

ESTUDO SOBRE PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS DE BESILATO DE ANLODIPINO

Joel Rocha da Silva – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Rafael Choze – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Eudes Dimas de Andrade – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Roberto de Souza Silva – Faculdade Anhanguera de Anápolis

RESUMO: O besilato de anlodipino encontra-se entre os vasodilatadores de primeira escolha para o tratamento da pressão arterial e pode ser encontrado tanto em comprimido sulcado de 10 mg como em cápsulas feitas por farmácias magistrais. Diante de várias posições sobre qual procedimento a ser adotado durante um tratamento médico mediante ao ajuste da dose conveniente para o paciente, surgem vários questionamentos que envolvem a partição do comprimido, a farmácia magistral com o ajuste individual das doses e o paciente que procura resultados terapêuticos e economia. Assim compararam-se formas farmacêuticas através de indicadores de qualidade tais como uniformidade de conteúdo e peso médio proveniente das seguintes maneiras: comprimidos de 10 mg inteiros; comprimidos cortados por cortador de comprimidos e por faca; cápsula com 5 mg. Diante das análises feitas, sugere-se que o comprimido industrializado não partido é a forma mais confiável para obter a concentração de princípio ativo.

ABSTRACT: The amlodipine besylate is among the vasodilators of choice for the treatment of blood pressure and can be found in both 10 mg scored tablet and capsule made by pharmacies. Faced with various positions about which procedure to be adopted during a medical treatment by dose adjustment convenient for the patient, several questions arise involving the partition of the tablet, the pharmacy with the masterful individual adjustment of doses and the patient who seeks treatment results, the economy. So compared to pharmaceutical forms through quality indicators such as content uniformity and average weight from the following: 10 mg tablets whole; tablets pills cut by cutter and a knife, 5 mg capsule. Given the analysis made, it is suggested that the pill does not industrialized party is the most reliable way to obtain the concentration of active ingredient.

PALAVRAS-CHAVE:
comprimidos; besilato de anlodipino; faca; cortador; uniformidade.

KEYWORDS:
tablets, amlodipine besylate, knife, cutter; uniformity.

Relato de Pesquisa

Recebido em: 28/05/2013

Avaliado em: 13/06/2013

Publicado em: 05/12/2014

Publicação

Anhanguera Educacional Ltda.

Coordenação

Instituto de Pesquisas Aplicadas e

Desenvolvimento Educacional - IPADE

Correspondência

Sistema Anhanguera de

Revistas Eletrônicas - SARE

rc.ipade@anhanguera.com

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é responsável por cerca de 6% das mortes em todo o mundo e é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares (WOLF-MAIER, 2004). Segundo a Sociedade Brasileira de Hipertensão no ano de 2003, 27,4% dos óbitos ocorridos no Brasil foram decorrentes de doenças cardiovasculares. Além disso, segundo a mesma, em 2005 ocorreram mais de um milhão de internações por doenças cardiovasculares, com um custo global de mais de um bilhão de reais (HIPERTENSÃO, 2006). Contudo, os avanços no tratamento da pressão arterial, nos últimos 30 anos, possibilitaram a diminuição de mortalidade por doenças relacionadas à hipertensão arterial como o caso de derrame cerebral e doenças cardiovasculares (WOLF-MAIER et al., 2004).

O desenvolvimento da hipertensão arterial depende da interação entre predisposição genética e fatores ambientais, embora não sejam completamente conhecidas, ainda, como estas interações ocorrem. Sabe-se, no entanto, que a hipertensão é acompanhada por alterações funcionais do sistema nervoso autônomo simpático, renal, do sistema renina angiotensina, além de outros mecanismos humorais e disfunção endotelial. A hipertensão resulta, assim, de várias alterações estruturais do sistema cardiovascular que tanto amplificam o estímulo hipertensivo, quanto causam dano cardiovascular (BROOK, 2004).

O besilato de anlodipino encontra-se entre os vasodilatadores de primeira escolha para o tratamento da pressão arterial. Comercialmente, encontra-se disponível nas seguintes formas farmacêuticas: comprimidos sulcados (concentrações: 2,5 mg, 5 mg e 10 mg) e em cápsulas magistrais.

A partição de comprimido ao meio é um procedimento comumente praticado por leigos e, esporadicamente, pelos profissionais de saúde. Mesmo com a utilização de aparelhos responsáveis pela partição do comprimido sua aplicação não se estende a todos os medicamentos (ANVISA, 2003).

Pacientes idosos ou crianças que necessitam de doses reduzidas de fármaco nem sempre conseguem fazer uso de medicamentos líquidos. Assim, se comprimidos com doses menores não se encontram disponíveis no mercado, diversos pacientes podem recorrer à farmácia magistral ou à divisão de comprimidos para conseguir a dose desejada. Com a divisão de comprimidos além de obter teoricamente a quantidade de fármaco prescrita, o paciente economiza dinheiro, o que se torna à prática da divisão um grande atrativo. Entretanto, a relação custo-benefício deve ser avaliada, já que podem ocorrer perdas durante a execução do procedimento e outros possíveis efeitos negativos relacionados à qualidade do medicamento a ser administrado (MARRIOT, 2002; VANSANTEN; BARENDIS; FRIJLINK, 2002; COSTA et al., 1998).

Os comprimidos que não podem ser partidos são aqueles revestidos e não sulcados. Os comprimidos revestidos e redondos podem se romper ou se partirem não igualmente. A

partição do comprimido ao meio é prejudicial ao paciente, especialmente se o produto for de liberação sustentada, ou seja, o produto é liberado durante todo o dia no organismo, ou se o produto objetiva atingir uma área específica do organismo, antes de dissolver (ANVISA, 2003).

A maioria das pessoas desconhece o modo correto de executar a partição de comprimidos e, mesmo após a explicação, surgem mal-entendidos e até erros. A divisão é muito influenciada pelo operador, e mesmo para comprimidos que se dividem facilmente, é impossível prever o modo como será dividido e o seu desempenho “in vivo” face à realização desta operação pelos pacientes em geral (COSTA et al., 1998).

Diante de várias posições sobre qual procedimento a ser adotado durante um tratamento médico mediante ao ajuste da dose conveniente para o paciente, surgem vários questionamentos que envolvem a partição do comprimido de diferentes maneiras, a farmácia magistral e o orçamento do paciente que procura resultados terapêuticos e economia e qual instrumento possa ser mais eficiente na partição.

Objetivos

O objetivo deste trabalho é comparar formas farmacêuticas através de indicadores de qualidade tais como uniformidade de conteúdo e peso médio de besilato de anlodipino proveniente das seguintes maneiras: comprimidos de 10 mg de besilato de anlodipino inteiros; comprimidos de 10 mg de besilato de anlodipino cortados por cortador de comprimidos; comprimidos de 10 mg de besilato de anlodipino partidos por faca e cápsula de besilato de anlodipino com 5 mg.

2. MATERIAL E MÉTODOS

As cápsulas contendo besilato de alodipino 5 mg foram adquiridas em uma farmácia magistral local de lote 1-1031327-1 com validade até 24/04/12 e os comprimidos de besilato de anlodipino 10 mg, genérico, de lote B10M1068 com validade até 12/12, foram analisados inteiramente ou partidos por cortador de comprimidos ou por faca.

Os instrumentos cortadores foram o cortador de comprimidos, comercializado pela Indústria Mezzo & Mezzo e a faca de cozinha Sotave, conforme ilustrado na Figura 1.



Figura 1. Cortador Mezzo & Mezzo e faca de cozinha Sotave.

Foi determinada a leitura por varredura entre 200 a 400 nm, empregando uma solução contendo 20,0 µg/mL de besilato de anlodipino, preparada a partir de um padrão em metanol PA, utilizando-se o espectrofotômetro UV-VIS Shimadzu, modelo UV 1601PC. Utilizou-se o metanol como branco e o gráfico foi construído utilizando o programa UVPC-32.

A curva de calibração para Besilato de Alodipino em metanol foi realizada em triplicatas de maneira quantitativa, utilizando uma balança Shimadzu, modelo AY220, vidrarias âmbar, para concentrações padrões de 12 a 24 µg/mL, com intervalo de 4,0 µg/mL em metanol e as leituras realizadas no comprimento de onda 360 nm. Os resultados obtidos foram plotados em gráfico traçado utilizando-se o programa Excel 2010 que também, foi empregado na determinação das equações da reta e no cálculo do valor do coeficiente de correlação de Pearson.

A avaliação da uniformidade de conteúdo foi realizada de acordo com o método de uniformidade de conteúdo, descrito na Farmacopéia Brasileira 5 ed. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). As cápsulas e os comprimidos foram analisados na forma íntegra e após os comprimidos terem sido partidos utilizando-se um cortador de comprimidos e faca de cozinha. As metades obtidas com a partição dos comprimidos foram tratadas como uma unidade de análise.

Foram pesados individualmente 20 comprimidos e 20 metades provenientes de 10 comprimidos íntegros cortados por faca e cortador de comprimidos. Após a determinação dos pesos individuais foram calculados o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação ou desvio padrão relativo. Os resultados obtidos foram comparados às especificações da Farmacopéia Brasileira 5 ed. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). A determinação do ensaio de divisibilidade dos comprimidos de besilato de alodipino mediante as avaliações dos ensaios de divisibilidades dos comprimidos foram realizados, utilizando-se o cortador de comprimidos manual, conforme método adaptado, descrito na Farmacopéia Portuguesa VI, (1997). De acordo com esse método, os comprimidos devem ser partidos manualmente e as metades dos mesmos, provenientes alternadamente, da mão direita e da mão esquerda devem ser pesadas.

Para determinação do índice de massa perdida entre os dois objetos cortantes de comprimidos foram as 10 unidades previamente pesadas e após cortadas por cada um dos objetos cortantes foram pesadas para calcular a diferença de entre a massa inicial e a soma das duas partes.

3. RESULTADOS

As figuras 2 e 3 mostram o espectro na faixa do ultravioleta e a curva de calibração do besilato de anlodipino.

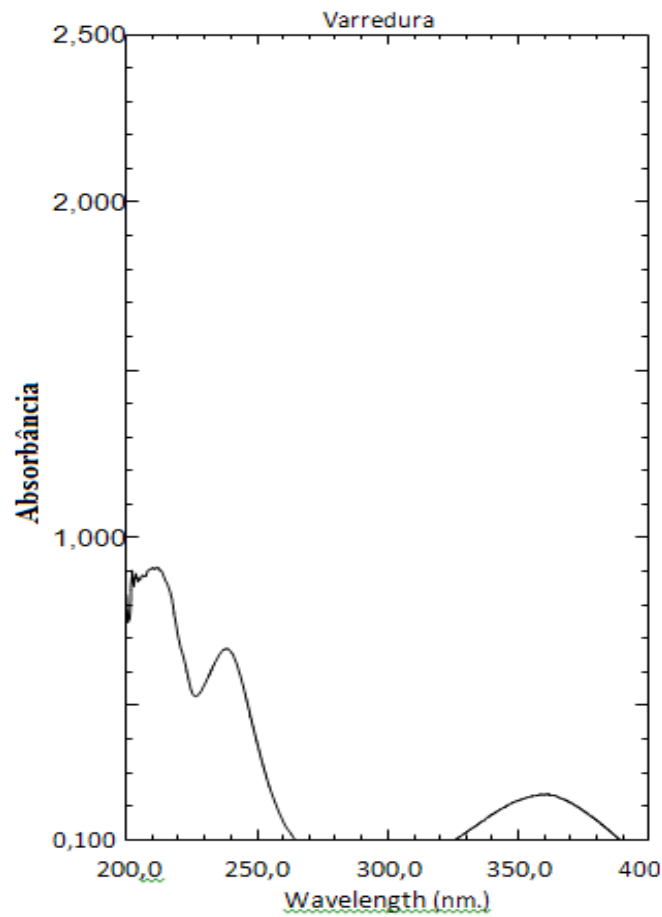


Figura 2. Espectrofotometria por varredura do besilato de anlodipino.

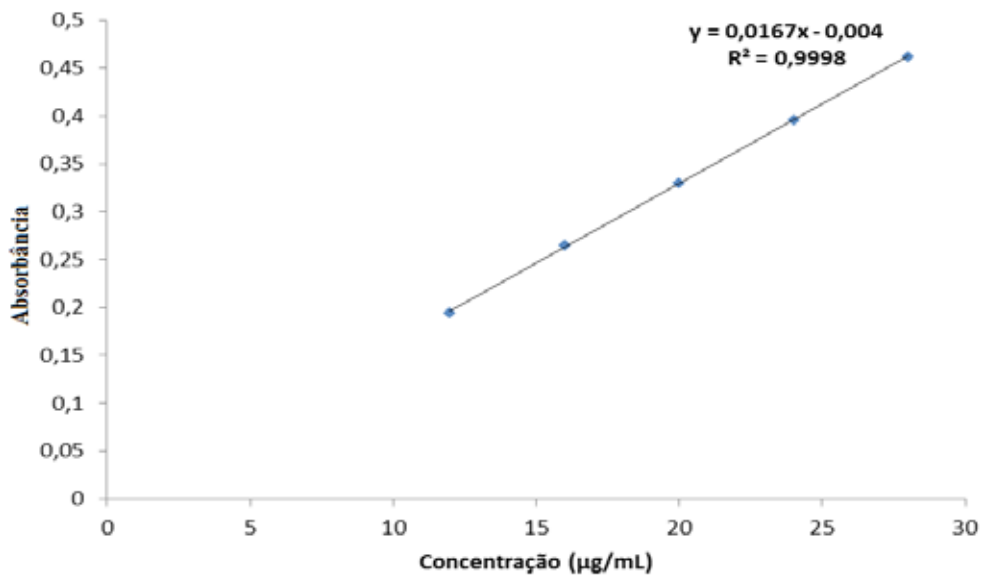


Figura 3. Curva de calibração do besilato de anlodipino por absorbância no comprimento de onda de 360 nm.

Foram determinados os pesos de cada unidade de comprimido inteiro e os resultados obtidos nas determinações de peso médio das cápsulas e dos comprimidos inteiros partidos estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados da variação de peso dos comprimidos inteiros, comprimidos partidos e cápsula de besilato de anlodipino.

Amostras	Comprimidos partidos	Comprimidos Partidos	Comprimidos Partidos	Cápsulas
	Inteiros	por cortador	por faca	Peso Médio (mg)
	Peso Médio (mg)	Peso Médio (mg)	Peso Médio (mg)	
1	360,2	186,2	204,5	103,0
2	358,7	181,9	153,3	106,3
3	376,4	173,5	190,3	102,8
4	369,4	182,2	169,2	104,3
5	357,9	167,6	210,9	109,0
6	377,0	181,3	153,5	103,6
7	374,6	202,4	187,9	107,7
8	369,3	161,5	160,3	106,9
9	373,6	182,6	161,1	107,7
10	362,6	174,8	191,1	104,6
11	369,6	193,7	190,1	102,0
12	368,6	134,2	174,8	103,3
13	362,4	170,7	184,8	107,2
14	373,9	191,3	188,8	105,2
15	361,7	194,5	179,4	106,7
16	357,4	175,9	178,8	102,6
17	372,4	184,9	201,8	108,1
18	371,7	175,1	168,1	103,0
19	360,9	173,5	184,2	104,1
20	353,2	177,4	175,8	109,0
Média	366,58	178,26	180,44	105,36
Desvio Padrão	7,2244	14,3003	16,2279	2,3016
#CV%	1,9708	8,0221	8,9937	2,1846

#CV% = Coeficiente de variação (n = 20 determinações)

Já os resultados de uniformidade de conteúdo de comprimidos inteiros estão mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Uniformidade de conteúdo de comprimidos de besilato de anlodipino inteiros 10 mg.

Amostras	Comprimidos %
1	102,18
2	94,44
3	100,23
4	104,20
5	94,75
6	106,95
7	101,55
8	101,55
9	100,81
10	104,52
Média	101,12
Desvio Padrão	3,9811
#CV%	3,9371

#CV% = Coeficiente de variação (n = 10 determinações)

As análises de uniformidade de conteúdo em cápsulas de besilato de anlodipino 5mg e os valores de uniformidade de conteúdo dos comprimidos partidos por faca e cortador de comprimidos estão dispostos na Tabela 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3. Uniformidade de conteúdo em cápsula de besilato de anlodipino 5 mg.

Amostras	Cápsulas (%)
1	79,35
2	65,41
3	75,14
4	75,46
5	70,35
6	82,12
7	101,44
8	94,83
9	52,02
10	78,45
Média	77,46
Desvio Padrão	13,9646
#CV (%)	18,0290

#CV% = Coeficiente de variação (n = 10 determinações)

Tabela 4. Uniformidade de conteúdo de comprimidos partidos por faca e cortador de comprimidos.

Amostras	Cortador %	Faca %
1	100,43	106,14
2	93,86	80,64
3	88,65	105,30
4	90,36	93,70
5	83,57	110,62
6	92,68	83,25
7	102,55	102,18
8	57,76	85,22
9	91,29	86,66
10	92,15	108,19
11	101,31	104,46
12	71,67	94,96
13	83,41	97,26
14	91,11	99,12
15	97,26	100,57
16	88,09	99,48
17	97,82	113,68
18	83,59	93,13
19	80,89	98,43
20	89,86	94,73
Média	88,92	97,89
Desvio Padrão	10,5221	9,0925
#CV%	11,8337	9,2889

#CV% = Coeficiente de variação (n = 20 determinações)

A contabilização da perda de massa durante o processo de partição pode ser visualizado na Tabela 5.

Tabela 5. Perda de massa durante a partição.

Amostras	Cortador (mg)	Faca (mg)
1	1,5	1,1
2	12,9	1,0
3	13,5	1,3
4	10,0	9,6
5	4,3	9,9
6	29,5	4,8
7	10,4	1,0
8	1,3	1,3
9	0,9	1,0
10	2,3	3,4
Média	8,66	3,44
%	4,86	1,91

As análises de uniformidade de conteúdo de conteúdo do besilato de anlodipino na apresentação de comprimidos de 10 mg e cápsulas de 5 mg estão apresentados na figura 4.

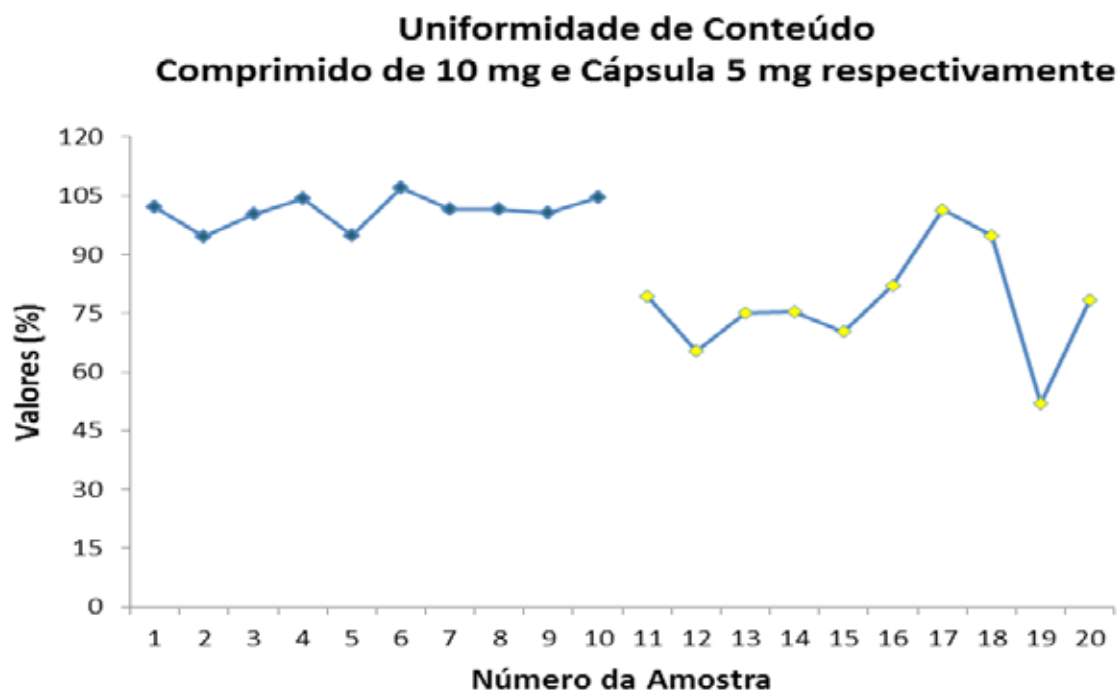


Figura 4. Comparação das uniformidades de conteúdo de medicamentos não partidos.

Comparação dos resultados de uniformidade de conteúdo de comprimidos de 10 mg, com a utilização dos dois objetos cortantes: o cortador de comprimidos e a faca respectivamente, estão mostrados na Figuras 5.



Figura 5. Comparativo de uniformidade de conteúdo entre os instrumentos de corte dos comprimidos.

4. DISCUSSÃO

A solução preparada com 20 $\mu\text{g/mL}$ besilato de anlodipino preparada em metanol apresentou picos máximos de absorção em 360, 237,2 e 211,8 nm na varredura feita entre 200 a 400 nm. Nos compostos orgânicos, os que possuem dupla ligação absorvem fortemente no ultravioleta remoto. Os compostos que possuem ligações simples e duplas alternadamente, chamadas de ligações conjugadas, produzem absorção em comprimentos de ondas maiores. Quanto mais extenso for o sistema conjugado, mais longos serão os comprimentos de onda absorvidos, podendo chegar à região do visível (SILVERSTEIN, 1994).

Segundo a Farmacopeia britânica, (2003) o espectro do besilato de anlodipino apresenta os seguintes máximos em 238 e 360 nm. Estes, podem ser atribuídos as transições eletrônicas $\pi\text{-}\pi^*$ aromáticas e das transições dos elétrons não ligantes do oxigênio $\pi\text{-}\pi^*$, respectivamente (MALESUK, 2005).

Foi determinada a curva de calibração do método para a quantificação das formas farmacêuticas no espectrofotômetro empregando comprimentos de onda em 360 nm, utilizando metanol como solvente as concentrações da substância química de referência foram de 12 a 24 $\mu\text{g/mL}$, com intervalo de 4,0 $\mu\text{g/mL}$. A partir dos dados das absorbâncias foram definidos a equação da reta, $y = 0,0167x - 0,004$, e o coeficiente de correlação de Pearson (R^2). O valor de (R^2) deve estar compreendido entre 0 e 1. Quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade de existir uma relação linear definidos entre as variáveis x (concentração) e y (absorbância) (VOGEL, 1992). O valor obtido para o coeficiente de correlação na solução foi de 0,9998 (Figura 3), indicando a linearidade do método.

Especificações descritas em compêndios oficiais preconizam que, para comprimidos cujo valor nominal declarado de peso estiver compreendido até 80 mg, o limite de variação permitido é de +/- 10%. Pode-se tolerar não mais que 2 unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou a baixo do dobro das porcentagens indicadas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Os resultados de peso médio, apresentados na Tabela 1, indicam que todos os comprimidos não partidos estão de acordo com as especificações. Dentre os comprimidos partidos por cortador de comprimidos dois valores excederam os +/- 10% sendo que um dos valores ultrapassou os +/- 20%, diante disto estão não conforme para peso médio. Os resultados de peso médio dos comprimidos partidos por faca apresentou seis valores fora das especificações com nenhum acima de 20%. As cápsulas apresentaram variação de peso dentro das especificações.

De acordo com a Tabela 5 verificou-se que a massa perdida pelo cortador de comprimidos foi de 4,86% entre as 10 unidades de comprimidos e 1,91% perdidos ao utilizar a faca para a separação de 10 unidades.

Os valores não conformes para o peso médio proveniente das análises de partes de comprimidos concorrem com os expostos por Biron (1999), onde relataram perdas maiores que 14% ao partirem comprimidos ao meio, e maiores que 27% ao dividi-los em quatro (CONTTI et al., 2007). Não existem especificações para perda máxima de massa durante o processo de divisão. Alguns autores consideram aceitáveis perdas de até 1% (VAN SANTEN et al., 2002).

Em 2001, a Farmacopéia Européia adotou uma alteração na monografia dos comprimidos, incluindo um parágrafo requerendo o teste de uniformidade de conteúdo ou de massa para as partes divididas dos comprimidos marcados. Tal requerimento não é exclusivo aos medicamentos contendo fármacos com baixo índice terapêutico (COHEN, 2002).

A adoção deste requerimento foi um fato importante, contudo, não ficou claro no texto quando é necessário realizar o teste de uniformidade de conteúdo ou o de massa. Ainda, o método de quebra não foi definido.

A uniformidade de conteúdo é feita quando o comprimido preenche as especificações a menos de 25 mg de princípio ativo e/ou possuir menos de 25% em peso da dose unitária da forma farmacêutica. Sendo que as formas farmacêuticas analisadas compreendem esta especificação. Assim, o produto cumpre o teste se a quantidade do componente ativo em cada uma das 10 unidades testadas por uniformidade de conteúdo está situada entre 85 a 115% da quantidade declarada e o desvio padrão relativo não é maior que 6% (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Se uma unidade estiver fora da faixa de 85% a 115% da quantidade declarada, mas nenhuma fora da faixa de 75% a 125% da quantidade declarada, ou se o desvio padrão relativo for maior que 6% ou se ambas as condições forem observadas, testar mais 20 unidades (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

O produto cumpre o teste se não mais que uma das 30 unidades testadas está fora da faixa de 85 a 115% da quantidade declarada e se o desvio padrão relativo das 30 unidades testadas não é maior que 7,8% (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Os valores de uniformidade de conteúdo dos comprimidos de besilato de anlodipino inteiro atende as especificações, pois todos os valores estiveram entre 85 e 115% e o desvio padrão relativo de 3,94% esteve abaixo de 6% conforme a Tabela 2.

Os comprimidos cortados por cortador de comprimidos apresentaram quatro valores abaixo de 85% e um deste inferior a 75% e o desvio padrão de aproximadamente 11,83 % que implica em uma não conformidade, de acordo com a tabela conforme a Tabela 4.

Já os comprimidos cortados pela faca apresentaram dois valores abaixo das especificações e um desvio padrão relativo de 9,29% de acordo com a Tabela 4, implicando em uma não conformidade.

Os instrumentos podem levar a quebra do comprimido mais fácil, mas também pode causar dificuldades e não melhorar a precisão da quebra. Teng et al. 2002, demonstraram que a maioria dos comprimidos anti-hipertensivos estudados não quebrou com uniformidade, apesar de serem sulcados, sendo identificados diversos comprimidos que, quando divididos, resultaram em metades com conteúdo fora da especificação farmacopeica de 85% a 115%, limites adotados para o teste de uniformidade de conteúdo para unidades íntegras.

O teste de uniformidade de conteúdo para as cápsulas contendo besilato de anlodipino 5 mg apresentaram oito valores abaixo da especificação de 85%, sendo que destes três abaixo de 75%, com um desvio padrão relativo de aproximadamente 18,03% conforme Tabela 3 sendo estes valores bem inferiores as uniformidades de conteúdo dos comprimidos de besilato de anlodipino 10 mg não partidos conforme Figura 4.

O que se pode perceber é que há falta de padronização das técnicas e produtos utilizados nas farmácias magistrais para a obtenção de medicamentos manipulados é um problema que atualmente afeta o setor. Existem alguns fatores que dificultam a implementação de sistemas de informação que visem garantir a qualidade do produto manipulado, como por exemplo: a inviabilidade de realizar todos os ensaios exigidos pela ANVISA para a indústria de medicamentos que possui uma fórmula padrão e produz em grandes quantidades e a falta de referências bibliográficas que auxiliem na escolha dos excipientes e associação de fármacos (ANVISA, 2005).

5. CONCLUSÃO

A avaliação dos dados sugere que os comprimidos industrializados inteiros estão de acordo com as especificações farmacopeicas em relação à variação de peso e uniformidade de conteúdo. Dentre os dois instrumentos utilizados para cotar os comprimidos verificou-se que ambos apresentaram-se não conformes, apesar do cortador de comprimidos ser indicado para separar comprimidos, demonstrou-se menos eficiente que a faca. O cortador apresentou menos desvios no peso médio e mais perdas de massa e a faca demonstrou mais desvios no peso médio e menos perda do núcleo do comprimido.

O medicamento manipulado apresentou conformidade quanto ao peso médio que é o teste usualmente feito nas farmácias magistrais e quanto à uniformidade de conteúdo apresentou-se os piores resultados. Desse modo em relação às análises feitas, sugere-se que o comprimido industrializado não partido torna-se a forma mais confiável para se ter a concentração do princípio ativo dentro das especificações.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulação para farmácias magistrais. Revista Saúde Pública. São Paulo, v.39, n.4, p 691-694; 2005.

ANVISA 2003: <http://www.anvisa.gov.br/faqdinamica/index.asp?Secao=Usuario&usersecoes=36&userassunto=84>, acesso 08/03/11 às 19:00h.

BIRON C.; LICZNAR P.; HANSEL S.; SCHVED JF. Oral anticoagulant drugs: do not cut tablets in quarters. Haemost. 1999; 82: 1201.

BRITISH PHARMACOPOEIA 2003. London: Her Majesty's Stationary Office, 2003. p.1423.

BROOK, R.D. Drug selection in hypertension. American College of Cardiology Current. Journal Review, December, p. 21-26, 2004.

COHEN, J.S. Tablet Splitting: Imperfect Perhaps, But Better Than Excessive Dosing. J. Am.Pharm. Assoc., v.42, n.2, p.160-2, 2002.

CONTI, M. A.; ADELINO, C. C.; LEITE, L. B.; VASCOCELSOS, S. B. Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado. Farmacoterapeutica, São Paulo, v.12, n.4 , p.1-3, 2007.

COSTA, P.; AMARAL, H.; FERREIRA, D.C.; LOBO, J.M.S. Divisibilidade de comprimidos. Revista Portuguesa de Farmácia. v.XLVII, n.1, 1998.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5. ed. São Paulo: Fiocruz, p.v.1-73-v1, 2010.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA. VI. INFARMED- INCM, Lisboa, 1997.p.138.

HIPERTENSÃO. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 9, n. 4, Sept. 2006 . http://www.sbh.org.br/revistas/2006_N4_V9/RevHipertensao4_2006.pdf. acessado em 01.06.2012

MALESUK, M. D. Desenvolvimento e validação de metodologia para análise de besilato de anlodipino em formas farmacêutica. Santa Maria: UFSM, p.20-130, 2005.

MARRIOTT, J.L.; NATION, R.L. Splitting tablets. Aust. Prescr., v.25, n.6, p.133-5, 2002.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. Identificação. Espectrométrica de Compostos Orgânicos, LTC: Rio de Janeiro, 5ª ed., p.304,1994.

TENG, J.; SONG, C. K.; WILLIAMS, R.L.; POLLI, J.E. Lack of Medication Dose Uniformity in

Commonly Split Tablets. *J. Am. Pharm. Assoc.*, v.42, n.2, p195-199, 2002.

VAN SANTEN, E.; BARENDS, D.M.; FRIJLINK, H.W. Breaking of scored tablets: a review. *Eur. J.Pharm. Biopharm.* v.53, p.139-145, 2002.

VOGEL, A.I. *Análise química quantitativa*. 5.ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1992. 712p.

WOLF-MAIER, K. Hypertension treatment and control in five European countries. Canadá, and the United States. *Hypertension*, v.43, n.1, p.10-7, 2004.