Pesquisa Multidisciplinar
EM SAÚDE
EDIÇÃO XXII

Capítulo 18

AVALIAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE DOSE EM COMPRIMIDOS DE CARBAMAZEPINA 200 MG: SULCADOS E NÃO SULCADOS

NATÁLIA FRAPORTTI DEVITTE[1]
KARINA VALLANDRO[2]
MARINÊS PÉRSIGO MORAIS RIGO[2]
DANIÉLI GERHARDT[2]
JULIANA ASSMANN[2]
JANE HERBER[2]
LUISA SCHEER ELY MARTINES[2]

1. Farmacêutica – Município de Anta Gorda, Rio Grande do Sul.
2. Docente – Faculdade de Farmácia da Universidade do Vale do Taquari – Univates.

Palavras-chave: *Uniformidade da Dose; Carbamazepina; Comprimidos Sulcados.*

DOI 10.59290/0951520029

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença crônica do sistema nervoso, caracterizada por uma diversidade de sintomas e crises que variam em intensidade e duração. As crises epilépticas ocorrem quando há descargas neuronais anômalas e podem se apresentar de diversas formas. Embora as causas da epilepsia sejam geralmente desconhecidas, fatores genéticos, ambientais, patológicos ou fisiológicos podem aumentar o risco de desenvolver essa condição, assim como lesões cerebrais. Em algumas situações, fatores desencadeantes como leitura, luzes piscantes, estresse e consumo de álcool podem precipitar convulsões (LIMA, 2016).

A carbamazepina (CBZ) foi lançada como um medicamento antiepiléptico na Europa durante os anos 1960, e obteve aprovação nos Estados Unidos na década de 1970 para o tratamento de crises epilépticas. Ela é frequentemente indicada para o tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, e sua estrutura química é similar à dos antidepressivos tricíclicos, como a imipramina (BOAVENTURA *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços tecnológicos e da chegada de novos antiepilépticos ao mercado, os medicamentos clássicos, como a carbamazepina, continuam a ser amplamente utilizados no tratamento da epilepsia. Isso se deve à sua eficácia comprovada, ao seu perfil de segurança e efeitos adversos bem estabelecidos, além do custo consideravelmente mais baixo em comparação com os novos antiepilépticos (LIMA, 2016).

A eficácia da carbamazepina para controlar as crises está diretamente ligada à manutenção da dose adequada no organismo do paciente. No entanto, a necessidade de ajustar a dose conforme a resposta clínica individual muitas vezes leva à prática de dividir comprimidos ao meio, especialmente quando doses fracionadas são necessárias. Porém, somente a Farmacopeia Europeia incorporou testes de precisão para a divisão de medicamentos sulcados, sendo a pioneira global a sugerir algum tipo de controle de qualidade para os comprimidos destinados à divisão (TEIXEIRA, 2016).

Como estipulado na RDC n° 73/2016 (BRASIL, 2016), o sulco é a incisão feita na superfície de um comprimido, muitas vezes para facilitar a divisão em doses menores. Se um medicamento for modificado para incluir ou alterar um sulco, é essencial demonstrar que essa mudança não afeta adversamente as especificações e características de desempenho do medicamento, como a taxa de dissolução, a biodisponibilidade do princípio ativo, a estabilidade do medicamento, entre outros fatores.

A orientação dos laboratórios farmacêuticos de deixar a decisão sobre a divisão de comprimidos nas mãos dos prescritores é arriscada. Isso porque os prescritores muitas vezes não têm informações técnicas suficientes sobre essa prática. Além disso, eles podem não conhecer a composição dos medicamentos e os processos de fabricação, o que torna a divisão dos comprimidos potencialmente perigosa para a saúde dos pacientes (TEIXEIRA, 2016).

Segundo a Monografia da Carbamazepina na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), a uniformidade de conteúdo em análises farmacêuticas deve considerar a faixa de teor dos comprimidos entre no mínimo 92% e no máximo 108% do valor nominal. Isso significa que a quantidade de substância ativa em cada comprimido deve estar dentro desse intervalo para garantir a qualidade do medicamento.

A *Food and Drug Administration* (FDA, 2022), a agência reguladora de saúde dos Estados Unidos, estabelece diretrizes para o fracionamento e regulamentação da produção de comprimidos contendo sulco. Além disso, a FDA introduziu o conceito de sulco funcional,

que garante a capacidade de divisão dos comprimidos. Nos Estados Unidos, os laboratórios farmacêuticos devem obedecer às normas da FDA em relação ao fracionamento e realizar ensaios farmacopeicos para produzir comprimidos sulcados (FDA, 2022).

No Brasil, normas como as da FDA não são uma exigência para a produção de comprimidos com sulco, a ANVISA oferece apenas algumas diretrizes básicas sobre o assunto em seu site (TEIXEIRA, 2016). Contudo, comprimidos sulcados são considerados pelos fabricantes como adequados para serem fracionados.

Contudo, há situações em que o fracionamento não é recomendado, como no caso de comprimidos sem sulco, muito espessos, de formato incomum, revestidos, de liberação entérica ou com sistemas de liberação controlada ou prolongada (COREN-BA, 2016).

Além disso, a maioria dos estudos de estabilidade desses produtos é realizada apenas com os comprimidos íntegros, o que impossibilita afirmar que as metades resultantes de uma partição sejam tão estáveis quanto o comprimido por inteiro. Isso ressalta um aspecto crítico dessa prática: a metade que será consumida posteriormente não apenas pode conter uma dose menor, mas também pode perder estabilidade após ser dividida e retirada de sua embalagem original (ALVES; MELO, 2022).

O comprimido poderá ficar exposto a fatores ambientais, tais como umidade e luz, os quais têm potencial para acelerar a degradação e oxidação dos componentes da formulação. Ademais, essa exposição pode resultar em modificações na solubilidade do fármaco, bem como aumentar a suscetibilidade do comprimido à friabilidade e fragmentação.

Esses efeitos decorrem do aumento da área superficial de exposição do comprimido fracionado, o que amplia a interação com tais elementos e, consequentemente, pode afetar sua estabilidade e integridade (CAMILO, S.d.). Conforme a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), para realizar o doseamento da Carbamazepina pode-se utilizar a técnica de Espectrofotometria por absorção no ultravioleta. A espectroscopia se apresenta como uma técnica eficiente para avaliar a conformidade de um produto com os requisitos descritos em sua monografia. A utilização da espectroscopia UV/VIS destaca-se como uma abordagem fundamental no desenvolvimento de métodos para a determinação quantitativa de compostos dissolvidos, devido à sua alta sensibilidade, baixo custo e facilidade de uso tanto na coleta quanto no processamento de dados. Assim, o método deve ser capaz de fornecer resultados rápidos e confiáveis, com operação simplificada e custo acessível, atendendo plenamente aos objetivos propostos e comprovando sua eficácia por meio da validação analítica (RIBEIRO, 2022).

As informações técnicas sobre a divisão de comprimidos são inconsistentes e não comprovam se esta prática é adequada ou qual seria a melhor maneira de realizá-la. Além disso, as agências reguladoras no Brasil não trazem uma regulamentação específica (TEIXEIRA, 2016).

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo avaliar a uniformidade da dose de carbamazepina 200 mg em comprimidos sulcados e não sulcados quando partidos, utilizando amostras dos medicamentos de referência e genéricos, adotando-se os procedimentos descritos conforme a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), para esclarecer o impacto da divisão de comprimidos na eficácia e segurança do tratamento medicamentoso.

MÉTODO

A pesquisa constituiu-se de um estudo experimental e quantitativo e foram utilizadas amostras do medicamento carbamazepina de 200 mg, sendo a amostra padrão o medicamento

de referência (Tegretol®), nomeado como "REF". Quanto às demais amostras, foram utilizados medicamentos genéricos de duas marcas diferentes, denominados "GEN 1" contendo sulco e "GEN 2" sem sulco.

Os testes de controle de qualidade aplicados nos medicamentos foram o doseamento e a friabilidade, conforme metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019). Cada teste foi realizado em triplicata, com isso foram necessários o total de 90 comprimidos de cada marca.

Para a coleta de dados, os testes foram aplicados no laboratório de controle de qualidade do curso de Farmácia da Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES). O ensaio de doseamento para verificação da uniformidade da dose foi realizado conforme especificado na Farmacopeia Brasileira, em Espectrofotômetro UV-1800, instrumento utilizado para medir a absorbância de amostras em comprimentos de onda na região ultravioleta e visível do espectro eletromagnético (190 a 1100 nm).

A análise espectrofotométrica quantitativa por absorção no UV/VIS baseia-se na relação direta entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância, conhecida como lei de Beer (BRASIL, 2019).

Dessa forma, foram quebrados 20 comprimidos ao meio, utilizando uma faca, e foi utilizada a metade de cada um dos 20 comprimidos para a realização dos testes de doseamento. Conforme a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), na seção de insumos farmacêuticos e especialidades, para utilizar a técnica de espectrofotometria de absorção no ultravioleta, iniciou-se pesando e pulverizando os 20 comprimidos partidos ao meio.

Com base nos pesos obtidos em balança analítica dos vinte comprimidos fracionados, foi calculada a quantidade necessária para atingir o equivalente a 25 mg de carbamazepina, conforme a metodologia estabelecida pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019).

Transferiu-se a quantidade de pó equivalente a 25 mg de carbamazepina para balão volumétrico de 50 mL, adicionou-se 35 mL de álcool metílico, e a amostra foi colocada em banho de ultrassom por 30 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou-se. Realizaram-se diluições sucessivas, até concentração de 0,001% (p/v), utilizando álcool metílico como solvente (BRASIL, 2019).

Preparou-se a solução padrão, a qual foram os comprimidos do laboratório de referência, na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Mediu-se as absorvâncias das soluções resultantes em 285 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de Carbamazepina nos comprimidos, a partir das leituras obtidas (BRASIL, 2019).

Segundo a Monografia da Carbamazepina na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), a uniformidade de conteúdo em análises farmacêuticas deve considerar a faixa de teor dos comprimidos entre no mínimo 92% e no máximo 108% do valor nominal.

O teste de friabilidade mede a capacidade dos comprimidos de resistirem ao desgaste mecânico, garantindo sua integridade durante os processos de embalagem, revestimento, envelopamento, blisterização e transporte (FARIAS; PELEGRINI, 2016), fatores que podem vir a influenciar a divisão da forma farmacêutica posteriormente.

Neste teste utilizou-se o aparelho denominado friabilômetro. Através da metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), foram pesados 10 comprimidos juntos,

anotou-se o valor pesado e os mesmos foram introduzidos no friabilômetro. A velocidade foi ajustada para 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos.

Decorrido o período, foi removido qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos com auxílio de pincel e os comprimidos foram pesados novamente na mesma balança. Foi calculada a porcentagem de massa perdida, devido à friabilidade dos comprimidos. A Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019) indica que as amostras estão aprovadas se tiverem uma perda máxima de 1,7%.

RESULTADOS

Neste estudo foi avaliada a uniformidade da dose e a friabilidade de comprimidos de carbamazepina de 200 mg. A falta de conformidade com os padrões estabelecidos conforme a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (BRASIL, 2019), pode afetar a qualidade e eficácia dos medicamentos.

Durante a execução dos testes, constatou-se que o uso de uma faca resultava em menor perda durante a partição dos comprimidos em comparação ao cortador de comprimidos. Em razão disso, decidiu-se empregar essa ferramenta para a divisão de todos os comprimidos. Todas as amostras possuíam o mesmo formato arredondado, porém com diferenças na sua espessura. O padrão, definido como REF, era mais chato, com sulco para divisão. A amostra 2, definida como GEN 1, também tinha sulco, porém o comprimido um pouco menos chato. A amostra 3, definida como GEN 2, apresentava formato mais espesso, não possuía sulco para divisão.

No momento de partir os comprimidos observou-se que havia maior facilidade para partir os comprimidos com sulco, sendo eles REF e GEN 1, pois eles continham um design mais apropriado para a divisão. Já o GEN 2, que não continha sulco, devido ao seu design diferenciado e inapropriado para partição, apresentou maior perda visualmente em comparação às amostras do REF e GEN 1.

Quando realizado o teste de friabilidade, todas as amostras foram aprovadas, visto que a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), indica que a perda máxima neste teste é de 1,7%. Os resultados dos testes de friabilidade estão especificados na **Tabela 18.1**.

No teste de teor de carbamazepina em comprimidos partidos ao meio, a amostra REF apresentou teor de 100% de carbamazepina, pois era a amostra padrão. A amostra GEN 1 obteve um teor 103% de carbamazepina e a amostra GEN 2 alcançou um teor de 87% de carbamazepina, conforme indicado no Quadro 1. Tanto a amostra REF quanto a amostra GEN 1, que possuíam sulco de partição, demonstraram teores dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), de 92% a 108%. Em contrapartida, a amostra GEN 2, que não possuía sulco, apresentou teor abaixo do especificado, ressaltando a relevância do sulco para a divisão precisa dos comprimidos.

Tabela 18.1 Resultados dos testes de friabilidade e de teor de carbamazepina em comprimidos partidos ao mei

	REF	GEN 1	GEN 2
Teste de friabilidade	0,06 %	0,10 %	0,19 %
Teste de teor	100 %	103 %	87 %

Legenda: REF = amostra referência; GEN 1 = amostra de genérico 1 que possuía sulco para partição de comprimidos; GEN 2 = amostra de genérico 2 que não possuía sulco para partição de comprimidos.

DISCUSSÃO

A partição de comprimidos, que resulta na obtenção de duas ou mais partes do medicamento, é comumente feita para adequar a dose, facilitar a ingestão do mesmo ou reduzir os custos do tratamento. A preocupação quanto a partição de comprimidos se deve principalmente à imprecisão na dosagem das frações obtidas pela divisão, uma vez que não é possível garantir que o comprimido quando for partido resultará em duas metades exatamente iguais (TEIXEIRA, 2016).

Diante dessas considerações, esta pesquisa se propôs a analisar a homogeneidade da dosagem de Carbamazepina 200 mg em comprimidos partidos ao meio, sulcados e não sulcados. As variações na divisão de comprimidos de Carbamazepina podem resultar em doses inferiores ou superiores às prescritas, levando a uma resposta terapêutica inadequada e aumentando o risco de eventos adversos. Além disso, a instabilidade decorrente da divisão irregular dos comprimidos pode comprometer a eficácia do tratamento a longo prazo, impactando negativamente na adesão do paciente e na gestão da condição clínica.

A *Food and Drug Administration* (2022) classifica a carbamazepina como um medicamento de índice terapêutico estreito, pois a diferença entre as concentrações eficazes e as que causam toxicidade é pequena. Concentrações inadequadas podem resultar em falha terapêutica, o que demanda monitoramento terapêutico rigoroso com base em medidas farmacocinéticas. Segundo Lima e Martinez (2024), comprimidos que contêm fármacos com amplo índice terapêutico e meia-vida longa são mais adequados para serem fracionados. Essa prática geralmente não apresenta riscos para pacientes que utilizam medicamentos de baixa toxicidade e com uma relação dose-resposta amplos. No entanto, não é indicada para medicamentos com maior toxicidade ou cuja resposta ao aumento da dose seja mais acentuada, pois esses fatores aumentam o risco de efeitos adversos.

Porém, neste estudo os comprimidos sulcados de carbamazepina cumpriram o teor dentro do intervalo especificado pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), de 92% a 108%. Embora o conceito de sulco funcional não seja adotado no Brasil, conforme mencionado anteriormente, sendo uma exigência da FDA (2022) nos Estados Unidos, os resultados obtidos com o teste de doseamento indicariam que é possível dividir o comprimido ao meio com segurança quando este possui o sulco, entretanto, outros estudos devem ser realizados para confirmar essa correlação.

No presente estudo, constatou-se a importância de um design adequado do sulco no processo de divisão dos comprimidos. Observou-se maior facilidade no momento de realizar a divisão dos comprimidos sulcados fabricados pelo laboratório do medicamento de referência (REF), em comparação com aqueles produzidos pelo laboratório do genérico 1 (GEN 1).

Nesse contexto, o teste de friabilidade foi fundamental para a comprovação dessa análise, demonstrando que os comprimidos REF têm um design mais funcional. A menor perda de material observada nos comprimidos REF durante o teste reforça a qualidade do sulco e a superioridade de seu design em relação aos comprimidos GEN 1, sugerindo mais uma vez que o design e a qualidade do sulco podem influenciar diretamente na precisão da divisão.

Além disso, demonstrou-se também que os comprimidos sulcados tiveram maior resistência à abrasão em comparação com os comprimidos sem sulco, através do teste de friabilidade. Resultados semelhantes foram encontrados por Lacerda *et al.* (2023), onde todas as

marcas analisadas em seu estudo apresentaram friabilidade dentro de níveis satisfatórios, conforme estabelecido na literatura. Níveis elevados de friabilidade poderiam comprometer a terapia, uma vez que a perda do medicamento implica também na redução do princípio ativo, impactando negativamente a eficácia do tratamento.

Por sua vez, a amostra GEN 2 deste estudo, que não apresentava sulco, declarou um teor abaixo do especificado, atingindo apenas 87%, conforme o esperado. Este resultado evidencia que o comprimido sem sulco não é adequado para divisão, pois a ausência do sulco torna a divisão do comprimido imprecisa. Segundo Ribeiro *et al.* (2022), observa-se uma tendência de que os comprimidos não sulcados apresentem uma maior perda durante o processo de corte, o que, por sua vez, resulta na diminuição do percentual de massa.

Na presente análise, ao dividir alguns comprimidos com o cortador, observou-se uma maior perda de massa visualmente, devido ao desgaste do aparelho cortador. Por essa razão, optou-se pelo uso de uma faca, que além de ter sido mais eficaz para a partição, é uma ferramenta comumente utilizada em residências. Conforme relatado por Bassi *et al.* (2017) ao comparar em seu estudo os desvios padrões dos comprimidos cortados com a mão, a faca e o cortador, constatou-se que as técnicas de corte com a mão ou a faca resultaram em uma maior uniformidade de massa entre as partes, enquanto o cortador apresentou o pior desempenho.

Porém, a maioria dos estudos indica que a melhor opção para realizar a partição de comprimidos é utilizando o cortador de comprimidos (RIBEIRO *et al.*, 2022). Neste estudo, o fato de ter sido preferível o uso da faca pode ser atribuído ao desgaste do cortador, que afetou a precisão e a eficiência da partição. Essa observação ressalta a importância de manter o cortador afiado e em bom estado, especialmente quando a divisão de comprimidos é realizada em casa, para evitar perdas de massa significativas.

Ao comparar a massa perdida com os dois tipos de cortadores na partição de comprimidos de dipirona, Leite *et al.* (2022) observou em seu estudo que a perda média foi maior ao utilizar a faca de cozinha, em comparação com o cortador de comprimidos. Também sugerindo que o cortador de comprimidos pode ser uma opção mais adequada quando a divisão dos comprimidos é necessária.

Este trabalho não incluiu a avaliação das metades remanescentes dos comprimidos para uso posterior pelo paciente. No entanto, quando um comprimido é fracionado, ele fica sujeito à ação de fatores como umidade e luz, que podem acelerar a degradação e oxidação dos componentes da formulação. Isso pode resultar em alterações na solubilidade do princípio ativo, além de aumentar sua friabilidade e risco de fragmentação. Em algumas circunstâncias, a porção não utilizada precisa ser descartada, como no caso do metamizol magnésico, que inicia seu processo de degradação logo após o fracionamento (SOARES, 2021).

A tendência da carbamazepina em absorver umidade pode prejudicar tanto a estabilidade quanto a eficácia do medicamento, especialmente quando os comprimidos são divididos, expondo uma maior área à umidade. Esse processo pode transformar a forma anidra em sua versão di-hidratada, resultando em alterações no comportamento de dissolução e na redução da biodisponibilidade. Além disso, a absorção de água pode comprometer a estrutura física das partes fracionadas, tornando-as mais propensas ao esfarelamento. Por isso, é fundamental levar em consideração essa característica ao dividir

comprimidos e garantir condições adequadas de armazenamento para as frações remanescentes (SÁNCHEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2016).

A literatura recomenda armazenar a fração do comprimido que será utilizada posteriormente na embalagem original, reduzindo sua exposição ao ambiente. O uso de porta-comprimidos ou potes pode aumentar o risco de exposição à umidade e luz, assim como deixar uma fração armazenada no próprio corta comprimidos (TESSMANN *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A realização dessa pesquisa permitiu inferir que a presença do sulco no comprimido garantiria a divisão segura, porém, é importante que estudos envolvendo um quantitativo maior de amostras possam ser realizados para que os resultados dessa pesquisa sejam confirmados. É importante destacar que os comprimidos sulcados (REF e GEN 1) demonstraram maior precisão na divisão, com teores de carbamazepina dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, enquanto os comprimidos não sulcados (GEN 2) apresentaram maior perda de massa e teor abaixo do especificado, indicando que a ausência de sulco compromete a uniformidade da dose.

Além disso, os testes de friabilidade sugerem que os comprimidos sulcados são mais resistentes à fragmentação, o que contribui para a integridade física do comprimido. Outro ponto relevante foi a constatação de que a utilização de uma faca, em vez de um cortador de comprimidos, foi mais eficaz na partição devido ao desgaste do cortador, o que ressalta a importância de ferramentas bem conservadas para garantir a precisão na divisão dos comprimidos. Por fim, o estudo reforça a necessidade de armazenamento adequado das frações não utilizadas imediatamente para evitar a degradação do medicamento e garantir a eficácia do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, S.; MELO, M.R.F. Impacto da partição de comprimidos na posologia de medicamentos: análise de comprimidos de prednisona. Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa, v. 38, p. 325, 2022.

BASSI, B.L.T. *et al.* Avaliação da partição de comprimidos de varfarina através de três métodos de corte. Journal of the Health Sciences Institute, v. 35, p. 261, 2017.

BOAVENTURA, V. *et al.* Carbamazepina no tratamento do transtorno bipolar: uma revisão sistemática. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v. 72, p. 247, 2023. doi: 10.1590/0047-2085000000434.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia brasileira. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada n° 73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Brasília: Anvisa, 2016.

CAMILO, K.F.B. Avaliação do efeito da partição de comprimidos de Atenolol sob a uniformidade da dose [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, S.d.

CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DA BAHIA – COREN-BA. Ofício nº 011/2016, de 21 de dezembro de 2016. Assunto: Partição de comprimidos. Salvador: COREN-BA, 2016.

FARIAS, J.F.; PELEGRINI, D.D. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. SaBios - Revista de Saúde e Biologia, v. 11, p. 48, 2016.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Draft guidance on carbamazepine: draft – not for implementation. Silver Spring: FDA, aug. 2022.

LACERDA, M.E. *et al.* Avaliação da qualidade dos comprimidos de nimesulida disponíveis nas farmácias comunitárias de Cuité-PB [trabalho de conclusão de curso]. Cuité: Universidade Federal de Campina Grande, 2023.

LEITE, L.P.G. *et al.* Análise de partição de comprimidos não revestidos de Dipirona Monoidratada 500mg. Brazilian Journal of Development, v. 8, p. 51744, 2022. doi: 10.34117/bjdv8n7-203.

LIMA, N.I.C.; MARTINEZ, R. Doseamento de comprimidos partidos de hidroclorotiazida para verificar a uniformidade de dose unitária. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 45, p. 169, 2024. doi: 10.5433/1679-0367.2024v45n2p169.

LIMA, R.L.S. Monitorização terapêutica da carbamazepina [tese]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2016.

RIBEIRO, M.W.R. Desenvolvimento e validação de método analítico para quantificação do teor dissolvido de olanzapina comprimido revestido por espectrofotometria de absorção ultravioleta/visível (UV/VIS) [dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2022.

RIBEIRO, V.G.M. *et al.* Situação regulatória atual e proposta de utilização da espectroscopia raman como técnica de monitoramento da uniformidade de conteúdo na partição de comprimidos sulcados. Infarma - Ciências Farmacêuticas, v. 34, p. 110, 2022. doi: 10.14450/2318-9312.v34.e2.a2022.pp110-119.

SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, E.G. *et al.* Importancia de la investigación acerca del estado sólido durante las etapas iniciales del desarrollo de medicamentos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, v. 47, p. 7, 2016.

SOARES, I.A.C. Dosagem e estabilidade de formas farmacêuticas fracionadas: revisão [dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra, 2021.

TEIXEIRA, M.T. Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 39, p. 372, 2016.

TESSMANN, L. *et al.* Partição de comprimidos antineoplásicos utilizados no tratamento de leucemias agudas em crianças e adolescentes. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 66, 2020. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n2.764.