

O fraccionamento de comprimidos no ajuste posológico de fármacos: exemplo do diazepam

Tablet-breaking to achieve dose flexibility: the diazepam example

M. Luísa Vilela¹, Joana Lobo Antunes^{1*}, Catarina Pecorelli^{1,2}

¹ ERISA – Escola Superior de Saúde Ribeiro Sanches, Poço do Bispo, Rua Fernando Palha, 69, 1900-693 Lisboa.

² Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona, Campo Grande 376 1749-024 Lisboa.

joana.loboantunes@erisa.pt

Resumo

A prática de fraccionamento de comprimidos é realizada pela população em geral, como forma de ajuste posológico, para facilitar a deglutição ou reduzir os custos. No caso do diazepam esta questão revela enorme importância, uma vez que existe frequentemente a necessidade de ajuste da sua dosagem, devendo ser determinada individualmente e de acordo com o tipo de tratamento. O principal objectivo do presente trabalho foi avaliar o impacto do fraccionamento de diferentes formulações de comprimidos de diazepam disponíveis no mercado na uniformidade de teor das duas fracções obtidas. Após fraccionamento dos comprimidos, foi avaliada a massa e o teor em substância activa nas duas fracções obtidas. Foram adicionalmente determinados alguns parâmetros físicos dos comprimidos de diazepam (friabilidade, dureza, diâmetro e tempo de desagregação). Os resultados demonstraram uma elevada variação do teor de diazepam nas fracções dos diferentes medicamentos analisados, o que revela que o processo de fraccionamento de comprimidos não representa uma forma eficaz de se obterem as doses pretendidas. O medicamento Metamidol® foi o que apresentou maior variação, o que pode ser parcialmente explicado pelo maior valor de dureza deste comprimidos.

Palavras chave: Diazepam, fraccionamento de comprimidos, uniformidade das fracções.

Abstract

The practice of tablet-breaking is frequently performed to provide dose flexibility, ease of swallowing and to reduce costs of medication. In the case of diazepam, this subject is very important, since this drug often requires dose adjustment, being the dose individually determined and in agreement with treatment type. The main objective of the present work was to evaluate the impact of halving different diazepam tablets available commercially in content uniformity of the two obtained fragments. After tablet halving, weight and drug content were evaluated in the two obtained split tablets fragments. In addition, several physical parameters of diazepam tablets were evaluated (friability, hardness, diameter and disintegration time). The results demonstrated a high variation of diazepam content in the split tablets fragments of the different tested formulations, revealing that the process of tablet halving does not represent an effective method to obtain the required doses. Metamidol® product presented the highest variation, which could be partially explained by the higher hardness of these tablets.

Keywords: Diazepam, tablet-breaking, split tablets uniformity.

Recebido em 31/10/2008

Aceite em 16/11/2009

Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2009; (6) 2: 266-280

Versão electrónica: <http://revistas.ulusofona.pt/index.php/revistasasude>

Introdução

Actualmente, a maioria dos fármacos encontra-se disponível nas mais variadas fórmulas e formas farmacêuticas, apesar de não ser comercializada em todas as dosagens necessárias para responder aos diferentes regimes posológicos. Tal facto pode exigir o fraccionamento de comprimidos como forma de ajuste posológico, especialmente em Pediatria e Geriatria. Para além de assegurar uma relativa flexibilidade da dose, o fraccionamento de comprimidos apresenta igualmente utilidade como forma de facilitar a deglutição ou de reduzir os custos directos da terapêutica, com manutenção da dose diária do(s) respectivo(s) fármaco(s), recorrendo à fragmentação de produtos com dosagem superior.^[1,2,3] Quando as diferentes dosagens do mesmo medicamento apresentam um preço muito semelhante, o fraccionamento de comprimidos pode resultar numa redução dos custos da terapêutica até 50%.^[4]

De facto, o fraccionamento de comprimidos é uma prática muito frequente em ambulatório, quer por questões clínicas, quer por questões económicas. Num estudo efectuado sobre a frequência do fraccionamento em ambulatório na Alemanha, verificou-se que 24,1% de todos os comprimidos analisados (762 de 3158) exigiam fraccionamento.^[5] Num outro estudo, realizado em 5 farmácias comunitárias da Holanda, com análise de 275 prescrições, verificou-se que cerca de 31% dos comprimidos dispensados foram fragmentados pelos pacientes, principalmente pelo facto da dose prescrita assim o exigir. Neste estudo, observou-se igualmente que a fragmentação pode ocorrer por iniciativa do próprio paciente, quer por questões de facilidade de deglutição, quer por redução deliberada da dose prescrita.^[6]

Contudo, os pacientes são frequentemente confrontados com comprimidos que se fragmentam de forma desigual, o que pode conduzir a erros na dose administrada e variações significativas na eficácia e segurança da medicação em causa. Por outro lado, a dificuldade na fragmentação de comprimidos contribui para uma redução na adesão à terapêutica.^[1]

Desta forma, é importante avaliar as consequências do fraccionamento de comprimidos, em especial naqueles casos em que é comum recorrer a este procedimento por questões de ajuste posológico, como é o caso do diazepam.

O diazepam, derivado das benzodiazepinas, possui propriedades ansiolíticas e sedativas, antiepilépticas, relaxantes do músculo esquelético e pré-anestésicas. Quando administrado oralmente é rapidamente absorvido e apresenta um rápido início de acção. As doses devem ser determinadas individualmente, dependendo da patologia a que é destinado, da gravidade dos sintomas e do peso corporal do doente.

Introduction

The majority of drugs are currently available in a wide variety of formulas and pharmaceutical forms, even though they are not commercialized in all the doses needed for a response to different dose flexibility regimes. This fact might require tablet-breaking to achieve dose flexibility, particularly in Paediatrics and Geriatrics. Besides assuring relative dose flexibility, tablet-breaking is also useful since it facilitates swallowing and reduces direct therapeutic costs with the daily maintenance of the respective drug dose(s) which may resort to halving products that have a superior dosage.^[1,2,3] When different doses of the same drug present a similar price, tablet-breaking can result in a price reduction of the therapy that can be as high as 50%.^[4]

In fact, tablet-breaking is a very common practice in out-patient treatment whether for clinical or economic reasons. In a study carried out on the frequency of tablet-breaking in out-patient care in Germany, it was verified that 24.1% of all analyzed tablets (762 out of 3,158) required tablet-breaking.^[5] In other studies carried out in five community pharmacies in Holland, with an analysis of 275 prescriptions, it was verified that approximately 31% of the tablets dispensed were broken by the patients, mainly due to the fact that the prescription demanded it. In this study, it was also observed that tablets were broken by the patients themselves for swallowing ease or due to a deliberate dose reduction in the prescription.^[6]

However, patients are frequently confronted with unequally broken tablets which can lead to errors in dose administration and significant variations in the efficacy and safety of the medication itself. On the other hand, the difficulty in tablet-breaking contributes to a reduced adherence to this therapy.^[1]

It is therefore important to evaluate the consequences of tablet-breaking especially in cases where dose flexibility is concerned. This also pertains to the case of diazepam where it is common to resort to this practice.

Diazepam, which is derived from benzodiazepines, has anxiolytic and sedative, antiepileptic, skeleton muscle relaxation and preanesthetic properties. When orally administered it is quickly absorbed and presents a rapid starting action. The doses should be determined individually depending on the pathology it is destined for, the seriousness of symptoms and the patient's body weight. In high doses, diazepam induces tolerance, physical dependency and addiction. This drug is used in different doses and pharmaceutical forms with the tablet as its most common form. It is common to resort to breaking diazepam in order to adjust the dose and avoid dependency and tolerance.^[7,8,9]

The main objective of this study was to evaluate content uniformity of the two split diazepam tablet fragments

Em doses elevadas, o diazepam induz tolerância, dependência física e habituação. Este fármaco é utilizado em diferentes dosagens e formas farmacêuticas sendo a mais comum, a forma de comprimidos. É frequente recorrer-se ao fraccionamento de comprimidos de diazepam a fim de ajustar a sua dose e evitar dependência e tolerância.^[7,8,9]

O principal objectivo deste estudo foi avaliar a uniformidade das duas fracções obtidas após fragmentação de comprimidos de diazepam de diferentes medicamentos genéricos e de marca. Os estudos disponíveis, realizados com o mesmo propósito, restringem a avaliação da uniformidade das fracções obtidas à uniformidade de massa, assumindo uma distribuição homogênea da substância activa na matriz dos comprimidos. No presente estudo, a uniformidade é avaliada igualmente em termos de conteúdo em diazepam, o que apresenta um valor acrescido na interpretação dos resultados. Além disso, os resultados obtidos foram relacionados com determinados parâmetros físicos dos comprimidos (friabilidade, dureza, diâmetro e tempo de desagregação dos comprimidos).

Materiais e métodos

Utilizaram-se comprimidos de diazepam 10 mg correspondentes a dois medicamentos de marcas (Metamidol lote 64332 e Valium lote 06IQ219) e dois medicamentos genéricos (Diazepam – Ratiopharm lote G30948 e Diazepam – Labesfal lote B2564).

Fraccionamento dos comprimidos

O fraccionamento dos comprimidos foi efectuado pelo mesmo indivíduo, jovem e saudável e sempre com o mesmo utensílio de corte (faca). Selecionou-se este método de fraccionamento por ser um dos mais frequentes na prática e pelo facto da utilização de um utensílio de fragmentação tornar os resultados menos dependentes do operador.

Foram fraccionados 9 comprimidos de cada tipo de medicamento. As duas fracções foram organizadas da seguinte forma: fracção A correspondeu à de maiores dimensões e a fracção B ao conjunto dos restantes fragmentos.

Avaliação da massa das duas fracções dos comprimidos

Após o fraccionamento dos comprimidos, cada fracção dos comprimidos foi rigorosamente pesada (balança analítica do modelo A Kern).

obtained from generic and brand name drugs. The available studies, carried out for the same purpose, restrict the evaluation of content uniformity of the obtained fragments to mass uniformity and assume a homogeneous distribution of the active substance in the matrix of the tablets. In this current study, uniformity is equally evaluated in terms of diazepam's content, which presents an increased value in the interpretation of the results. In addition to that, the results were compared to specific physical parameters of the diazepam tablets (friability, hardness, and diameter and disintegration time).

Materials and methods

We used 10 mg diazepam tablets which corresponded to two drug brands (Metamidol lot 64332 and Valium lot 06IQ219) and two generic brands (Diazepam – Ratiopharm lot G30948 and Diazepam – Labesfal lot B2564).

Tablet-breaking

Tablet-breaking was carried out by the same young and healthy individual who always used the same cutting utensil (knife). This halving method was selected because it is one of the most frequently used practices and also given the fact that usage of a halving utensil would make the results less dependent on the operator. There were 9 tablets of each type of drug that were halved. The two parts were organized into the following way: fraction A corresponded to the larger dimensions and fraction B to the group of remaining fragments.

Mass evaluation of the split tablet fragments

After breaking the tablets, each split fragment of the tablet was rigorously weighed using the A Kern model for analytical weight.

Evaluation of the diazepam content in the two split tablet fragments

The analytical method used to quantify the diazepam content of each tablet fragment corresponded to the adaptation of the technique available in the Portuguese Pharmacopeia VIII (PPVIII) for diazepam tablet dosage.^[10] The proceeding used was as follows: each diazepam split tablet fragment was pulverized without losing any fragment. Then, 2.5ml of distilled water was added, agitated and left to rest for a period of 15 minutes. Afterwards, 45 ml of a sulfuric acid solution was added to 5 g/l of methanol and placed in an ultrasound bath during 15 minutes. The 50 ml volume

Avaliação do teor de diazepam nas duas fracções dos comprimidos

O método analítico utilizado para quantificar o teor de diazepam de cada fracção dos comprimidos, correspondeu a uma adaptação da técnica disponível na Farmacopeia Portuguesa VIII para o doseamento de comprimidos de diazepam.^[10] O procedimento utilizado foi o seguinte: pulverizou-se cada fracção de comprimidos de diazepam sem perder qualquer fragmento. Adicionaram-se ao pó 2,5 ml de água destilada, agitou-se e deixou-se em repouso durante 15 minutos. Juntaram-se 45 ml de solução de ácido sulfúrico a 5 g/l em metanol, colocou-se durante 15 minutos num banho de ultrassons. Completou-se o volume para 50 ml com o mesmo solvente e filtrou-se. Do filtrado retiraram-se 2,5 ml e completou-se para 25 ml com o mesmo solvente. Foi determinada a absorvância desta solução a 285 nm (Espectrofotómetro UV-Visível Hitachi U-2010).

Validação do Método Analítico

Previamente, procedeu-se à validação do método analítico, com a avaliação dos parâmetros de linearidade, exactidão, precisão e selectividade/especificidade.^[11]

Para o estudo da validação do método analítico, foi preparada uma solução-mãe de diazepam 25 µg/ml em ácido sulfúrico a 5 g/l em metanol.

No estudo da linearidade foram preparados, em triplicado, cinco padrões de concentração crescente a partir da solução mãe de diazepam 25 µg/ml: 5; 7,5; 10; 15 e 20 µg/ml, por diluição com ácido sulfúrico a 5 g/l em metanol. A linearidade foi avaliada através do coeficiente de determinação (R²) e teste de Fisher/Snedecor.

A exactidão do método foi avaliada através do cálculo, em triplicado, da percentagem de recuperação das soluções padrão com concentrações de 5, 10 e 20 µg/ml.

A precisão do método foi avaliada por determinação da repetibilidade instrumental, repetibilidade do método e precisão intermédia. Para avaliar a repetibilidade instrumental, analisou-se no mesmo aparelho um padrão de concentração 10 µg/ml seis vezes consecutivas. A avaliação da repetibilidade do método foi realizada a partir da análise de seis soluções padrão de concentração 10 µg/ml, preparadas individualmente pelo mesmo operador, no mesmo equipamento e num curto intervalo de tempo. Para avaliar a precisão intermédia, foram preparadas e analisadas individualmente seis soluções padrão de concentração 10 µg/ml por operadores diferentes, em dias diferentes e no mesmo equipamento.

Para avaliar a influência da presença dos diferentes

was completed with the same solvent and it was filtered. From the filtered form, 2.5 ml were taken and completed with 25 ml of the same solvent. The absorbance of this solution was determined at 285 nm (Hitachi U-2010 UV/Visible spectrophotometer).

Analytical Method Validation

We had previously proceeded to the analytical method validation with the evaluation of the linear parameters, exactitude, precisions and selectivity/specificity.^[11]

In order to study the analytical method validation, we prepared a mother-solution of 25 µg/ml of diazepam in sulfuric acid with 5 g/l in methanol.

For the linearity study, we prepared five triple patterns of increasing concentration from the 25 µg/ml of the diazepam mother solution at: 5; 7.5; 10; 15 and 20 µg/ml diluted with sulfuric acid in 5 g/l of methanol. The linearity was evaluated through the coefficient of determination (R²) and the Fisher/Snedecor test.

The exactitude of the method was evaluated through a tripled calculation of the recovery percentage of the standard solutions with concentrations of 5, 10 and 20 µg/ml.

The method's precision was evaluated by determining the instrumental repeatability, method repeatability and intermediate precision. In order to evaluate the instrumental repeatability, we analyzed a standard concentration of 10 µg/ml in the same equipment six consecutive times. The method's repeatability evaluation was carried out from an analysis of six standard concentrated solutions of 10 µg/ml that were individually prepared by the same operator in the same equipment and in a short time span. For the intermediate precision evaluation, we prepared and analyzed six standard concentrated solutions of 10 µg/ml by different operators, on different days and in the same equipment.

We prepared a triple standard concentrated solution of 5 and 10 µg/ml to evaluate the influence of the presence of different expedients in the diazepam tablet doses and to test the specificity/selectivity of the analytical method. The standard concentrated solution of 5 µg/ml was prepared by diluting a solution obtained from each type of diazepam tablet. Whereas, the standard concentrated solution of 10 µg/ml was obtained by fortifying the standard of 5 µg/ml with a known quantity of the mother solution at 25 µg/ml of diazepam. We weighed and pulverized five tablets, one for each generic or brand-name drug, to prepare the solution obtained from the tablets with a concentration of 100 µg/ml. We later withdrew a quantity of powder equivalent to 10 mg of diazepam and dissolved it in 5 ml of water. After 15 minutes of rest, we added 90 ml of the sulfuric acid solution in 5 g/l of methanol and placed them in an ultrasound bath during 15 minutes. We then

excipientes dos comprimidos no doseamento do diazepam e testar a especificidade/selectividade do método analítico, prepararam-se em triplicado soluções padrão de concentração 5 e 10 µg/ml. O padrão de concentração 5 µg/ml foi preparado por diluição de uma solução obtida a partir de cada tipo de comprimidos de diazepam, enquanto que o padrão de concentração 10 µg/ml, foi obtido por fortificação do padrão 5 µg/ml, com uma quantidade conhecida da solução-mãe de diazepam 25 µg/ml.

Para a preparação da solução obtida a partir dos comprimidos com concentração de 100 µg/ml, pesaram-se e pulverizaram-se cinco comprimidos, para cada medicamento de marca ou genérico. Retirou-se posteriormente, uma quantidade de pó equivalente a 10 mg de diazepam e dissolveu-se com 5 ml de água. Após 15 minutos de repouso, adicionaram-se 90 ml de solução de ácido sulfúrico 5 g/l em metanol e colocou-se num banho de ultrassons durante 15 minutos. Após completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente, procedeu-se à sua filtração.

O padrão 5 µg/ml foi obtido a partir desta solução, mediante adequada diluição com ácido sulfúrico 5 g/l em metanol. O padrão 10 µg/ml obteve-se de forma semelhante ao anterior mas, com conveniente fortificação com a solução-mãe de diazepam, de modo a obter-se a concentração pretendida.

Determinação da friabilidade

Como os comprimidos têm massa unitária inferior ou igual a 0,65 g, utilizou-se um número de comprimidos inteiros correspondendo, tanto quanto possível, a uma massa de 6,5g. A técnica utilizada para determinar a friabilidade seguiu o método descrito na FPVIII. A friabilidade, expressa em percentagem de perda de massa, foi calculada após rolamento dos comprimidos a 100 rotações (4 minutos) num friabilómetro (modelo Sotax USB).^[10, 12]

Determinação da dureza e do diâmetro

A avaliação da dureza foi efectuada em 10 comprimidos inteiros, eliminando todos os resíduos antes de cada determinação. Os comprimidos foram orientados sempre do mesmo modo relativamente à direcção da aplicação da força radial, isto é, com a respectiva linha de corte paralela às maxilas do durómetro (durómetro modelo ERWEKA TBH20).^[10, 12] Os valores dos diâmetros dos comprimidos foram igualmente obtidos utilizando esta metodologia.

Avaliação do tempo de desagregação

De acordo com o preconizado na FPVIII, para avaliação do tempo de desagregação utilizaram-se 6

completou o volume de 50 ml com o mesmo solvente e procedeu à sua filtração. A solução padrão de 5 µg/ml foi obtida a partir desta solução, dada a adequada diluição com ácido sulfúrico 5 g/l em metanol. A solução padrão de 10 µg/ml foi obtida de forma semelhante. Contudo, incluiu-se a conveniente fortificação da solução-mãe de diazepam para obter a concentração pretendida.

Determinação da friabilidade

Como os comprimidos têm massa unitária inferior ou igual a 0,65 g, usamos um número de comprimidos inteiros correspondendo, tanto quanto possível, a uma massa de 6,5g. O técnico que determinou a friabilidade seguiu o método descrito na FPVIII. A friabilidade, expressa em percentagem de perda de massa, foi calculada após rolamento dos comprimidos a 100 rotações (4 minutos) num friabilómetro (USB Sotax modelo).^[10, 12]

Determinação da dureza e do diâmetro

A avaliação da dureza foi efectuada em 10 comprimidos inteiros, eliminando todos os resíduos antes de cada determinação. Os comprimidos foram orientados sempre do mesmo modo relativamente à direcção da aplicação da força radial, isto é, com a respectiva linha de corte paralela às maxilas do durómetro (durómetro modelo ERWEKA TBH20).^[10, 12] Os valores do diâmetro dos comprimidos foram igualmente obtidos utilizando esta metodologia.

Avaliação do tempo de desagregação

De acordo com o preconizado na FPVIII, para avaliação do tempo de desagregação utilizamos 6 comprimidos inteiros correspondendo, tanto quanto possível, a uma massa de 6,5g. A técnica utilizada para determinar o tempo de desagregação seguiu o método descrito na FPVIII. Os comprimidos foram orientados sempre do mesmo modo relativamente à direcção da aplicação da força radial, isto é, com a respectiva linha de corte paralela às maxilas do durómetro (durómetro modelo ERWEKA TBH20).^[10, 12] Os valores do tempo de desagregação dos comprimidos foram igualmente obtidos utilizando esta metodologia.

Análise estatística dos resultados

O estudo estatístico dos resultados obtidos foi efectuado através da análise de variância (ANOVA). As diferenças entre os resultados foram consideradas estatisticamente significativas para $p < 0,05$.

comprimidos inteiros e água destilada a 37 ± 2 °C como meio de desagregação. Foram usados discos para evitar a flutuação das unidades analisadas. O aparelho foi colocado em funcionamento durante 15 minutos (modelo SOTAX DT3 A6 CH – 4008 BASEZ). Considerou-se que ocorreu desagregação quando, sobre a rede dos 6 tubos cilíndricos onde foram colocadas as unidades analisadas, não se observou qualquer resíduo ou se subsistiu um resíduo, este era apenas constituído por uma massa mole que não incluisse qualquer núcleo palpável, não embebido.^[10,12]

Análise estatística dos resultados

O estudo estatístico dos resultados obtidos foi realizado através da análise de variância (ANOVA). As diferenças entre os resultados foram consideradas estatisticamente significativas para $p < 0,05$.

Resultados

Validação do método analítico

De acordo com a curva obtida para os valores de absorvância das 5 soluções padrão de diazepam em função da sua concentração, a equação de regressão linear obtida foi a seguinte: $y = 0,0453x - 0,0002$, com um coeficiente de determinação (R²) de 0,9994. Da aplicação do teste de Fisher/Snedocor para avaliação da linearidade, obteve-se um valor teste VT ($VT = DS^2/S_2y^2$) de 2,4.

As percentagens de recuperação, em relação à concentração teórica, obtidas na análise da exactidão do método para as diferentes soluções padrão de concentração 5, 10 e 20 µg/ml encontram-se apresentadas na tabela 1.

Os valores de coeficiente de variação (%) obtidos na avaliação da repetibilidade instrumental, repetibilidade do método e precisão intermédia para a solução padrão de concentração 10 µg/ml encontram-se na tabela 2.

Na tabela 3 estão sumariadas as percentagens de recuperação das soluções padrão de concentração 10 µg/ml para os diferentes medicamentos estudados, obtidas após fortificação de uma solução de diazepam e dos restantes constituintes dos comprimidos, com o objectivo de avaliar a especificidade/selectividade do método analítico.

Results

Analytical method validation

In accordance with the obtained curve for the absorbance values of the 5 standard diazepam solutions in function of its concentration, the equation of linear regression obtained was as follows: $y = 0,0453x - 0,0002$, with a determinant coefficient (R²) of 0.9994. The Fisher/ Snedecor application test for linear evaluation was obtained through the VT value test ($VT = DS^2/S_2y^2$) of 2.4.

The recovery percentages, in relation to the theoretical concentration, obtained in the analysis of the exactitude method for the different standard solutions with a concentration of 5, 10 and 20 µg/ml are presented in table 1.

The variation coefficient values (%) obtained in the instrumental repeatability evaluation, method repeatability and intermediate precision for the standard concentrated solution of 10 µg/ml are in table 2.

Table 3 has a summary of the recovery percentages of the standard concentration solutions of 10 µg/ml for the different studied tablets. These were obtained after fortification of a diazepam solution and the remaining constituents of the tablets, with the aim of evaluating the specificity/selectivity of the analytical method.

Tabela 1 - Percentagens de recuperação obtidas na avaliação da exactidão (n=3).

Table 1 - Recovery percentages obtained in the exactitude evaluation (n=3).

	Recuperação (%)*
	<i>Recovery (%)*</i>
P 5 µg/ml	101,751 ± 0,674
P 10 µg/ml	100,000 ± 0,336
P 20 µg/ml	100,861 ± 0,292

*Cada valor representa a média ± desvio padrão.

*Each value represents an average ± standard deviation.

Tabela 2 - Coeficientes de variação (%) obtidos na avaliação da precisão (n=3).

Table 2 - Variation coefficients (%) obtained in the precision evaluation (n=3).

	Coeficiente de variação (%)
	<i>Variation coefficient (%)</i>
Repetibilidade instrumental	0.166
<i>Instrumental repeatability</i>	
Repetibilidade método	0.258
<i>Method repeatability</i>	
Precisão Intermédia	0.325
<i>Intermediate precision</i>	

Tabela 3 - Percentagens de recuperação obtidas na avaliação da selectividade/especificidade (n=3).

Cada valor representa média ± desvio padrão

Table 3 - Recovery percentages obtained in the selectivity/specificity evaluation (n=3). Each value represents an average ± standard deviation.

Medicamento	Recuperação (%)
<i>Drug</i>	<i>Recovery (%)</i>
Metamidolχ	98.631 ± 0.584
Valiumχ	98.116 ± 0.127
Ratiopharm	96.130 ± 0.127
Labesfal	96.571 ± 0.255

Massa e teor de diazepam das duas fracções dos comprimidos

Os valores da massa e do teor de diazepam nas duas fracções obtidas após fraccionamento dos diferentes tipos de comprimidos encontram-se sumariados nas tabelas 4 e 5.

Diazepam mass and content of the two split tablet fragments

The diazepam and content values of the two split fragments obtained after breaking the different types of tablets are summarized in tables 4 and 5.

Tabela 4 - Massa das fracções obtidas após fraccionamento dos diferentes tipos de comprimidos (n=18).

Table 4 - Fragment mass after breaking the different types of tablets (n=18).

	Massa da fracção (mg)* <i>Fragment mass (mg)*</i>
Metamidol^z	60.45 ± 9.73
Valium^z	82.39 ± 10.16
Ratiopharm	52.97 ± 9.14
Labesfal	61.63 ± 9.03

Tabela 5 - Teor de diazepam das fracções obtidas após fraccionamento dos diferentes tipos de comprimidos (n=18).

Table 5 - Diazepam content of the fractions obtained after breaking the different types of tablets. (n=18).

	Média ± DP (mg) <i>Average ± SD (mg)</i>	Média ± DP (mg) <i>Minimum (mg)</i>	Máximo (mg) <i>Maximum (mg)</i>
Metamidol^z	4.720 ± 1.369	2.684	6.956
Valium^z	4.818 ± 0.654	3.655	6.216
Ratiopharm	4.744 ± 1.054	3.479	6.437
Labesfal	4.868 ± 0.813	3.699	6.426

Avaliação dos parâmetros físicos dos comprimidos

Na tabela 6 apresentam-se os valores de alguns parâmetros físicos (friabilidade, dureza, diâmetro e tempo de desagregação) dos diferentes comprimidos estudados.

Evaluation of the tablets' physical parameters

Table 6 presents the values of the physical parameters (friability, hardness, and diameter and disintegration time) of the different tablets studied.

Discussão

A validação do método analítico utilizado para a quantificação de diazepam nas fracções dos comprimidos incluiu a avaliação dos seguintes parâmetros: linearidade, precisão, exactidão e selectividade. Relativamente à linearidade do método, obteve-se um coeficiente de correlação muito próximo de 1 ($R^2 = 0,9994$), o que significa que existe um bom ajuste dos pontos à recta, com um menor componente de incerteza de interpolação e maior qualidade do resultado. Por outro lado, a comparação do valor teste VT do teste de Fisher/Snedecor com o valor de F tabelado ($F(1,2) 99\%$) revelou que $VT < F (2,4 < 99)$, o que comprovou a linearidade do método. Verificou-se que o método é preciso, uma vez que os valores de coeficientes de variação obtidos para a repetibilidade instrumental, repetibilidade do método e precisão intermédia foram inferiores a 2% (ver tabela 2). No estudo da exactidão, as percentagens de recuperação obtidas para as diferentes soluções padrão foram de $101,751 \pm 0,674$; $100,000 \pm 0,336$ e $100,861 \pm 0,292$, o que confirma que o método é exacto. As elevadas percentagens de recuperação de diazepam (iguais ou superiores a 96,13%) na presença dos excipientes constituintes das diferentes formulações estudadas demonstraram que o método é selectivo. De referir que, apesar dos medicamentos genéricos apresentarem percentagens de recuperação ligeiramente inferiores aos medicamentos de marca, verificou-se que estas diferenças não apresentam relevância estatística (teste ANOVA, com $p < 0,05$).

Tal como pode ser observado na figura 1, verificou-se uma elevada variação em torno do valor teórico de diazepam em cada fracção dos vários comprimidos (5 mg). Estes resultados estão de acordo com vários estudos em que se observaram variações de massa significativas após fragmentação de várias formulações de comprimidos com e sem linha de corte, utilizando diferentes métodos de fracionamento.^[4,13,14]

A análise da figura 1 permite concluir que a maior dispersão dos valores em torno do valor teórico de diazepam foi obtida para o medicamento Metamidol. De facto, de acordo com os resultados apresentados na tabela 5, este medicamento foi o que apresentou o menor teor mínimo (2,684) e o maior teor máximo (6,956) de diazepam, tendo sido associado a uma maior valor de desvio padrão.

Apesar do medicamento Metamidol ter apresentado uma maior variação no teor de diazepam nas diferentes fracções obtidas, a análise de variância (teste ANOVA, com $p < 0,05$) entre os teores dos diferentes tipos de comprimidos, não revelou a existência de diferenças significativas ($p > 0,05$).

Discussion

The validation of the analytic method used for the quantification of diazepam in the tablet fragments included an evaluation of the following parameters: linearity, precision, exactitude and selectivity. Regarding the linearity of the method, a correlation coefficient that was very close to 1 ($R^2 = 0,9994$) was obtained, which means that there is a good adjustment of the points to a straight line, with a lower component of interpolation uncertainty and a higher quality of the result. On the other hand, a comparison of the VT value test of the Fisher/Snedecor test with a charted F value ($F(1,2) 99\%$) revealed that the $VT < F (2,4 < 99)$, which proved the linearity of the method. We verified that the method is precise, since the values of the variation coefficients obtained for the instrumental repeatability, method repeatability and intermediate precision were inferior to 2% (see table 2). In the exactitude study, the recovery percentages obtained for the different standard solutions were from 101.751 ± 0.674 ; 100.000 ± 0.336 and 100.861 ± 0.292 , which confirms that the method is exact. The high percentages of diazepam recovery (equal or superior to 96.13%) in the presence of excipients that were constituents of the different formulations studied showed that the method is selective. We should also refer that even though the generic brands present recovery percentages that are slightly inferior to the brand-name drugs, we verified that these differences do not present statistical relevance (ANOVA test, with $p < 0.05$).

As can be observed in figure 1, we verified a high variation involving the theoretic value of diazepam in each fragment of the various tablets (5 mg). These results are in harmony with several studies where significant mass variations were observed after breaking several formulations of drugs with and without a cut line, using different halving methods.^[4, 13, 14]

An analysis of figure 1 allows us to conclude that the higher dispersion of values concerning the theoretical diazepam value was obtained with the Metamidol drug. In fact, according to the results presented in table 5, this drug presented the lowest minimum content (2.684) and the highest maximum content (6.956) of diazepam. This was associated to a higher value of the standard deviation.

Even though Metamidol presented a higher variation of diazepam content uniformity in the different obtained fragments, the variance analysis (ANOVA test, with $p < 0.05$) among the different types of tablet content uniformity did not reveal the existence of significant differences ($p > 0.05$).

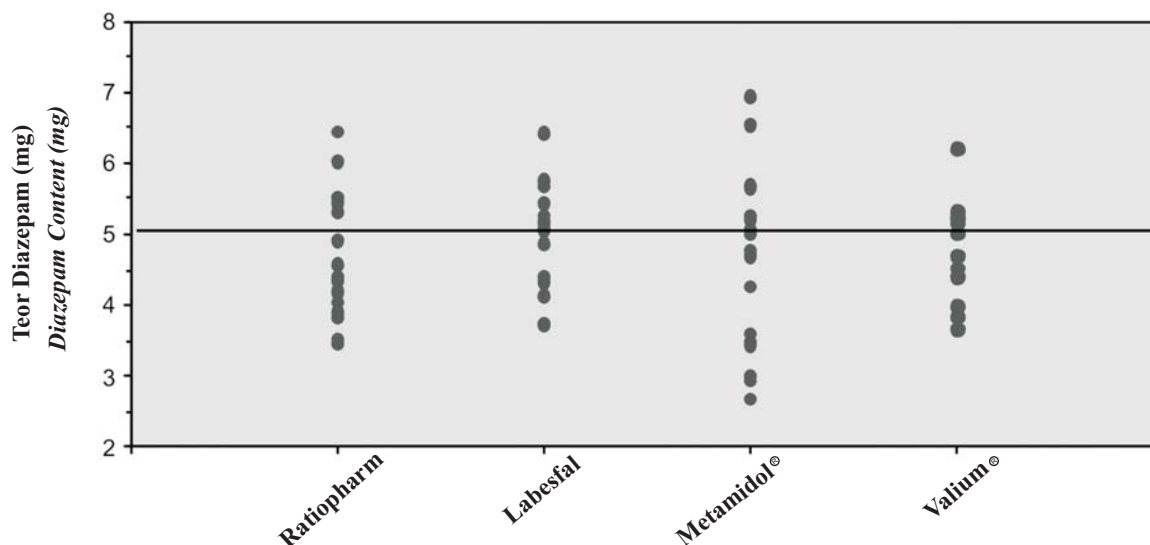


Figura 1 - Teor de diazepam (mg) das fracções obtidas após fraccionamento dos diferentes tipos de medicamentos (n=18).

Figure 1 - Diazepam content (mg) of the factions obtained after breaking the different types of drugs (n=18).

Relacionando estes resultados com a dureza e o diâmetro dos comprimidos, verificou-se que os comprimidos de Metamidol são os que apresentam maior dureza e menor diâmetro, o que pode implicar uma maior dificuldade na obtenção de duas fracções iguais e uma maior probabilidade de perda de massa durante o fraccionamento dos comprimidos. Este facto foi aliás verificado na prática durante o fraccionamento dos comprimidos. De realçar, que a aplicação do teste ANOVA aos valores de dureza dos comprimidos, demonstrou a existência de diferenças significativas entre a dureza dos comprimidos Metamidol e a dos comprimidos Ratiopharm e Labesfal ($p < 0,05$). Os resultados sugerem que a dureza pode condicionar o êxito do fraccionamento dos comprimidos: um valor de dureza elevado pode prejudicar a obtenção de duas fracções idênticas em termos de teor de substância activa. A diminuição da dureza pode, em certos casos, conduzir a um aumento da friabilidade, o que representa um aspecto negativo da qualidade dos comprimidos. No entanto, tal como pode ser observado pela tabela 6, é possível obter comprimidos de diazepam com menor dureza sem exceder o limite de friabilidade (1%), como é o caso dos comprimidos Ratiopharm.

Linking these results to hardness and the diameter of the tablets, we verified that Metamidol presented an increased hardness and lower diameter, which may imply a higher difficulty in obtaining two equal fragments. It also shows a higher probability in mass loss during tablet-breaking. We should highlight that application of the ANOVA test to the values of tablet hardness showed the existence of significant differences between the hardness of the Metamidol tablets and the Ratiopharm and Labesfal ($p < 0.05$) tablets. The results suggest that hardness may condition successful tablet-breaking: a high hardness value may be prejudicial to obtaining two identical fragments in terms of the active substance content. The decrease of hardness can, in certain cases, lead to an increased friability, which represents a negative aspect to the quality of the tablets. However, as can be observed in table 6, it is possible to obtain diazepam tablets with lower hardness without exceeding the friability limit (1%), as is the case of the Ratiopharm tablets.

Tabela 6 - Parâmetros físicos dos diferentes tipos de comprimidos.
Table 6 - Physical parameters of the different types of tablets.

	Friabilidade <i>Friability</i> (%)	Dureza <i>Hardness</i> (N)			Diâmetro <i>Diameter</i> (mm)	Tempo de desagregação <i>Disintegration time</i> (min)
		Média χ DP* <i>Average χ SD*</i>	Máximo <i>Maximum</i>	Mínimo <i>Minimum</i>		
Metamidol^z	0.228	80.0 \pm 3.972	86	73	6.509 \pm 0.013	2
Valium^z	0.179	77.3 \pm 5.250	87	72	8.003 \pm 0.029	2
Ratiopharm	0.200	60.5 \pm 7.200	72	48	7.070 \pm 0.030	1
Labesfal	0.139	70.2 \pm 5.978	79	61	6.563 \pm 0.086	4

*DP - Desvio padrão.

*SD – *Standard deviation*.

A composição qualitativa, quantitativa e a própria natureza (plástica/elástica) dos excipientes das quatro formulações testadas, assim como o método de fabrico utilizado na sua obtenção (compressão directa, granulação a húmido ou dupla compressão), podem explicar o diferente comportamento em termos de fraccionamento, mediante um efeito directo nas características físicas dos respectivos comprimidos, em particular, da sua dureza.

Os resultados obtidos encontram-se de acordo com um estudo realizado por Polli JE e colaboradores, em que se avaliou a uniformidade de massa das duas metades de 12 tipos de comprimidos submetidos a fragmentação. As principais conclusões deste estudo revelaram que a elevada dureza, assim como a forma não convencional, dos comprimidos predispõem os produtos para a falha do teste de uniformidade de massa das duas metades obtidas após fraccionamento.^[15]

No contexto da avaliação da uniformidade das fracções dos diferentes comprimidos, os parâmetros de friabilidade e de tempo de desagregação não forneceram uma informação muito relevante. Além de cumprirem as especificações definidas para comprimidos não revestidos: friabilidade inferior a 1% e tempo de desagregação inferior a 15 minutos, os valores obtidos para estes dois parâmetros foram muito semelhantes para os quatro tipos de comprimidos estudados.

A variação considerável na uniformidade de teor do diazepam nas duas fracções dos comprimidos pode afectar a respectiva biodisponibilidade, o que questiona a prática de fraccionamento de comprimidos. No entanto, pelo facto dos comprimidos fraccionados apresentarem algumas vantagens, sugere-se uma melhoria da sua linha de corte, no sentido de favorecer a

The qualitative and quantitative composition as well as the nature (plastic/elastic) of the excipients of the four tested formulations, along with the production method used to obtain them (direct compression, humid granulation or double compression), can explain a different behavior in terms of breaking. This is given the direct effect of the physical characteristics of the respective tablets, especially their hardness.

The obtained results are in accord with a study carried out by Polli JE and collaborators, where there is an evaluation of the mass uniformity of two halves of 12 types of tablets submitted to halving. The main conclusions of this study reveal that the high hardness, as well as the non-conventional form of the tablets predisposes the product to mass uniformity test failure of the two halves obtained after breaking.^[15]

In the context of uniformity evaluation of the different tablet fragments, the friability parameters and disintegration time do not provide much relevant information. Besides complying with the defined specificities for the uncoated tablets – friability inferior to 1% and disintegration time is less than 15 minutes – the values obtained for these two parameters were very similar to the four types of tablets studied.

A considerable variation in diazepam content uniformity of the two split fragments of tablets can affect the bioavailability itself, which questions the practice of tablet-breaking. However, given the fact that fragmented tablets present some advantages, we suggest an improved cutting line, in order to favor equality between the different fragments instead of banishing this type of pharmaceutical form and/or practice of tablet-breaking. Other suggestions include prior breaking or patient information (for example, an information leaflet on split tablets) on the most correct

igualdade entre as diferentes fracções, em vez de se banir este tipo de forma farmacêutica e/ou a prática de fraccionamento de comprimidos. Outras sugestões incluem o fraccionamento prévio ou a informação ao paciente (por exemplo no folheto informativo de comprimidos fraccionáveis) sobre o método de fragmentação mais correcto, incluindo se necessário a recomendação (e instrução) do uso de um dispositivo apropriado para o fraccionamento de comprimidos. De facto, tal como foi demonstrado por Van Vooren e colaboradores, o método de fraccionamento apresenta um efeito na uniformidade das fracções obtidas superior à influência do indivíduo que fragmenta os comprimidos.^[13]

Conclusões

Os resultados demonstraram uma elevada variação de teor de diazepam nas fracções dos diferentes medicamentos, tendo sido o Metamidol o medicamento que apresentou uma maior variação, apesar das diferenças entre os comprimidos analisados não terem apresentado significado estatístico ($p < 0,05$).

No âmbito da avaliação da uniformidade das fracções dos diferentes comprimidos estudados os parâmetros de friabilidade e tempo de desagregação não forneceram uma informação muito relevante uma vez que os valores obtidos foram muito semelhantes para os quatro tipos de comprimidos estudados. No entanto, os resultados sugerem que a dureza pode condicionar o êxito do fraccionamento dos comprimidos: um valor de dureza elevado pode prejudicar a obtenção de duas fracções idênticas em termos de teor de substância activa e favorecer a ocorrência da perda de massa durante o fraccionamento dos comprimidos.

Os resultados obtidos indicam que o fraccionamento de comprimidos de 10 mg de diazepam como forma de obtenção de doses de 5 mg pode resultar em doses e respostas terapêuticas imprevisíveis.

Conclui-se que o processo de fraccionamento de comprimidos nem sempre representa uma forma eficaz de se obterem as doses pretendidas, não sendo recomendado no caso de fármacos com toxicidade significativa ou com curvas de eficácia dose/resposta com elevado declive.

Agradecimentos

Este trabalho foi desenvolvido pela discente Luísa Vilela no âmbito das Unidades curriculares de Investigação Aplicada I e II, pelo que agradecemos todo o apoio dado pela coordenação do curso de Farmácia e pela direcção da Escola Superior de Saúde Ribeiro Sanches.

method for tablet-breaking, including if necessary, a recommendation (and instruction) of the use of an appropriate device for tablet-breaking. In fact, as was shown by Van Vooren and collaborators, the breaking method presents an effect in the uniformity of fragments obtained superior to the influence of the individual who splits the tablets.^[13]

Conclusions

The results showed a high variation in diazepam content in the fragments of the different drugs, with Metamidol being the drug that presented a higher variation. Despite the differences between the analyzed tablets, there was no statistical significance ($p < 0.05$).

Regarding the evaluation of fragment uniformity of the different tablets studied the parameters of friability and disintegration time did not supply relevant information since the values obtained were very similar among the four types of tablets. However, the results suggest that hardness can hinder the success of tablet-breaking: a value of high hardness may be prejudicial to the obtainment of two identical fragments in terms of the active substance content and favour the occurrence of mass loss during tablet-breaking.

The obtained results show that breaking tablets with 10 mg of diazepam as a way of obtaining doses of 5 mg may result in doses and responses to unforeseen therapies.

We concluded that the process of tablet-breaking does not always present an effective way of obtaining the intended doses. This practice is not recommended in the case of drugs with significant toxicity or with dose/response efficacy curves that have a high declivity.

Acknowledgements

This study was carried out by Luísa Vilela, a student in the Applied Research I and II seminars and we would like to thank the Chair of the Pharmacy Department and the Director of the Escola Superior de Saúde Ribeiro Sanches for their support.

Referências / References

- [1]. Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 53:139-45.
- [2]. Hamer AM, Hartung DM, Haxby DG, Ketchum KL, Pollack DA. Initial results of the use of prescription order change forms to achieve dose form optimization (consolidation and tablet splitting) of SSRI antidepressants in a state Medicaid program. *J Manag Care Pharm* 2006; 12:449-56.
- [3]. Stafford RS, Radley DC. The potential of pill splitting to achieve cost savings. *Am J Manag Care* 2002; 8:706-12.
- [4]. Jack M. Rosenberg, Joseph P. Nathan, Fotios Plakogiannis. Weight Variability of Pharmacist-Dispensed Tablets. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42:200-205.
- [5]. 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; 62:1065-73.
- [6]. Rodenhuis N, De Smet PA, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur J Pharm Sci* 2004; 21:305-8.
- [7]. Clayton B, Stock Y. *Fundamentos de Farmacologia*. 12a ed. Lisboa:Lusociência; 2001.
- [8]. Guimarães S, Osswald W. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. 4ª ed. Porto:Porto Editora; 2001.
- [9]. Sweetman SC. *Martindale: The complete drug reference*. 34th ed. London/Chicago:Pharmaceutical Press; 2004.
- [10]. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. *Farmacopeia Portuguesa VIII*. 8aed. Lisboa:Infarmed; 2005.
- [11]. RELACRE - Associação de Laboratórios Acreditados de Portugal. *Guia RELACRE 13: Validação de métodos internos de ensaio em análise química*. 1ª ed. Lisboa:Edições Relacre; 2000.
- [12]. Lachman L, Lieberman HÁ, Kanig JL. *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica vol 2*. 1ª ed. Lisboa:Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
- [13]. Van Vooren L, De Spiegeleer B, Thonissen T, Joye P, Van Durme J, Slegers G. Statistical analysis of tablet breakability methods. *J Pharm Pharm Sci* 2002; 5:190-8.
- [14]. Cook TJ, Edwards S, Gyemah C, Shah M, Shah I, Fox T. Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprine 10 mg tablets. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44:583-6.
- [15]. Polli JE, Kim S, Martin BR. Weight uniformity of split tablets required by a Veterans Affairs policy. *J Manag Care Pharm* 2003; 9:401-7.