In: Laurence, Brunton; Keith, Parker; Donald, Blumentahl; Iain B, editor. *Manual de Farmacologia Terapêutica*. 2010. p. 126–34.
 24. Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharm Investig* [Internet]. 2013;3(2):67–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3757902&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 25. Jeevanandham S, Dhachinamoorthi D, Chandra Sekhar K, Muthukumaran M, Sriram N, Joysaruby J. Formulation and Evaluation of Naproxen Sodium Orodispersible Tablets - A Sublimation Technique. *Asian J Pharm* [Internet]. 2010;4(1):48. Available from: <http://www.asiapharmaceutics.info/text.asp?2010/4/1/48/63985>
 26. Pathan IB, Shingare PR, Kurumkar P. Formulation design and optimization of novel mouth dissolving tablets for venlafaxine hydrochloride using sublimation technique. *J Pharm Res* [Internet]. 2013 Jun;6(6):593–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0974694313002454>
 27. L V PS, B NP, M Tippambone. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Amlodipine Besylate by Using Sublimation Method. *Int J Pharm Bio - Sci*. 2015;1(1):1–13.
 28. Gryczke A, Schminke S, Maniruzzaman M, Beck J, Douroumis D. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen

- granules prepared by hot melt extrusion. *Colloids Surf B Biointerfaces* [Internet]. 2011 Sep 1;86(2):275–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592751>
29. Repka MA, Majumdar S, Kumar Battu S, Srirangam R, Upadhye SB. Applications of hot-melt extrusion for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2008 Dec;5(12):1357–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040397>
 30. Ghareeb MM, Mohammedways TM. Preparation and characterization of orodispersible tablets of Meclizine Hydrochloride by wet granulation method. *African J Pharm Pharmacol*. 2013;7(28):1969–73.
 31. Dixit AS, Kulkarni PK, Reddy SC. Methotrexate fast disintegrating tablet as a dosage form for dysphagia patients. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6(9):217–25.
 32. Muñoz H, Castan H, Clares B, Ruiz MA. Obtaining fast dissolving disintegrating tablets with different doses of melatonin. *Int J Pharm* [Internet]. 2014 Jun 5;467(1–2):84–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24699354>
 33. Katsuno E, Tahara K, Takeuchi Y, Takeuchi H. Orally disintegrating tablets prepared by a co-processed mixture of micronized crospovidone and mannitol using a ball mill to improve compactibility and tablet stability. *Powder Technol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;241:60–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2013.03.008>
 34. Cunha-Filho S, Sá-Barreto LCL. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico.
 35. Cantor SL, Khan MA, Gupta A. Development and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets (ODTs) of clindamycin hydrochloride. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2015;41(7):1156–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25000481>
 36. Teixeira MT, Sá-Barreto LC, Gratieri T, Gelfuso GM, Silva IC, Cunha-Filho MS. Key Technical Aspects Influencing the Accuracy of Tablet Subdivision. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18:1393-1401.
 37. Sharma V, Philip AK, Pathak K. Modified Polysaccharides as Fast Disintegrating Excipients for Orodispersible Tablets of Roxithromycin. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2008 Mar 15;9(1):87–94. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1208/s12249-007-9026-4>

38. Pabari RM, Ramtoola Z. Application of face centred central composite design to optimise compression force and tablet diameter for the formulation of mechanically strong and fast disintegrating orodispersible tablets. *Int J Pharm* [Internet]. 2012 Jul 1;430(1–2):18–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465631>
39. Elwerfalli AM, Ghanchi Z, Rashid F, Alany RG, ElShaer A. New Generation of Orally Disintegrating Tablets for Sustained Drug Release: A Propitious Outlook. *Curr Drug Deliv* [Internet]. 2015;12(6):652–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25760951>
40. Phutane, P; Shidhaye, S; Lotlikar V al. In vitro evaluation of novel sustained release microspheres of glipizide prepared by the emulsion solvent diffusion-evaporation method. *J Young Pharm*. 2010;2:35–41.
41. Swain, S; Behera, UA; Beg S et al. Design and characterization of enteric-coated controlled release mucoadhesive microcapsules of Rabeprazole sodium. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39:548–60.
42. Pepic, D; Nikolic, M; Grujic S et al. Release behaviour of carbamazepine-loaded poly(ϵ -caprolactone)/poly(ethylene oxide) microspheres. *J Microencapsul*. 2013;(30):151–60.
43. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. *J Control Release* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;206:1–19. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365915001534>
44. Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2016 Apr 4; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044380>

CAPÍTULO 4

PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS COM TECNOLOGIA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA: O CASO DOS COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

4.1 INTRODUÇÃO

A partição dos comprimidos antes da ingestão é uma prática diária habitualmente recomendada pelos médicos ou pela própria iniciativa do doente para ajustes de dose ou para facilitar a deglutição (1,2). Embora amplamente divulgada, a segurança desta prática não é um consenso, uma vez que a alta variabilidade da dose e os problemas de estabilidade relacionados à partição dos comprimidos são relatados em vários estudos (3–6).

Quase todos os estudos realizados sobre este assunto foram executados em comprimidos de liberação imediata. Exceto pelos casos em que seja óbvia a impossibilidade de partição do comprimido, como por exemplo em comprimidos que contenham um revestimento gastro-resistente, em que a partição do comprimido compromete claramente a integridade do filme e conseqüentemente o mecanismo de liberação do fármaco, o impacto da quebra das matrizes de liberação modificada de um comprimido é praticamente imprevisível (7). Recentemente, um estudo demonstrou que os comprimidos produzidos a partir de grânulos não apresentam uma distribuição regular destes grânulos na matriz do comprimido, que neste caso extrapola o problema da partição além da simples manutenção do peso (8).

Os comprimidos de desintegração orais (ODTs), também conhecidos como comprimidos orodispersíveis, de dispersão rápida ou de derretimento rápido, é uma classe de comprimidos de liberação modificada que se tornou bastante popular no mercado farmacêutico nos últimos anos. Esses comprimidos são projetados para se desintegrar instantaneamente pela saliva quando colocados na boca, resultando em uma deglutição fácil sem necessidade de ingerir água (9). Uma intervenção rápida de terapia com fármaco pode ser conseguida devido à absorção de fármacos pré-gástricos, melhorando seu perfil farmacocinético (10).

De acordo com pesquisas quantitativas de opinião, pacientes e cuidadores preferem ODTs em comparação com formas regulares ou outras formas de dosagem farmacêutica (11,12). Para pacientes com disfagia, os ODTs já são considerados como a primeira escolha (9). A tecnologia orodispersível mostra grande versatilidade com aplicação em vários grupos farmacológicos com predominância de drogas anti-histamínicas, remédios para transtornos mentais e doenças de refluxo gastroesofágico (13). Pacientes pediátricos e geriátricos são os principais consumidores desses comprimidos, uma vez que eles precisam ajustar a dose de acordo com suas demandas individualizadas (14). Nestes casos, embora não haja estatísticas disponíveis, existe uma clara necessidade de fracionamento desta forma farmacêutica.

Vários processos e excipientes especiais estão envolvidos na fabricação de ODTs para cumprir suas propriedades funcionais que tornam suas matrizes bastante diferentes das encontradas em um comprimido convencional. Algumas das tecnologias mais comuns, como a liofilização ou moldagem, produzem comprimidos com fraca resistência mecânica (9). Além disso, os excipientes altamente solúveis em água necessários para melhorar as propriedades de dissolução rápida são, portanto, higroscópicos, e alguns deles são até mesmo deliquescentes (10). Desta forma, uma vez que está fora de sua embalagem hermética, este tipo de comprimido é extremamente sensível às condições ambientais e a rápida absorção de água pode desencadear reações de hidrólise e trazer consequências prejudiciais para a sua estabilidade em um curto espaço de tempo.

Apesar desses problemas, ainda não há estudos avaliando as consequências da partição de ODTs. Assim, este trabalho foi dedicado a elucidar o impacto da partição de comprimidos ODTs selecionados, produzidos com diferentes tecnologias em suas propriedades estruturais e funcionais. Além disso, a estabilidade desses medicamentos uma vez fora de sua embalagem hermética também foi avaliada por meio de estudos acelerados de estabilidade.

4.2 MATERIAL E MÉTODOS

4.2.1 Material

Foram selecionados dez ODTs com diferentes fármacos, sendo cinco deles adquiridos no mercado brasileiro e os outros cinco no mercado norte americano. Dentre os nove medicamentos disponíveis no mercado brasileiro, foram escolhidos os que apresentavam maiores diferenças entre os excipientes e possíveis tecnologias de fabricação, e os ODTs obtidos no mercado norte americano foram selecionados aleatoriamente.

Mercado norte americano: Alavert® (loratadina 10 mg, lote K00295, Pfizer, EUA), Wal-itin® (loratadina 10 mg, lote 2658140, Walgreen CO., EUA), Unisom® (Difenidramina 25 mg, lotes 15H409/2644265, Sanofi, EUA), Zyrtec® (cetirizina 10 mg, lote 42604475, McNeil Consumer Healthcare, EUA), Cold Remedy® (zinco, lote 29774, Matrix Initiatives Inc., EUA). Mercado brasileiro: Razapina ODT® (mirtazapina 15mg, lote FS7495, Sandoz, Índia), Remeron SolTab® (mirtazapina 15mg, lote 42605134, Shering-Plough, EUA), Vonau Flash® (ondasentrona 4mg, lote L5080493, Biolab, Brasil), Zyprexa Zydis® (olanzapina 5mg, lotes 1548510A/1594762C, Lilly, Inglaterra) e Feldene SL® (piroxicam 20mg, lote 544P68, Pfizer, Inglaterra). Todos os comprimidos avaliados no estudo não possuíam sulco e apresentavam formato redondo. Os detalhes de cada medicamento, incluindo a sua fórmula, estão descritos na Tabela 4.1 a seguir.

Tabela 4.1. Avaliação de fórmulas e tecnologia da fabricação dos comprimidos de desintegração oral estudados.

Produto/ origem	Fármaco	Excipientes	Possível processo de fabricação	Mecanismo de desintegração
<i>Alavert/ EUA</i>	loratadina	<u>ácido cítrico</u> , <u>bicarbonato de sódio</u> , aspartame, <u>dióxido de silício coloidal</u> , xarope de milho, crospovidona , dextrina, óxido férrico, estearato de magnésio, maltodextrina , <u>manitol</u> , celulose microcristalina , amido modificado , aromas.	granulação	efervescência, solubilização e inchamento
<i>Cold Remedy/ EUA</i>	zinco	ácido ascórbico, crospovidona , dextrose, estearato de magnésio, maltodextrina , amido , sucralose, amarelo 6, aromas	granulação	solubilização e inchamento
<i>Feldene SL/ Inglaterra</i>	piroxicam	<u>gelatina</u> , <u>manitol</u> , <u>ácido cítrico</u> , aspartame.	liofilização	solubilização
<i>Razapina ODT/Índia</i>	mirtazapina	<u>manitol</u> , crospovidona , <u>dióxido de silício</u> , aspartame, estearato de cálcio, aromas.	granulação	solubilização
<i>Remeron/ EUA</i>	mirtazapina	<u>ácido cítrico</u> , <u>bicarbonato de sódio</u> , hipromelose , povidona , bolinhas de açúcar , copolímero de aminoalquil metacrilato, aspartame, crospovidona , estearato de magnésio, <u>manitol</u> , celulose microcristalina , aroma.	granulação	efervescência e solubilização
<i>Unisom/ EUA</i>	difenidramina	<u>ácido cítrico</u> , etilcelulose, hidroxipropil celulose , <u>manitol</u> , celulose microcristalina , crospovidona , amido , sucralose, sucrose , vermelho 7, aroma.	granulação	solubilização e inchamento
<i>Vonau/ Brasil</i>	ondasentrona	<u>manitol</u> , celulose microcristalina , crospovidona , estearato de magnésio, aspartame, <u>dióxido de silício coloidal</u> , aroma.	granulação	solubilização
<i>Walitin/ EUA</i>	loratadina	aspartame, <u>croscarmelose sódica</u> , estearato de magnésio, <u>manitol</u> , estearil fumarato de sódios, aromas.	compressão direta	solubilização e inchamento
<i>Zyprexa/ Inglaterra</i>	olanzapina	<u>gelatina</u> , <u>manitol</u> , metilparabenode sódio, propilparabeno de sódio.	liofilização	solubilização
<i>Zyrtec/ EUA</i>	cetirizina	<u>ácido cítrico</u> , <u>bicarbonato de sódio</u> , copolímero de metacrilato de amino, <u>dióxido de silício coloidal</u> , crospovidona , HPC, estearato de magnésio, <u>manitol</u> , celulose microcristalina , glicolato de amido e sódio , sucralose, aromas.	granulação	efervescência, solubilização e inchamento

Legenda: Em negrito os compostos higroscópicos e sublinhados os materiais responsáveis pela desintegração

4.2.2 Tratamento de amostras

Os ODTs foram subdivididos usando um partidor de comprimidos comercial (Inconterm, Brasil), Figura 4.2. Os comprimidos partidos foram envelhecidos em câmara climática (Nova Ética, Brasil) a 30°C e 75% de umidade relativa durante 15 dias. Os testes de caracterização descritos abaixo foram realizados sempre que possível em todos os comprimidos, bem como em comprimidos recém-partidos e comprimidos partidos envelhecidos (15).

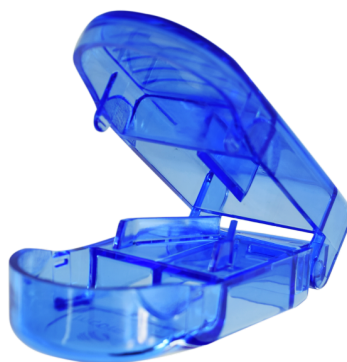


Figura 4.1. Partidor de comprimidos comercial Inconterm, Brasil. Imagem disponível em <http://www.incoterm.com.br/saude/cortador>

4.2.3 Ensaio de caracterização para avaliação das propriedades estruturais

4.2.3.1 *Medições de peso*

Todas as medições foram realizadas utilizando uma balança analítica modelo AUY 220 (Shimadzu, Japão), capacidade de 220g e precisão de 0,1mg, com 10 replicados para cada amostra. A *variação de peso após a partição* foi medida pela diferença entre o peso dos comprimidos partidos e o peso do comprimido inteiro dividido por dois. A *perda de peso* foi calculada como a diferença entre o peso do comprimido inteiro e a soma de suas metades recém-partidas. Por outro lado, a

variação de peso após o envelhecimento foi medida pela diferença de peso entre os comprimidos partidos antes e depois do processo de envelhecimento. Os resultados foram expressos em porcentagem.

4.2.3.2 *Dimensões e análise de imagem*

As dimensões de tamanho foram realizadas usando um paquímetro (Mitutoyo Sul Americana Ltda, Brasil) com dez replicados para cada amostra. A *variação da espessura* e a *variação do diâmetro* foram calculadas pela diferença entre essas medidas nas metades partidas antes e depois do processo de envelhecimento. Os resultados foram expressos em porcentagem.

Além disso, a amostra foi analisada usando um estereomicroscópio Stereo Zoom Microscope XTL (Laborana, China) conectado a uma câmera de vídeo. As imagens foram processadas pelo software Pro Plus versão 4.5.0.29. A *variação da área após a partição* foi medida pela diferença entre a área de comprimidos partidos e a área do comprimido inteiro dividida por dois. A *variação da área após o envelhecimento* foi medida pela diferença entre a área dos comprimidos partidos antes e depois do processo de envelhecimento. Foram analisados dez replicados para cada amostra e os resultados foram expressos em porcentagem.

4.2.3.3 *Teor de umidade*

O teor de umidade de amostras foi realizado usando um titulador de titrino Karl Fischer 787 KF (Metrohm, Suíça). O princípio deste método é a titulação de um reagente convencional Karl Fischer (solução de iodo, dióxido de enxofre e imidazol) em um solvente anidro P.A. em presença de óleo em análise. Os comprimidos foram reduzidos a pó e posteriormente foi pesado entre 60mg a 120mg da amostra, a qual foi inserida no recipiente de titulação do equipamento imediatamente após a pesagem. A agitação foi mantida na velocidade 04. A análise foi conduzida de forma automática pelo equipamento. Ao final da análise, o volume gasto do reagente de

Karl Fischer na titulação infere a quantidade de água contida na amostra, sendo expresso em porcentagem.

Comprimidos partidos antes e depois do processo de envelhecimento foram analisados usando pelo menos dois replicados. A *variação do conteúdo* de umidade foi calculada pela diferença entre as medidas dos comprimidos partidos antes e depois do processo de envelhecimento. Os resultados foram expressos em porcentagem.

4.2.3.4 Porosimetria por intrusão de mercúrio

O ensaio de porosimetria por intrusão de mercúrio foi realizado no equipamento AutoPore IV 9500 V.07 Serial 714, (Micromeritics Instrument Corporation, EUA). A porcentagem total de porosidade (%) e o volume total de intrusão (mL g^{-1}) foram calculados a partir dos dados pressão-volume durante a penetração da amostra pelo mercúrio em ciclos de intrusão e extrusão com tempo de equilíbrio de 200s (18). Comprimidos partidos com resistência mecânica adequada foram analisados antes e após o processo de envelhecimento.

4.2.4 Ensaio de caracterização para avaliação das propriedades funcionais

4.2.4.1 Tempo de umectação

O tempo de umectação foi medido em triplicata, colocando-se as amostras em papel de tecido molhado com corante azul de metileno e registrado o tempo necessário para molhar o topo do comprimido (16,17). Esta determinação foi realizada para comprimidos inteiros, bem como para os comprimidos partidos antes e depois do processo de envelhecimento.

4.2.4.2 *Tempo de desintegração*

O tempo de desintegração das amostras foi medido usando desintegrador 301-6 (Nova Ética, Brasil), o qual possui um banho termostaticado, um dispositivo para imersões intermitentes e contínuas e um cesto composto de suporte para seis tubos transparentes e vazado, onde são inseridos os comprimidos. Posteriormente os cestos são inseridos em meio líquido, água destilada a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, até completa desintegração dos comprimidos. O tempo para a completa desintegração da amostra foi medido para comprimidos inteiros, bem como para os comprimidos partidos antes e depois do processo de envelhecimento.

4.2.5 **Análise estatística**

A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS® versão 20.0 e versão Prism 5.0. A caracterização dos dados do comprimido foi expressa como a média \pm erro padrão da média, e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As variáveis quantitativas foram testadas para distribuição normal com o teste de Shapiro-Wilk. As diferenças possíveis entre os grupos foram investigadas através da realização de um teste de ANOVA ou Kruskal-Wallis, seguido dos testes de comparação de Tukey ou Dunn. Quando dois grupos foram comparados, utilizamos o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora nenhum dos ODTs estudados apresentem sulco funcional e não haja qualquer recomendação para a partição de comprimidos pelo fabricante, a prática clínica sugere que estes comprimidos podem ser fracionados para ajustes de dose, com base na necessidade de individualizar a terapia, especialmente necessária para crianças e idosos. Além disso, na maioria dos produtos farmacêuticos estudados,

não há proibição expressa pelo fabricante, uma vez que não há liberação de controle de fármacos associada a um revestimento, o que, na compreensão de numerosos prescritores, é informação suficiente para viabilizar a prática (19). As particularidades dos ODTs considerando a sua fabricação e formulação torna evidente a necessidade de estudar os aspectos estruturais e funcionais desses comprimidos após a partição.

A primeira parte deste estudo avaliou o impacto da partição de ODTs logo após esse procedimento. Posteriormente, os comprimidos partidos foram sujeitos a envelhecimento acelerado sob condições controladas de umidade e temperatura e suas características estruturais e funcionais foram avaliadas.

4.3.1 Comportamento de comprimidos de desintegração oral logo após a partição

Os resultados do peso e das dimensões dos ODTs antes e depois da partição são mostrados na Figura 4.2. A variação do peso é uma das variáveis mais importantes uma vez que está diretamente relacionada à dose. Um estudo recente do nosso grupo com 15 comprimidos convencionais encontrou uma variação média de peso de 9,9% (6). Outro trabalho publicado anteriormente relatou uma variação média de peso de cerca de 7% (20). No caso dos ODTs estudados, foram encontrados valores médios de variação de peso após a partição de $14,3 \pm 7,9\%$, com alguns medicamentos mostrando variações superiores a 20%, como no caso de Alavert e Vonau (21,5% e 28,4%, respectivamente) .

A literatura científica tem mostrado que a perda de peso relacionada à fragmentação e desintegração de comprimidos convencionais causada pela sua partição varia de 0,2 a 3,8% (2,6,21–24). Mais uma vez, o valor médio de perda de peso para ODTs foi maior do que os encontrados para comprimidos convencionais, com uma perda média de peso de $4,6\% \pm 3,0$. Novamente, o medicamento Alavert obteve o pior resultado mostrando uma marca impressionante de 10,6% nesse parâmetro.

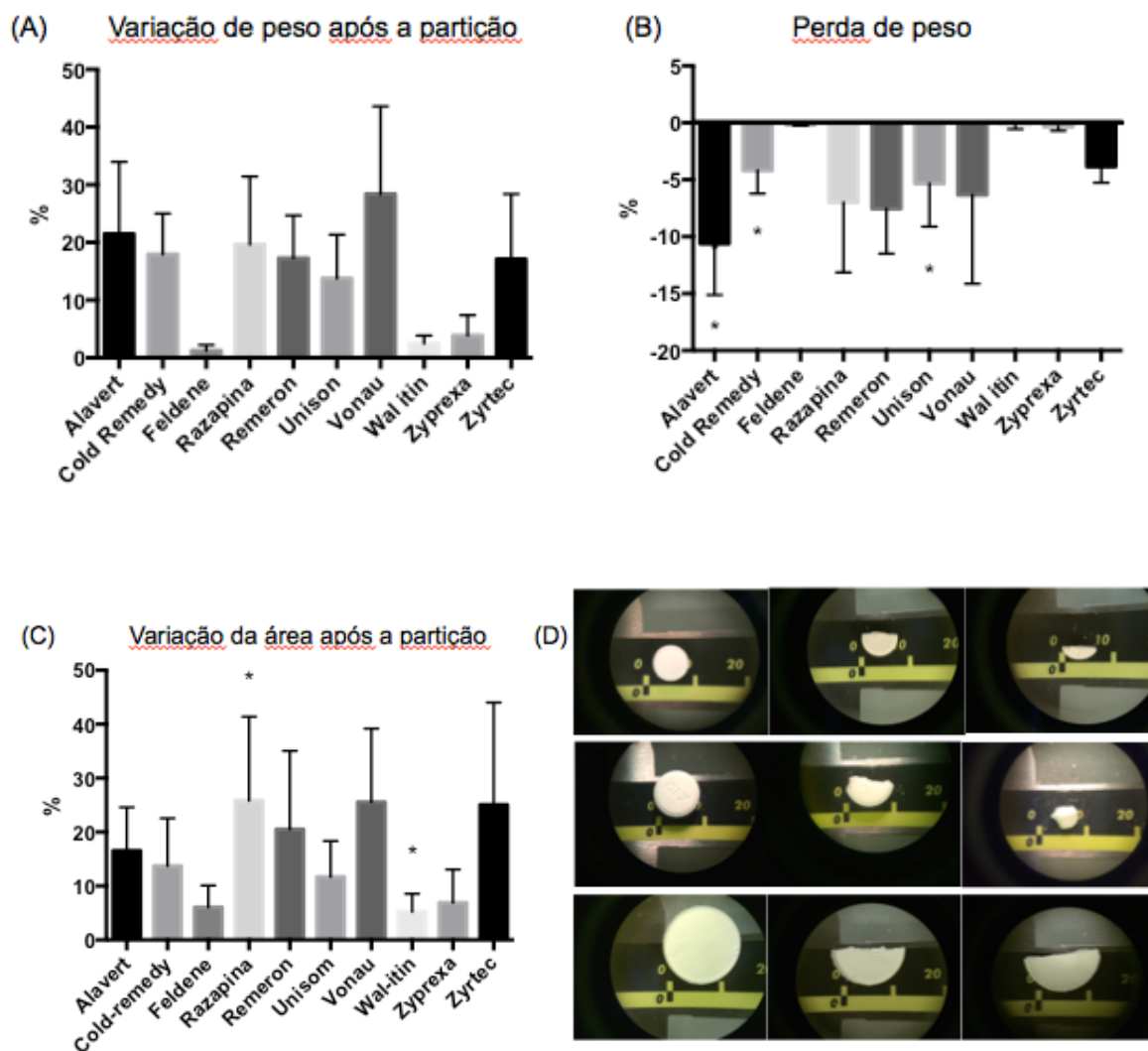


Figura 4.2. (A) Variação de peso (em módulo); (B) Perda de peso e (C) Variação da área superficial (em módulo) após a partição expressas em porcentagem média. As barras verticais representam os valores de erro padrão e os asteriscos indicam uma diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$). (D) Imagens comparativas dos comprimidos logo após a partição, mostrando as diferenças nos tamanhos das respectivas frações dos comprimidos de Vonau, Zyrtec e Feldene.

Estes resultados mostraram que a maioria dos ODTs avaliados tem uma estrutura física que não suporta o processo de fratura. Especificamente, os ODTs obtidos por um processo de granulação (7 de 10, Tabela 4.1) mostraram desempenho de partição particularmente fraco, com alta perda de peso, variação da área superficial e variação de peso após a partição.

A análise de imagem foi usada nesse estudo para avaliar o processo de partição revelando uma correlação entre o peso e as variações da área de superfície. Para os comprimidos convencionais, a variação da área superficial média foi de 15,2% (6). Os ODTs estudados exibiram um valor semelhante de $15,7\% \pm 10,0$, destacando a alta variação da área superficial encontrada para Razapina, Vonau e Zyrtec com valores de $25,8 \pm 15,6\%$, $25,5 \pm 13,6\%$ e $25,1 \pm 19,0\%$, respectivamente (Figura 4.2).

Em contrapartida, os dois produtos orodispersíveis produzidos por liofilização (Feldene SL e Zyprexa), que são claramente frágeis e geralmente embalados em blisters que apresentam mecanismos de descascar (*peel-off*), mostraram um comportamento extremamente consistente para a partição, podendo ser fracionado sem variação de peso ou destruição apreciável. Resultado semelhante ocorreu com o comprimido de Wal-itin que, com base no aspecto microscópico e na composição da fórmula (Tabela 4.1), é fabricado por compressão direta. Os comprimidos liofilizados têm uma estrutura muito porosa e quebradiça e sua baixa resistência mecânica pode explicar o comportamento de partição superior. Por outro lado, a compressão direta dá origem a uma estrutura interna mais uniforme e contínua e, conseqüentemente, permite uma distribuição de força mais uniforme durante a partição. Estudo recente elaborou comprimidos de mesma composição usando diferentes métodos e mostrou que a compressão direta favorece o processo de partição (25).

4.3.2 Avaliação estrutural dos comprimidos partidos envelhecidos

Outro fator a ser considerado no caso de produtos orodispersíveis é seu custo elevado, o que leva os pacientes a guardar o comprimido partido para um próximo uso, especialmente no caso de vários produtos de uso ocasional incluídos neste estudo, como aqueles que contêm fármacos antialérgicos (loratadina, cetirizina e difenidramina) ou antieméticos (ondansetrona), utilizado apenas em situações de crise aguda. Casos como estes levantam não apenas a questão da adequação dos ODTs para um processo de partição para uso imediato, mas também levantam suspeitas sobre a estabilidade das metades do comprimido removidas do pacote

hermético original e que serão consumidas dias ou semanas depois. A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (26).

Para simular essas situações, promovemos um envelhecimento forçado de ODTs partidos usando um protocolo de estabilidade acelerada aplicado à zona climática IV (15), os estudos de estabilidade acelerada são projetados para acelerar a degradação química ou mudanças físicas de um produto farmacêutico pelo uso de condições de estocagem forçadas. Os dados assim obtidos podem ser usados para avaliar efeitos químicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo, como podem ocorrer quando os comprimidos são partidos e retirados de sua embalagem (26).

Os comprimidos divididos foram avaliados em relação à sua aparência, morfologia, dimensões, peso, teor de umidade e microestrutura (Figuras 4.3 e 4.4 e Tabelas 4.3 e 4.4). Algumas amostras amoleceram após o envelhecimento, impedindo a execução de várias medidas. Como esperado, as variações na formulação e tecnologia de produção envolvidas em cada um dos ODT selecionados (Tabela 4.1) levaram a resultados de caracterização bastante diferentes. Sendo assim, o comportamento dos comprimidos será discutido individualmente a seguir.

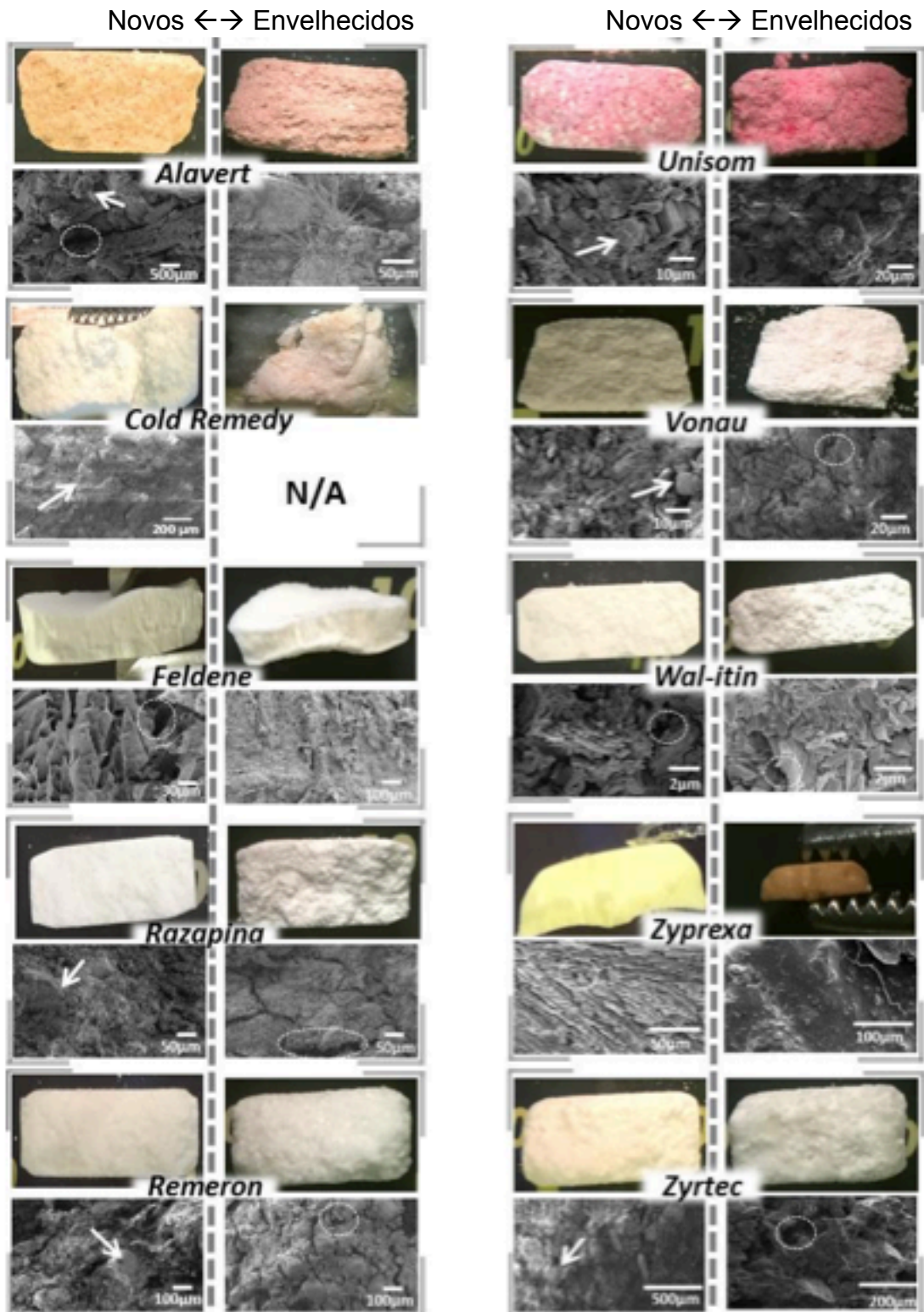


Figura 4.3. Microscopia óptica e micrografia SEM dos produtos farmacêuticos estudados antes e depois do envelhecimento. As setas indicam a presença de grânulos e os círculos pontilhados mostram a presença de poros.

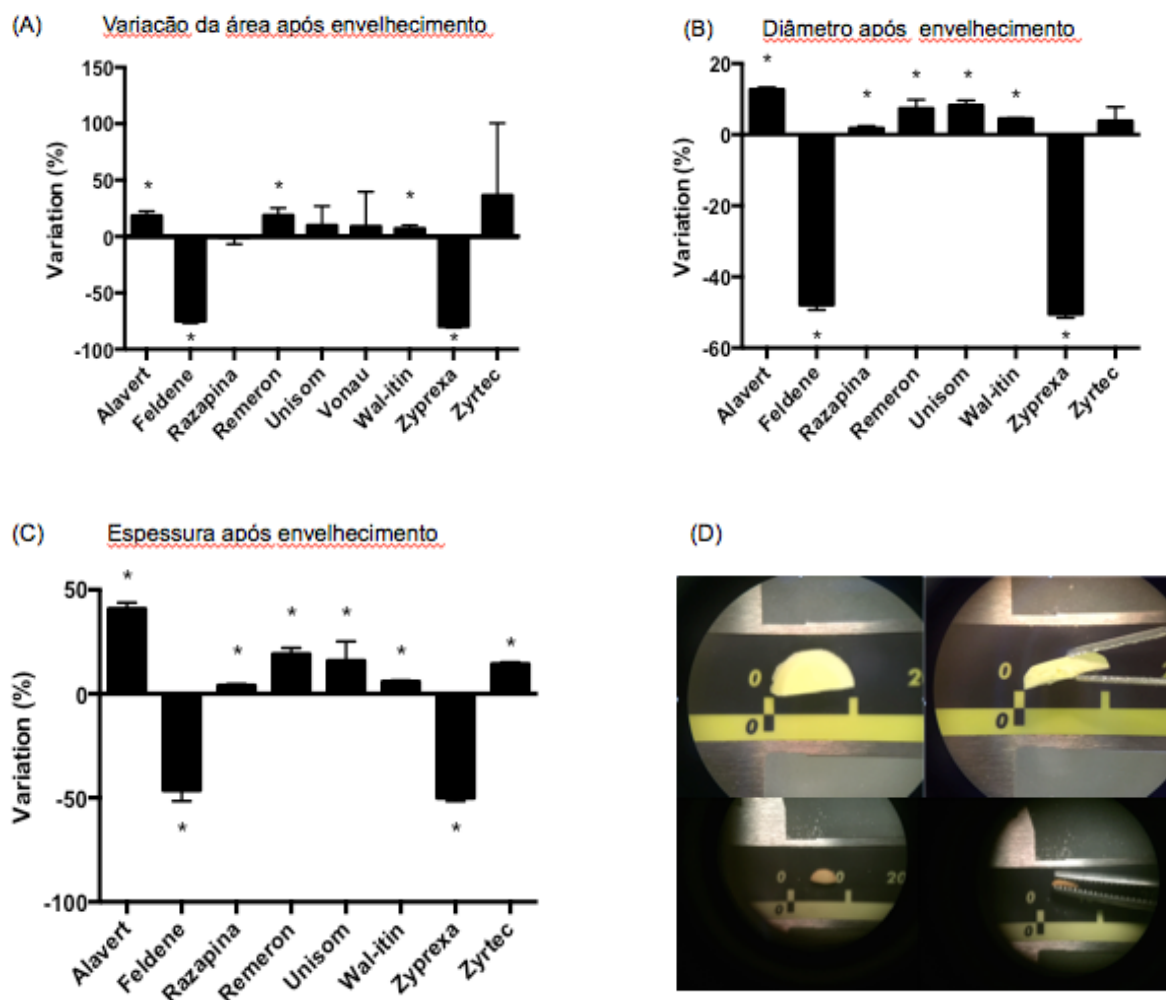


Figura 4.4. (A) Variação da área; (B) Variação do diâmetro e (C) Variação da espessura após o envelhecimento dos comprimidos expressos em porcentagem média. As barras representam os valores de erro padrão e os asteriscos indicam uma diferença significativa em cada produto antes e após o processo de envelhecimento ($p < 0,05$). (D) Imagens comparativas de comprimidos de Zyprexa, antes e após o envelhecimento.

No caso do Alavert, o envelhecimento acelerado promoveu uma laminação clara de sua matriz (Figura 4.3), corroborada por aumentos substanciais em suas dimensões (variando de 20 a 40%, Figura 4.4). O peso e o teor de umidade não foram alterados (Tabela 4.2). O teste de porosidade não foi realizado devido à amostra envelhecida apresentar baixa resistência mecânica. O escurecimento do

comprimido envelhecido (Figura 4.3) completa o cenário de importantes modificações estruturais verificadas para o Alavert após envelhecimento de suas frações.

Mudanças semelhantes foram observadas para Wal-itin, embora menos pronunciadas. No caso deste comprimido, verificaram-se aumentos de cerca de 5% (Figura 4.4) nas medidas de área, espessura e diâmetro, correlacionados com um aumento na porosidade da amostra (de 31% a 42%, Tabela 4.3). Embora, neste caso, não tenham sido identificadas alterações no peso da amostra ou na absorção de água após o envelhecimento (Tabela 4.2), o aumento da porosidade e as dimensões indicaram que o mecanismo de inchamento do desintegrante croscarmelose sódica pode ter sido desencadeado.

O comportamento exatamente oposto a estes comprimidos foi observado com os dois únicos comprimidos produzidos por liofilização, Feldene e Zyprexa. Em ambos os casos, houve uma redução acentuada nas dimensões do comprimido de até 80% (Figura 4.4). A estrutura altamente porosa e laminar destes comprimidos parece dar origem a uma matriz compacta e colapsada após o envelhecimento (Figura 4.3). A dificuldade em lidar com a amostra não permitiu a avaliação da estrutura microporosa e do teor de umidade da Zyprexa. No entanto, a porosidade de Feldene mostrou uma alta redução na porosidade e no volume total dos poros (Tabela 4.3). As imagens de microscopia sugerem um efeito semelhante com Zyprexa, que adicionalmente mostrou uma alteração de cor indicando uma possível reação química de degradação (Figura 4.3).

Tabela 4.2. Variação do peso e variação da umidade após o envelhecimento expresso em porcentagem como a média, juntamente com valores de erro padrão. Os asteriscos indicam uma diferença significativa em cada produto de medicamento anterior e após o processo de envelhecimento ($p < 0,05$). N/A = não avaliado.

	Variação de peso (%)	Variação de umidade (%)
<i>Alavert</i>	+ 1,4 ± 0,4	-1,1 ± 0,7
<i>Cold-</i>	+ 28,0 ± 12,4*	+ 1,5 ± 0,6*
<i>Feldene</i>	+ 3,7 ± 0,1*	+1,0 ± 0,4
<i>Razapin</i>	+ 0,6 ± 0,4	0,0 ± 0,2
<i>Remero</i>	+ 2,4 ± 1,0*	+ 2,7 ± 0,3*
<i>Unisso</i>	+ 6,7 ± 0,3*	+ 2,0 ± 0,4*
<i>Vonau</i>	+ 4,1 ± 0,8*	+ 3,0 ± 0,4*
<i>Wal-itin</i>	+ 0,5 ± 0,3	+ 0,8 ± 0,6
<i>Zyprexa</i>	+ 44,4 ± 19,2*	N/A
<i>Zyrtec</i>	- 1,5 ± 2,3	+ 1,8 ± 0,6

Tabela 4.3. Volume de intrusão total e porosidade de comprimidos novos e envelhecidos.

		Volume total de intrusão (mL g⁻¹)	Porosidade (%)
<i>Feldene</i>	novo	6,68	93,1
	envelhecido	0,46	49,4
<i>Razapina</i>	novo	0,31	36,7
	envelhecido	0,36	40,2
<i>Remeron</i>	novo	0,18	23,6
	envelhecido	0,45	40,2
<i>Wal-itin</i>	novo	0,26	31,0
	envelhecido	0,38	42,5
<i>Zyrtec</i>	novo	0,27	34,1
	envelhecido	0,45	40,7

O aumento de peso em comprimidos partidos está relacionado à absorção de água durante o processo de envelhecimento da amostra mantida sob condições controladas de alta umidade (75%) (26). O alto teor de umidade dos comprimidos divididos envelhecidos Cold-Remedy é claramente observado por microscopia óptica (Figura 4.3). A absorção de água nesta amostra é tão intensa que promove a sua dissolução parcial (comportamento deliquescente) e impediu a realização de

análises posteriores. O Cold-Remedy contém em sua formulação vários componentes higroscópicos (Tabela 4.1). Além disso, o comprimido dividido envelhecido apresentou uma mudança de cor sugerindo uma instabilidade química (Figura 4.3).

Da mesma forma, outros três comprimidos apresentaram absorção significativa de água e consequente aumento de peso: Remeron, Unisom e Vonau (Tabela 4.2). Unisom e Vonau mostraram uma aparência úmida sem mudanças perceptivas na forma (Figura 4.4), embora o amolecimento da amostra foi mais pronunciado no caso de Vonau, inviabilizando o ensaio de porosimetria e algumas determinações de dimensões. Diferentemente, Remeron mostrou um inchamento da sua estrutura (Figura 4.3), corroborado por dados de porosimetria, que apresentaram aumento de porosidade de quase 100% (de 23% a 40%, Tabela 4.4). Provavelmente, a umectação do Remeron promoveu um inchamento prematuro do superdesintegrante crospovidona. Deve notar-se que, nas três amostras mencionadas acima, há uma grande quantidade de substâncias higroscópicas na sua composição (Tabela 4.1), especialmente no caso do Remeron, que possui seis excipientes higroscópicos, além dos compostos efervescentes, e do Unisom que possui um total de sete excipientes higroscópicos na sua composição.

Finalmente, dois dos comprimidos estudados praticamente não apresentaram mudanças estruturais com o envelhecimento sob condições forçadas: Razapina e Zyrtec. Não houve mudanças significativas na sua estrutura microporosa (Tabela 4.3), nem houve alterações no seu peso e teor de umidade (Tabela 4.2). As modificações em suas dimensões foram muito pequenas (Figura 4.4) e nenhuma alteração relevante nas imagens de microscopia foi observada (Figura 4.3).

4.3.3 Avaliação funcional de comprimidos partidos envelhecidos

Embora a avaliação estrutural já deixe clara a perda de qualidade de vários comprimidos divididos após o envelhecimento, é importante avaliar conjuntamente o impacto do armazenamento em condições aceleradas sobre o comportamento funcional desses comprimidos, especificamente em relação ao sua rápida hidratação e desintegração, características que distinguem um ODT.

Dos dez comprimidos estudados, seis mostraram danos nas características funcionais após o envelhecimento, apresentando tempos de desintegração e/ou umectação que não atendiam aos requisitos de um ODT. No caso de Cold-Remedy, os ensaios de tempo de desintegração e umectação não foram avaliados devido à alta absorção de água que solubilizou a amostra, como mostrado em microfotografias da Figura 4.5.

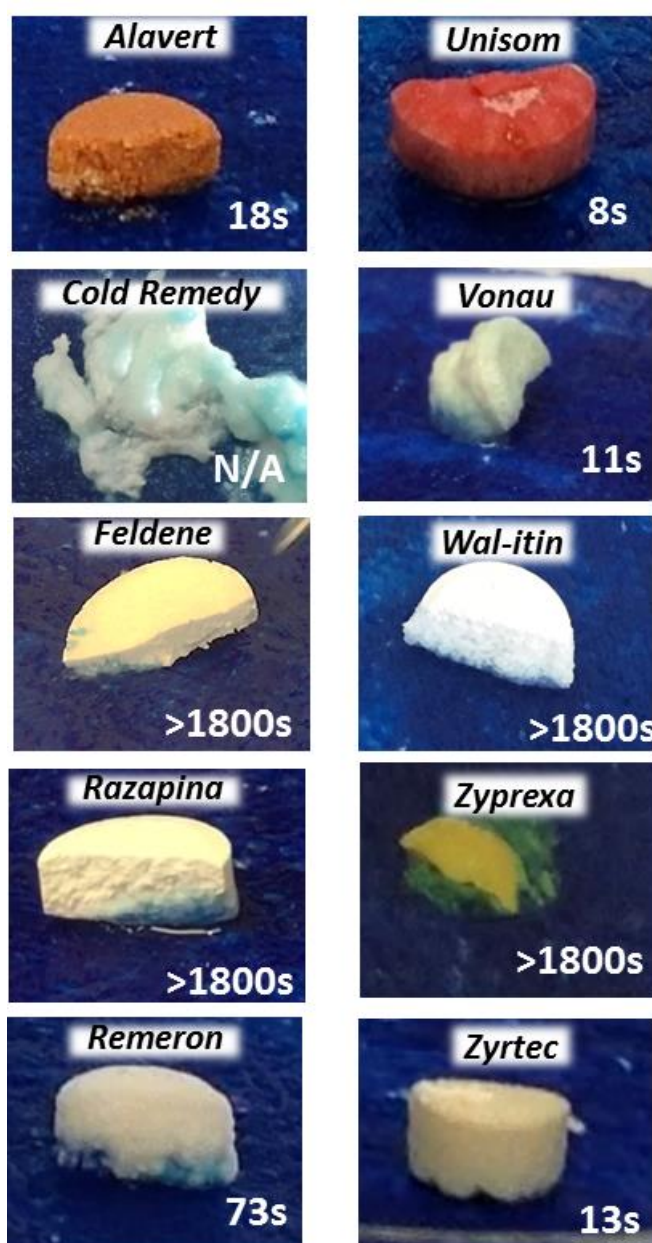


Figura 4.5. Micrografias de microscopia óptica de comprimidos envelhecidos divididos no final do teste de tempo de umectação.

Quanto ao tempo necessário para que os comprimidos desintegram completamente (tempo de desintegração), apenas Alavert, Unisom e Vonau preservaram sua capacidade inicial de se desfazer instantaneamente (Tabela 4.4).

Tabela 4.4. Tempo de desintegração e tempo de umectação de comprimidos frescos e envelhecidos, expresso em porcentagem como a média, juntamente com valores de erro padrão. Os asteriscos indicam uma diferença significativa em cada fração de comprimidos frescos e após o processo de envelhecimento ($p < 0,05$). Em negrito, os resultados que não atendem às especificações aceitas para comprimidos de desintegração oral. N/A = não avaliado. A perda de funcionalidade foi considerada quando houve a perda de capacidade de desintegração e/ou de umectação.

		Tempo de desintegração (s)	Tempo de umectação (s)	Perda de funcionalidade
<i>Alavert</i>	recém-partido	6,3 ± 0,7	25,0 ± 4,0	Não
	envelhecido	14,0 ± 1,5*	18,0 ± 1,7*	
<i>Cold-Remedy</i>	recém-partido	249,0 ± 0,9	25,0 ± 4,0	Sim
	envelhecido	N/A	N/A	
<i>Feldene</i>	recém-partido	3,7 ± 0,3	1,3 ± 0,3	Sim
	envelhecido	392,7 ± 57,2*	>1.800,0*	
<i>Razapina</i>	recém-partido	26,0 ± 25,0	30,6 ± 1,8	Sim
	envelhecido	552,3 ± 196,5*	>1.800,0*	
<i>Remeron</i>	recém-partido	10,3 ± 0,7	45,7 ± 2,3	Sim
	envelhecido	150,7 ± 55,5*	72,7 ± 15,9	
<i>Unisom</i>	recém-partido	12,0 ± 1,0	23,0 ± 1,2	Não
	envelhecido	4,0 ± 1,2*	8,3 ± 0,9*	
<i>Vonau</i>	recém-partido	11,7 ± 0,3	4,3 ± 0,1	Não
	envelhecido	5,3 ± 0,9*	11,3 ± 3,3	
<i>Wal-itin</i>	recém-partido	19,0 ± 0,6	25,0 ± 0,6	Sim
	envelhecido	95,0 ± 17,8*	>1.800,0*	
<i>Zyprexa</i>	recém-partido	1,7 ± 0,3	97,3 ± 3,7	Sim
	envelhecido	268,3 ± 19,2*	>1.800,0*	
<i>Zyrtec</i>	recém-partido	9,7 ± 0,3	53,3 ± 2,9	Sim
	envelhecido	242,7 ± 78,7*	12,7 ± 3,7*	

Aumentos significativos nos tempos de desintegração na ordem de 5 e 15 vezes foram identificados para Wal-itin (1,6min) e Remeron (2,5min),

respectivamente. Resultados ainda piores foram obtidos com os comprimidos de Zyrtec, Zyprexa, Feldene e Razapina, que apresentaram tempos de desintegração de 4min, 4.5min, 7min e 9min, respectivamente. Em todos esses casos, a recomendação de farmacopeia dos EUA para o tempo de desintegração de ODTs dentro dos 30 segundos não foi atendida (27).

A medição do tempo de umectação que avalia a capacidade de absorção de água dos comprimidos por capilar mostrou um resultado semelhante encontrado no teste de tempo de desintegração (Tabela 4.4).

No caso de Feldene, Razapina, Wal-itin e Zyprexa, os comprimidos perderam completamente a capacidade de se molhar, mesmo após 30min em contato com a solução de corante aquosa. A água só atinge as primeiras porções desses comprimidos sem ser completamente absorvida como esperado (Figura 4.5).

Embora Zyrtec tenha mostrado dificuldades em desintegrar-se, a capacidade de molhabilidade foi preservada (Figura 4.5, Tabela 4.4). Da mesma forma, Remeron, mesmo com um atraso de aproximadamente 60% em seu tempo de umectação, manteve essa propriedade dentro de limites aceitáveis (Figura 4.5, Tabela 4.4). Em ambos os casos, a presença de agentes efervescentes na sua matriz contribuiu possivelmente para facilitar a umectação destes comprimidos (Tabela 4.1).

Finalmente, Alavert, Unisom e Vonau, embora tenham experimentado mudanças substanciais nas suas características estruturais com o envelhecimento, incluindo o amolecimento da matriz, puderam preservar sua capacidade de desintegração e umectação. Observa-se na Figura 4.5 que a água ascende pelo comprimido molhando rapidamente toda a sua matriz. A associação de agentes desintegrantes com diferentes mecanismos de ação, como Alavert (efervescência, solubilização e inchaço) e Unisom (solubilização e inchaço) e, possivelmente, o uso de alto teor de manitol como agente solubilizante, no caso do Vonau, deve ser responsável por esse resultado (Tabela 4.1).

4.4 CONCLUSÃO

A avaliação da partição de ODTs sugere que o método de produção desempenha um papel importante no sucesso do procedimento. Mais especificamente, os comprimidos obtidos a partir de grânulos apresentaram desempenho de partição ruim, com variação de peso e perda de peso em níveis muito mais elevados do que os comprimidos convencionais. Por outro lado, os comprimidos obtidos por liofilização ou por compressão direta mostraram níveis aceitáveis desses parâmetros após a partição, uma vez que possuem uma estrutura de matriz mais regular que aceita melhor o processo (Feldene, Wal-itin e Zyprexa). Nestes casos, a partição poderia ser recomendada para o uso imediato do comprimido dividido.

O envelhecimento acelerado das amostras revelou danos estruturais e/ou funcionais em todas as amostras, do amolecimento de sua matriz, absorção de água e escurecimento, incluindo a perda de suas capacidades de desintegração e umectação, o que sugere a inadequação da partição de ODTs para uso posterior.

Os resultados expostos neste estudo mostram o primeiro cenário de partição de ODTs que pode ser útil para a decisão clínica sobre a partição desses medicamentos, bem como pode ser utilizado pelos laboratórios farmacêuticos no processo de produção e desenvolvimento de medicamentos e ainda pode servir como embasamento para as agências reguladoras formularem novas normas e especificações acerca da partição de comprimidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodenhuis N, De Smet P a GM, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21(2–3):305–8.
2. Elliott I, Mayxay M, Yeuchaixong S, Lee SJ, Newton PN. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Trop Med Int Health.* 2014;19(7):754–60.
3. Volpe DA, Gupta A, Ciavarella AB, Faustino PJ, Sayeed VA, Khan MA. Comparison of the stability of split and intact gabapentin tablets. *Int J Pharm.* 2008;350(1–2):65–9.
4. 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. *Am Assoc Pharm Sci [Internet].* 2010;11(3):1359–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740332><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2974142>
5. Van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.031>
6. Teixeira MT, Sá-Barreto LC, Gratieri T, Gelfuso GM, Silva IC, Cunha-Filho MS. Key Technical Aspects Influencing the Accuracy of Tablet Subdivision. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18:1393-1401.
7. TK M. Effect of tablet integrity on the dissolution rate of sustained-release preparations. *J Clin Pharm Ther.* 1996;21(6):155–7.
8. Wilczyński S, Koprowski R, Duda P, Banyś A, Błońska-Fajfrowska B. Microtomographic studies of subdivision of modified-release tablets. *Int J Pharm.* 2016;511(2):899–912.
9. Slavkova M, Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci [Internet].* Elsevier B.V.; 2015;75:2–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.015>
10. Parkash V, Deepika, Hemlata, Maan S, Yadav S, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *J Adv Pharm Technol Res.*

- 2011;2(4):223.
11. Blanco MA, Prieto M, Mearin F, Plazas MJ, Armengol S, Heras J, et al. Evaluation of preferences in patients with gastroesophageal reflux disease and dysphagia concerning treatment with lansoprazole orally disintegrating tablets. *Gastroenterol y Hepatol* [Internet]. 2009 Oct;32(8):542–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595483>
 12. Sevilla C, Jiménez-Caballero PE, Alfonso V. Orally disintegrating donepezil: are the main caregivers of patients with Alzheimer's disease more satisfied with this formulation of donepezil than with the traditional one?. *Rev Neurol* [Internet]. 2009;49(9):451–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19859884>
 13. Ibrahim HK, El-Setouhy D a. Valsartan orodispersible tablets: formulation, in vitro/in vivo characterization. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2010;11(1):189–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2850465&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. Stoltenberg, I; Winzeburg, G; Breitreutz J. Solid oral dosage forms for children – formulation, excipients and acceptance issues. *J Appl Ther Res*. 2010;7:141–6.
 15. World Health Organization. WHO Technical Report Series. 2009.
 16. S.H. Wu, D.G. Krieger, J.H. Park, K.M. Holman, G.A. Bish, D.S. Ramlose C. An alternative to the USP disintegration test for orally disintegrating tablets. *Pharm Technol*. 2008;32(8).
 17. Hooper P, Lasher J, Alexander KS, Baki G. A new modified wetting test and an alternative disintegration test for orally disintegrating tablets. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;120:391–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2015.12.046>
 18. Sa-Barreto LC, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Martinez-Pacheco R, Gomez-Amoza JL. SEM-image textural features and drug release behavior of Eudragit-based matrix pellets. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;1–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224717300916>
 19. Teixeira, MT; Sá-Barreto LCL; Silva DLM; Cunha-Filho M. Panorama dos aspectos regulatorios que norteiam a partição de comprimidos. *Rev Panam*

- Salud Publica. 2016;39:371–7.
20. Food and Drug Administration. Understanding Generic Drugs. 2014.
 21. McDevitt JT, Gurst a H C. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998;18(1):193–7.
 22. Gupta A, Hunt RL, Khan MA. Influence of tablet characteristics on weight variability and weight loss in split tablets. *Am J Heal Pharm*. 2008;65(24):2326–8.
 23. Hill S, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half-Tablets of 6 Commonly Split Medications. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2009;15(3):253–61. Available from: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2009.15.3.253>
 24. Helmy SA. Tablet Splitting: Is It Worthwhile? Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half Tablets of 16 Commonly Used Medications in the Outpatient Setting. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(1):76–86.
 25. Kulinowski P, Woyna-Orlewicz K, Obrat J, Rappen GM, Haznar-Garbacz D, Węglarz WP, et al. Multimodal approach to characterization of hydrophilic matrices manufactured by wet and dry granulation or direct compression methods. *Int J Pharm*. 2016;499(1–2):263–70.
 26. ANVISA. Guia para realização de estudos de estabilidade. [Internet]. 2017. Available from: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B7760-1-0%5D.PDF>
 27. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2008.