

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**RÔMULO DE ALMEIDA RIBEIRO**

**COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES MEIOS DE DISSOLUÇÃO PARA  
COMPRIMIDOS CONTENDO CARVEDILOL**

**JUIZ DE FORA**  
**2016**

**Rômulo de Almeida Ribeiro**

**COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES MEIOS DE DISSOLUÇÃO PARA  
COMPRIMIDOS CONTENDO CARVEDILOL**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de Farmácia  
da Universidade Federal de Juiz de  
Fora como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

**Orientador: Prof. Dr. Guilherme Diniz Tavares**

**Juiz de Fora**

**2016**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ribeiro, Rômulo de Almeida.

Comparação entre diferentes meios de dissolução para comprimidos contendo carvedilol / Rômulo de Almeida Ribeiro. -- 2016.

36 f.

Orientador: Guilherme Diniz Tavares

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica, 2016.

1. carvedilol. 2. Dissolução in vitro. 3. Meio de dissolução. I. Tavares, Guilherme Diniz, orient. II. Título.

**Rômulo de Almeida Ribeiro**

**Comparação entre diferentes meios de dissolução para comprimidos contendo  
carvedilol**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de Farmácia  
da Universidade Federal de Juiz de  
Fora como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Guilherme Diniz Tavares - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

MSc. Urias Pardócimo Vaz  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Profa. Dra. Fernanda Maria Pinto Vilela  
Universidade Federal de Juiz de Fora

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente à Deus, pela oportunidade de estar aqui nesse momento apresentando este trabalho em uma das principais Faculdades de Farmácia do país.

Agradeço à minha família por todo amor e apoio incondicional.

Agradeço ao Professor Guilherme pela paciência e orientação deste trabalho.

Ao Mestre Urias pela ajuda na execução prática do trabalho e toda calma e tranquilidade para ensinar.

## RESUMO

O carvedilol (CVD) é um fármaco anti-hipertensivo da classe dos  $\beta$ -bloqueadores comercializado, mais comumente, sob a forma de comprimidos. Tal substância é classificada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) como de classe II e, dessa forma, o processo de dissolução é a etapa limitante para uma adequada biodisponibilidade desse ativo. Nesse contexto, os estudos de dissolução *in vitro* constituem importantes ferramentas para o desenvolvimento racional de formulações contendo CVD. Apesar disso, a Farmacopeia Brasileira ainda não contempla monografia oficial, e conseqüentemente parâmetros para o teste de dissolução, para produtos acabados contendo CVD. Sob essa perspectiva, este trabalho teve como objetivo a avaliação comparativa de três diferentes meios: Tampão acetato pH 4,0 (1); HCl 0,1M (2) e HCl 0,1M contendo 1% de lauril sulfato de sódio (3), visando auxiliar na padronização de metodologia para o teste de dissolução para formas sólidas contendo CVD. Primeiramente, foi avaliada a estabilidade do fármaco nos três meios estudados e, como resultado, o mesmo mostrou-se estável em todas as condições. Posteriormente, foi obtido o perfil de dissolução do fármaco nos três diferentes meios, com coletas em 5, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos. Além disso, foi calculada a eficiência de dissolução do fármaco para cada uma das condições estudadas. Como resultado, percebeu-se que os meios à base de HCl 0,1M propiciaram, em todos os tempos avaliados, maiores porcentagens de fármaco dissolvido quando em comparação ao meio contendo tampão acetato pH 4,0 ( $p < 0,05$ ). Ressalta-se ainda que para os meios 2 e 3 não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para os valores de porcentagem de CVD dissolvido, bem como em relação à Eficiência de Dissolução (ED). Entretanto, como esperado, tais valores foram diferentes ( $p < 0,05$ ) daquele obtido a partir da utilização do meio 1. Pelo exposto, pode-se sugerir que, dentre as condições avaliadas, o meio composto por HCl 0,1M possa ser o mais promissor para a padronização do teste de dissolução para formas farmacêuticas sólidas contendo CVD, sobretudo por razões econômicas e relacionadas à facilidade de preparo.

Palavras-chave: Carvedilol; Dissolução *in vitro*; Meio de dissolução.

## ABSTRACT

Carvedilol (CVD) is a  $\beta$  blocker antihypertensive drug, commercialized as tablets and classified as a class II drug by the Biopharmaceutical Classification System (SCB). The dissolution process of said drug qualifies as a limiting step for an adequate bioavailability. In this context, the *in vitro* dissolution studies are important tools for the rational development in formulations containing CVD. Nevertheless, Brazilian Pharmacopeia does not include an official monograph; therefore, it does not include parameters for the dissolution test of finished products containing CVD. From this perspective, the objective of this study was the comparative evaluation of three different mediums: Acetate buffer pH 4.0 (1); 0.1M HCl (2) and 0.1M HCl containing 1% sodium lauryl sulfate (3), aiming for a methodology standardization for the dissolution test of solid forms containing CVD. First, the drug stability was evaluated in the three previously mentioned mediums, which resulted stable under all three different conditions. The dissolution profile was obtained under all three conditions and it was sampled at 5, 10, 15, 20, 30 and 45 minutes. The drug dissolution efficiency was also calculated for each studied condition. As a result, it was perceived the HCl 0.1M mediums provided higher drug dissolved percentage, during all evaluated times, when compared to the acetate buffer medium pH 4,0 ( $p < 0,05$ ). It is important to note that there were no significant differences recorded in percentage of dissolved CVD in relation with the Dissolution Efficiency (ED) for mediums 2 and 3. However, as expected, these values were significantly different ( $p < 0.05$ ) from that obtained from the use of the medium 1. Based on these findings, HCl 0.1M medium can be suggested as the most promising for the standardization of the dissolution test for the solid pharmaceutical forms containing CVD, especially for economic and efficiency reasons.

Keywords: Carvedilol; *In vitro* dissolution; Dissolution medium

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

CVD	Carvedilol
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
HCl	Ácido clorídrico
ED	Eficiência de dissolução
LSS	Lauril sulfato de sódio
ASC	Área sob a curva
TGI	Trato gastrointestinal
RPM	Rotações por minuto
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SQR	Substância Química de Referência
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Estrutura química do carvedilol.....	13
---	----

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Curvas de absorvância máxima do carvedilol nos diferentes meios de dissolução .....	25
Gráfico 2: Curva de calibração do carvedilol em tampão acetato pH 4,0 .....	26
Gráfico 3: Curva de calibração do carvedilol em HCl 0,1M .....	26
Gráfico 4: Curva de calibração do carvedilol em HCl 0,1M contendo LSS 1% .....	27
Gráfico 5: Perfil de dissolução comparativo nos três meios estudados.....	28

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Estabilidade do Fármaco após duas horas de exposição aos diferentes meios de dissolução .....	24
Tabela 2: Análise estatística dos dados obtidos nas dissoluções.....	30
Tabela 3: Valores da área sob a curva (ASC) e eficiência de dissolução para o carvedilol nas diferentes condições avaliadas .....	31

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	122
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	133
2.1. CARVEDILOL .....	133
2.2. DISSOLUÇÃO .....	155
2.3. FATORES QUE INFLUENCIAM O PROCESSO DE DISSOLUÇÃO ...	156
2.4. TESTE DE DISSOLUÇÃO .....	177
2.5. PERFIL DE DISSOLUÇÃO .....	177
3. OBJETIVOS .....	199
3.1. OBJETIVO GERAL .....	199
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	199
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	20
4.1. REAGENTES .....	20
4.2. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS .....	20
4.3. MÉTODOS .....	211
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	244
6. CONCLUSÃO .....	322
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	333

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em muitos países do mundo, em sua maioria os países desenvolvidos, se tornando assim, um problema de saúde pública mundial. A sua prevalência é de cerca de 30% no mundo, sendo considerada como um importante fator de risco para vários problemas de saúde, como o acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca. Neste contexto, a hipertensão arterial representa um elevado custo econômico e social sobre os sistemas de saúde, famílias e sociedade como um todo. O carvedilol é um agente hipotensor amplamente utilizado no tratamento da hipertensão arterial sistêmica e controle de doenças cardiovasculares, visando diminuir a alta taxa de mortalidade causada por estas (BORBA *et al.*, 2013).

A administração do carvedilol é feita através da via oral, que é uma via de maior aceitabilidade e menor custo. Nesse sentido, para que o tratamento seja efetivo, a biodisponibilidade do fármaco deve ser adequada, e para isso o mesmo deve apresentar solubilidade e permeabilidade satisfatórias no trato gastrointestinal (TGI) (SOUZA *et al.*, 2007). Assim, os estudos de dissolução *in vitro* constituem ferramentas essenciais para a previsão da solubilidade do ativo no TGI. Em tais estudos, o meio de dissolução empregado é de fundamental importância para a obtenção de resultados satisfatórios.

Pelo exposto, e também considerando que o fármaco é um medicamento listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), e por não haver monografia oficial na Farmacopeia Brasileira para formas farmacêuticas sólidas contendo o fármaco em estudo, o objetivo deste trabalho foi avaliar diferentes meios de dissolução para comprimidos contendo carvedilol.

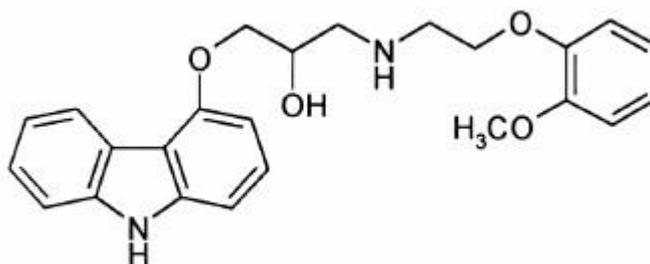
## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. CARVEDILOL

#### 2.1.1 Características físico-químicas

O carvedilol (Figura 1), denominado quimicamente (2RS)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi) etil]amino]propan-2-ol, tem fórmula molecular  $C_{24}H_{26}N_2O_4$  e massa molecular 406,47 g. É um sólido a temperatura ambiente e seus cristais são brancos ou quase brancos, e quando secos, possuem não menos que 99,0% e não mais que 101,0% de  $C_{24}H_{26}N_2O_4$ . É praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em álcool, pouco solúvel em metanol e muito solúvel em ácido acético (JAPANESE PHARMACOPEIA, 2011).

Figura 1: Estrutura química do carvedilol



Fonte: LANZANOVA, 2007

O pKa do carvedilol é de 7,8 prevendo que quanto menor o pH, maior a concentração do carvedilol na sua forma ionizada. Consequentemente, maior a sua solubilidade em pH mais ácidos. Por outro lado, o log P em octanol/água do carvedilol é de 3,10 em pH 9,0; 2,74 em pH 7,0 e de 1,93 em pH 5,0 (LOFTSSON et al., 2008). Ou seja, quanto maior o pH, melhor a sua permeabilidade.

De acordo com esse pK<sub>a</sub>, pode-se considerar que quanto menor o pH, maior a concentração da forma ionizada do fármaco e portanto, maior a sua solubilidade em meios ácidos. Tendo em mãos o pK<sub>a</sub> do fármaco, através da equação de Henderson-Hasselbalch podemos prever a solubilidade do fármaco em determinado pH. Por se tratar de uma base fraca a equação a ser utilizada é  $pH = pK_a + \log_{10}([B]/[BH^+])$  (AULTON, 2005).

É importante ressaltar que cada substância pode se apresentar em mais de uma forma cristalina ao qual se dá o nome de polimorfo. Para a indústria farmacêutica, é de extrema importância estudar isso, pois cada polimorfo pode apresentar uma biodisponibilidade distinta, e isso pode alterar algumas propriedades do fármaco, dentre elas a velocidade de dissolução do fármaco, solubilidade e estabilidade química. Conseqüentemente, a sua bioequivalência e biodisponibilidade no organismo (GALLO, 2014).

### 2.1.2. Propriedades farmacológicas e indicações

Considerando a frequência que ocorrem no mundo, as doenças cardiovasculares podem ser consideradas um dos mais importantes grupos de doença na atualidade. Uma das classes de fármacos mais utilizados, visando um tratamento eficaz desses distúrbios cardiovasculares, são os fármacos  $\beta$ -bloqueadores (LANZANOVA, 2007).

Os fármacos  $\beta$ -bloqueadores inibem a ação das catecolaminas adrenalina e noradrenalina, sobre parte do sistema nervoso simpático, como também dos receptores adrenérgicos  $\beta$ . Esses são divididos em três subtipos de receptores beta, chamados de  $\beta$  1,  $\beta$  2 e  $\beta$  3 (GALLO, 2014)

O carvedilol é um desses fármacos  $\beta$ -bloqueadores, do tipo não seletivo, sendo que a seletividade  $\beta_1$  e  $\beta_2$  é moderada, ele também possui atividade vasodilatadora por ter atividade de bloqueio dos receptores  $\alpha$ . Atua como antioxidante e neutralizador de radicais de oxigênio protegendo as membranas cardíacas. É indicado para tratamento de hipertensão arterial principalmente, e em alguns casos de insuficiência cardíaca e angina do peito (LANZANOVA, 2007).

### 2.1.3 Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas

Após administração oral, o carvedilol é rapidamente absorvido, atingindo sua concentração plasmática máxima em aproximadamente 1 hora, embora a presença de alimentos possa fazer com que esse tempo possa ser aumentado. É extensamente metabolizado no fígado fazendo com que seu efeito de primeira passagem seja de 60% à 75%, tornando a sua biodisponibilidade absoluta de 25%. O carvedilol é altamente lipofílico, se liga quase que por totalidade às proteínas plasmáticas, o que faz com que

uma alta taxa do fármaco, cerca de 95% dele, seja distribuído no plasma. A meia-vida de eliminação média do medicamento é de aproximadamente 6 horas, seu clearance plasmático é de 500 - 700 mL/min. A eliminação é primariamente biliar sendo as fezes, a principal via de excreção. Uma menor fração é eliminada pelos rins na forma de metabólitos (Das Gupta *et al*, 1990; Wendt *et al*, 1987; Packer *et al*, 1996).

#### 2.4.4 Formas de apresentação

O carvedilol encontra-se no mercado na forma farmacêutica de comprimido em dosagens de 25 mg, 12,5 mg, de 6,25 mg e de 3,125 mg. O medicamento de referência é o Coreg® (ANVISA, 2016) fabricado pela Roche, embora o medicamento que foi utilizado no presente trabalho seja o similar a esse, o Cardilol® que é fabricado pela Libbs.

## 2.2. DISSOLUÇÃO

Os estudos de dissolução são de suma importância para as etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnico de fármacos, tornando possível a verificação da estabilidade das formulações. No âmbito da produção farmacêutica e controle de qualidade, o teste de dissolução pode apresentar resultados que detecte desvios de fabricação, visando assegurar a uniformidade durante a produção de um lote. Após o registro do fármaco, caso haja mudanças a serem feitas na formulação, os testes de dissolução também podem ser utilizados, assim como auxiliar em estudos de bioequivalência (SOUZA *et al.*, 2007).

Visando a absorção dos fármacos, para que este atinja níveis sistêmicos e possam exercer os efeitos desejados, o fármaco deve estar solubilizado. Os testes de dissolução também são utilizados nesse sentido, de simular as condições gastro-intestinais e conseqüentemente, avaliar como o fármaco se saiu nas condições aplicadas, garantindo a qualidade do medicamento e percebendo possíveis problemas de solubilização da formulação (LANZANOVA, 2007).

## 2.3. FATORES QUE INFLUENCIAM O PROCESSO DE DISSOLUÇÃO

Alguns fatores podem prejudicar ou favorecer o processo de dissolução, levando a problemas em relação à biodisponibilidade e bioequivalência. Existem

fatores relacionados ao indivíduo, tomando por exemplo, aumento ou diminuição da motilidade intestinal, pH e alimentação. Com o aumento da motilidade intestinal, o processo de desintegração é favorecido, deixando as partículas em tamanhos menores, aumentando a facilidade do processo de dissolução do fármaco. Já o pH interfere na dissolução devido ao fato de o fármaco ter sua solubilidade aumentada caso este esteja na sua forma ionizada, e isso é favorecido se o pH for o ideal. Por outro lado, se o tempo de permanência do medicamento no estômago for maior, e o pH for o ideal, a solubilidade também será facilitada. Já para os alimentos, a presença desses no estômago faz com que o pH estomacal aumente, também leva a uma menor velocidade de esvaziamento gástrico, fazendo com que o fármaco permaneça por mais tempo no estômago e ao aumento da motilidade intestinal. Isso levará a um aumento ou diminuição da solubilidade dependendo das características de cada fármaco. Além disso, a presença de alimentos faz aumentar as excreções de sais biliares que facilitam a solubilidade de fármacos pouco solúveis no meio aquoso (STORPIRTIS *et al.*, 2011).

Outros fatores que podem interferir no processo de dissolução são fatores relacionados ao fármaco, devido às características inerentes do próprio, e pela presença ou não de excipientes que favoreçam ou dificultem a dissolução. Assim, no caso de fármacos de baixa solubilidade a tendência é a adição de desintegrantes ou tensoativos que podem contribuir para o processo de dissolução, de modo contrário, a adição excessiva de lubrificantes com características hidrofóbicas, tais como o estearato de magnésio, pode dificultar esse processo (BORTOLUZI, 2008; LACHMAN *et al.*, 2001). O processo produtivo do fármaco também pode ser levado em conta por poder causar interferências na dissolução, como por exemplo, na granulação por via úmida, que tende a melhorar o nível de dissolução por oferecer uma maior hidrofiliabilidade às substâncias pouco solúveis em água (MARCOLONGO, 2003, PRISTA *et al.*, 1996). Outro exemplo é a compressão direta que utiliza excipientes de granulometria inferior, resultando uma melhor dissolução do comprimido, assim como a força de compressão exercida pelos punções sobre o comprimido, que é diretamente proporcional à desintegração desse, bem como à taxa de dissolução do fármaco, onde, quanto maior a força de compressão, mais duro será o comprimido, o que levaria a uma desagregação dificultada deste no meio de dissolução, resultando em uma biodisponibilidade comprometida. (LACHMAN *et al.*, 2001; PRISTA *et al.*, 1996).

## 2.4. TESTE DE DISSOLUÇÃO

Trata-se de um teste que possibilita quantificar o princípio ativo dissolvido em um meio de dissolução sob condições experimentais determinadas por farmacopeias, buscando assim, demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em questão (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

Tal teste é importante para esclarecer mecanismos envolvidos na liberação *in vitro* do fármaco para que o desenvolvimento farmacotécnico deste não interfira na sua solubilização e consequente liberação *in vivo* (CARDOSO, 2007).

A realização do teste é feita em um equipamento denominado dissolutor, que apresenta cubas que são preenchidas com os meios de dissolução determinados pelas farmacopeias, onde tais meios podem interferir diretamente no teste devido a fatores como: o volume do meio, que é inversamente proporcional à solubilidade do fármaco, ou seja, quanto menor a solubilidade da substância ativa, maior o volume de meio necessário para que não haja uma concentração saturada do ativo; a temperatura que sempre deve ser mantida próxima da temperatura corporal visando mimetizar as condições *in vivo*; e finalmente, o pH do meio, sendo que deve ser levado em conta nesse sentido, a forma de liberação do fármaco (imediate ou não) e seu local de absorção. A agitação do meio pode ser feita por aparatos em cestas ou em formas de pás, e o aparelho deve ser mantido longe de qualquer outra forma de vibração para evitar agitação extra no meio. O aparelho também deve propiciar ao analista a visualização das amostras e dos agitadores durante o teste (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; ESPINDOLA *et al.*, 2015; MARCOLONGO, 2003).

O teste de dissolução determina que em um tempo específico, a solução deva conter uma porcentagem mínima dissolvida que é chamada de “Q”. Por outro lado, quando a intenção é descrever a dissolução do fármaco ao longo do tempo, pode-se obter o perfil de dissolução, o qual evidencia uma avaliação mais conclusiva sobre o seu processo de dissolução (MARCOLONGO, 2003).

## 2.5. PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O perfil de dissolução é um teste que pode variar de acordo com o fármaco analisado, porém baseia-se na avaliação da dissolução do medicamento em um determinado meio de dissolução em um determinado tempo (CHAUD *et al.*, 2005).

Traçando graficamente o perfil de dissolução, obtêm-se parâmetros cinéticos importantes para a determinação da eficiência do processo, além do tempo necessário para que determinadas porcentagens do fármaco se dissolvam. Dessa forma, o ensaio possibilita tirar inferências a respeito das características farmacotécnicas *in vitro* de determinada formulação de uma forma farmacêutica sólida e avaliá-las quanto à qualidade, eficácia e segurança quando correlacionadas para *in vivo* (CHAUD *et al.*, 2005).

A representação gráfica do perfil de dissolução é composta por duas etapas. A primeira parte caracteriza-se por uma curva ascendente, de modo que representa a liberação do fármaco no meio, ou o início da dissolução, podendo esta, ser de forma imediata, controlada ou prolongada. A segunda parte, ou platô, inicia-se quando não há a elevação dos níveis de liberação do fármaco através do tempo, ou seja, já houve a liberação total do fármaco e conseqüentemente a estabilização dos níveis de concentração deste (POLLI *et al.*, 1996).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar e comparar diferentes meios de dissolução para comprimidos contendo carvedilol, a partir de seus perfis de dissolução.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar a estabilidade do carvedilol nos meios de dissolução propostos;
- Obter e avaliar comparativamente o perfil de dissolução do carvedilol em cada um dos meios de dissolução estudados;
- Calcular e avaliar comparativamente a Eficiência de Dissolução do carvedilol considerando os diferentes meios estudados.
- Por se tratar de um fármaco que consta no Registro Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), e não haver monografia oficial do fármaco na Farmacopeia Brasileira, propor alternativas para a realização do perfil de dissolução em relação ao descrito na Farmacopeia Japonesa.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. REAGENTES

- Padrão primário de carvedilol, SIGMA, lote: P500265
- Medicamento similar Cardilol® 25 mg, LIBBS, lote 16A0500
- Metanol, NEON, lote: 15079
- Ácido acético, VETEC, lote: 1108325
- Acetato de sódio tri-hidratado, VETEC, lote: 0603740
- Ácido clorídrico, VETEC, lote: DCBB2077
- Lauril Sulfato de Sódio, VETEC, lote: 035590
- Água destilada

### 4.2. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

- Espectrofotômetro Biospectro modelo SP-220
- pHmetro MS TecnoPON modelo  $\mu$ PA-210/ $\mu$ PA210P
- Dissolutor Hanson Research modelo SR6-FLASK
- Pipeta Finnpiilette LabSystems
- Papel de filtro qualitativo Nalgon de diâmetro 3 micra.

### 4.3 MÉTODOS

Para a realização do trabalho em questão, foi utilizado o fármaco similar Cardiolol® de dosagem 25 mg, fabricado pelo laboratório Libbs de lote 16A0500.

#### 4.3.1. Preparação dos meios de dissolução

Um dos meios de dissolução de escolha (meio 1) foi o tampão acetato (composto por ácido acético 0,05 mol/L) preconizado na Farmacopeia Japonesa. O ajuste do tampão foi feito com uma solução de 3,4 g de acetato de sódio tri-hidratado em 500 mL de água destilada até pH 4,0 (JAPANESE PHARMACOPEIA, 2011) medido no pHmetro, previamente calibrado com tampões de pH 4,0 e pH 7,0 e sensibilidade de calibração de 99,27 %.

Outro meio de dissolução escolhido para análise comparativa, foi o meio composto por ácido clorídrico 0,1M (meio 2), que foi preparado medindo 51 mL de ácido clorídrico (HCl) puro e quantidade suficiente de água destilada para 6000 mL.

O último meio de dissolução para fins de comparação, foi o meio constituído por ácido clorídrico (HCl) 0,1M, acrescido de Lauril Sulfato de Sódio (LSS) 1% (meio 3). Para tanto, foram pesados 60 g de Lauril Sulfato de sódio e adicionado ao meio ácido que foi preparado seguindo os mesmos preceitos anteriormente descritos.

#### 4.3.2. Determinação do comprimento de onda de máxima absorção do carvedilol

Foram realizadas varreduras em espectrofotômetro, de 5 em 5 nm, entre 220 nm e 310 nm e de 1 em 1 nm, entre 280 nm a 290 nm, a partir de uma solução do padrão de carvedilol com pureza de 99,8%, que foi preparada primeiramente pesando 25,0 mg do fármaco padrão (SQR) e depois diluindo em metanol obtendo-se 100 mL de uma solução mãe com concentração de 249,5 µg/mL, e posteriormente foi retirado uma alíquota de 5 mL dessa solução mãe e diluída novamente, agora nos meios de dissolução propostos até obter-se 50 mL com concentração final de 25 µg/mL, para a determinação do comprimento de onda de máxima absorção do fármaco, nos três meios propostos.

#### 4.3.3. Obtenção da curva de calibração

Para determinação da curva de calibração nos três meios distintos, foi preparada uma solução mãe para cada meio a partir do padrão de carvedilol, onde pesou-se 25,0 mg desse padrão e dissolveu-se em metanol até 100 mL com concentração de 249,95 µg/mL. Da solução mãe, foi retirada alíquotas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 ml e fez-se a diluição nos meios propostos para 50 mL, de modo a obter-se soluções de concentrações iguais a 5 µg/mL, 10 µg/mL, 15 µg/mL, 20 µg/mL, 25 µg/mL, 30 µg/mL, 35 µg/mL, 40 µg/mL, 45 µg/mL e 50 µg/mL, respectivamente. Em seguida foi feita a leitura, em triplicata, em espectrofotômetro obtendo as absorvâncias em comprimento de onda final de 285 nm. A curva de calibração final para cada meio de dissolução foi obtida por meio da média das leituras em triplicata.

#### 4.3.4. Determinação da estabilidade do fármaco nos meios de dissolução propostos

Foram preparadas soluções do padrão e da amostra, da mesma maneira que foi preparado para a determinação do comprimento de onda máximo, com concentrações de 25 µg/mL nos três meios propostos e os mesmos foram mantidos à 37°C ± 1°C por 2 horas. Posteriormente, alíquotas foram retiradas e quantificadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 285 nm.

#### 4.3.5. Obtenção dos perfis de dissolução

Seis cubas do dissolutor foram preenchidas com 900 mL dos diferentes meios de dissolução. Manteve-se a temperatura a 37±1°C e a velocidade das pás a 75 rpm. Foi colocado um comprimido em teste em cada cuba e retirado 10 mL de amostra com uma pipeta automática nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30 e 45 min. A amostra foi filtrada com papel qualitativo e foi medida a absorvância no espectrofotômetro com comprimento de onda de 285 nm (JAPANESE PHARMACOPEIA, 2011). Após a obtenção da equação da reta da curva de calibração fez-se a medição da absorvância das amostras e calculou-se a percentagem dissolvida e a sua devida correção (ARONSON, 1993) através da equação 1:

$$\text{Eq. 1} = C_n \times V_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_i$$

Onde,

$C_n$  = Concentração no tempo n

$V_n$  = Volume no tempo n

$C_i$  = Concentração no tempo i

$V_i$  = Volume no tempo i

#### 4.3.6. Cálculo da Eficiência de Dissolução (ED)

Para efeito de comparação entre meios de dissolução propostos, a ED foi calculada a partir dos valores obtidos de área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução do carvedilol no intervalo de tempo (t), através do método dos trapezóides (KHAN, 1975). Determinou-se a ED, para cada um dos meios estudados, através da razão entre a área sob a curva de dissolução do carvedilol no intervalo de tempo entre 0 e 45 minutos ( $ASC_{0-45\text{minutos}}$ ) e a área total do retângulo ( $ASC_T$ ) formado como se houvesse 100% de dissolução no tempo final 45 minutos (STORPIRTIS *et al.*, 2011), através das equações 2 e 3 abaixo, respectivamente:

$$\text{Eq.2: } ASC = \sum_{i=1}^{i=n} \frac{(t_i - t_{i-1})(y_{i-1} + y_i)}{2} \text{ (ANDERSON } et al., 1998)$$

$$\text{Eq.3: } ED = \frac{ASC}{ASC_t} \times 100 \text{ (STORPIRTIS } et al., 2011)$$

Onde, na equação 2, está descrita a percentagem dissolvida  $y_i$  e  $y_{i-1}$  em relação ao tempo  $t_i$  e  $t_{i-1}$ , respectivamente. E na equação 3, ASC é a área sob a curva de dissolução do carvedilol no intervalo de tempo entre 0 e 45 minutos e  $ASC_t$  é a área total do retângulo como se houvesse 100% de dissolução no tempo final 45 minutos.

#### 4.3.7. Análise estatística

Para a análise estatística dos resultados obtidos, foi realizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido do teste de comparação múltipla de Dunn's para a análise comparativa dos diferentes meios de dissolução. O nível de significância estatística foi fixado sendo  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para justificar o uso da Farmacopeia Japonesa em relação à Farmacopeia Brasileira, é necessário que se diga que não existem monografias na atual edição do compêndio nacional do medicamento em estudo. Sendo assim, tomou-se por base a RDC nº 37, de 6 de julho de 2009, que diz no artigo 1º: “Na ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais inscritos na Farmacopeia Brasileira, poderá ser adotada monografia oficial, última edição, de um dos seguintes compêndios internacionais” (BRASIL, 2009), dentre essas está contemplada a Farmacopeia Japonesa.

Quando da padronização de ensaios de dissolução *in vitro*, é de extrema importância a verificação da estabilidade do fármaco em estudo no (s) meio (s) de dissolução proposto (s). Dessa forma, avaliamos a estabilidade do CVD nos meios constituídos por tampão acetato pH 4,0, HCl 0,1M e HCl 0,1M contendo 1% de LSS. De acordo com a tabela 2, verifica-se que o fármaco foi estável em todas as condições avaliadas, apresentando variação na faixa de 98 a 102% em relação à concentração inicial (CARDOSO *et al*, 2007; AZEVEDO *et al*. 2008 ).

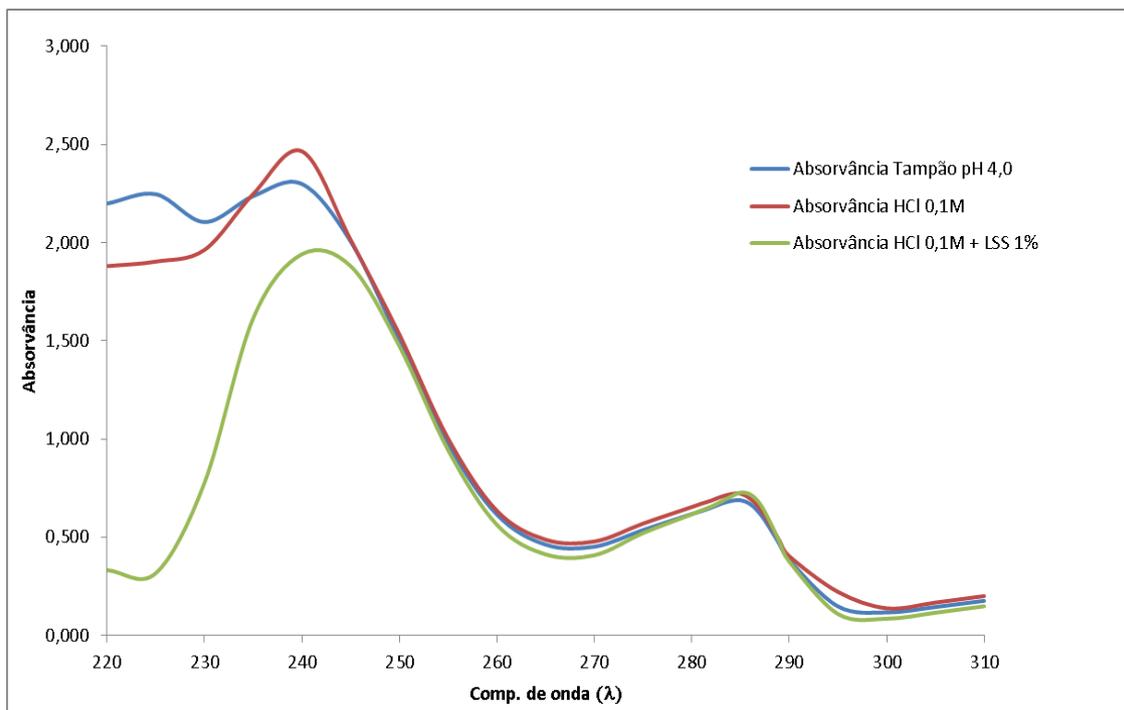
Tabela 1: Estabilidade do Fármaco após 2 h de exposição aos diferentes meios de dissolução

Tampão acetato pH 4,0		HCl 0,1M		HCl 0,1M + LSS 1%	
Amostra	99,07%	Amostra	101,7%	Amostra	99,3%
Padrão	99,35%	Padrão	101,8%	Padrão	100,7%

A partir das absorvâncias obtidas com a varredura da solução padrão com os meios propostos, foi obtido um gráfico que mostra o comprimento de onda de máxima absorção do carvedilol em cada um dos meios de dissolução (Gráfico 1). De acordo com o gráfico, pode-se observar dois picos de absorção do fármaco. Um em 240 nm que pode ser relativo à interferentes da amostra, devido ao fato de que o aparelho espectrofotômetro utilizado é antigo e este “ler” melhor em faixas intermediárias, e um em 285 nm que é relativo a absorção real do princípio ativo. Esse resultado certifica o

preconizado pela Farmacopeia Japonesa para dosagens de carvedilol superiores a 10 mg (JAPANESE PHARMACOPEIA, 2011) e, sendo assim, este foi o comprimento de onda utilizado para se realizar as leituras de absorvâncias do presente trabalho.

Gráfico 1: Curvas de absorvância máxima do carvedilol SQR nos diferentes meios de dissolução



Os gráficos 2, 3 e 4 se referem às curvas analíticas de calibração a partir das absorvâncias obtidas do padrão nos diferentes meios propostos. De acordo com os resultados, correlações lineares foram alcançadas em todas as condições: 0,9942 para o meio tampão em pH 4,0; 0,9973 para o meio de HCl 0,1M e 0,9961 para o meio de HCl 0,1M contendo LSS a 1%, o que pode garantir confiabilidade para utilização das equações das retas obtidas.

Gráfico 2: Curva de calibração do carvedilol SQR em tampão acetato pH 4,0

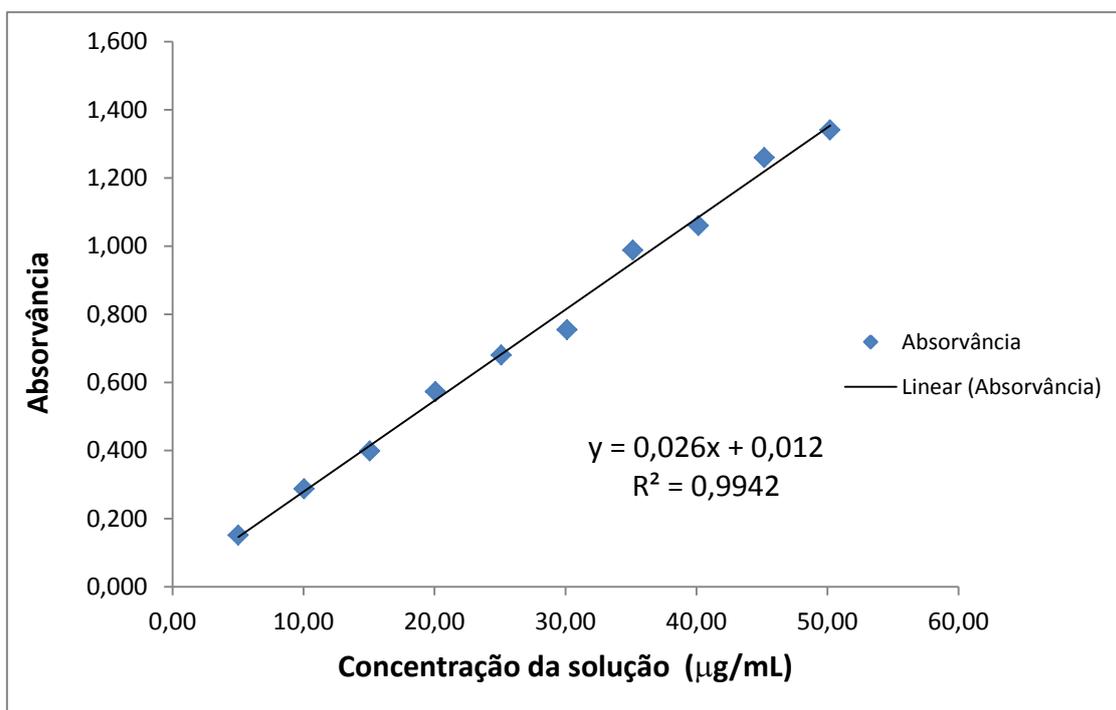


Gráfico 3: Curva de calibração do carvedilol SQR em HCl 0,1M

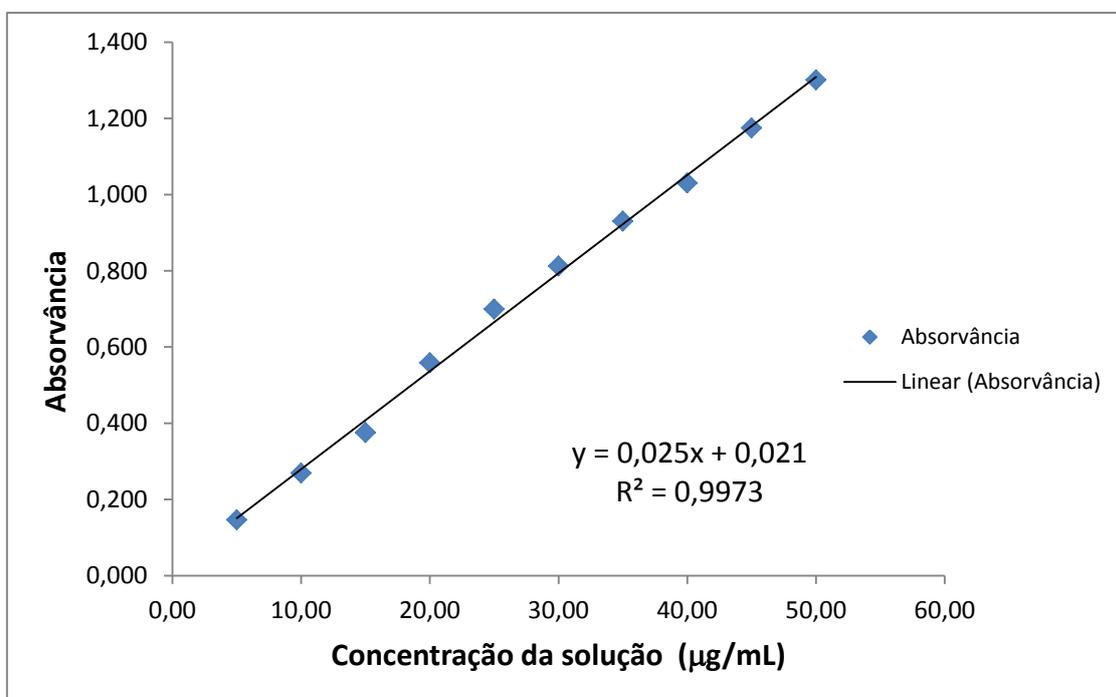
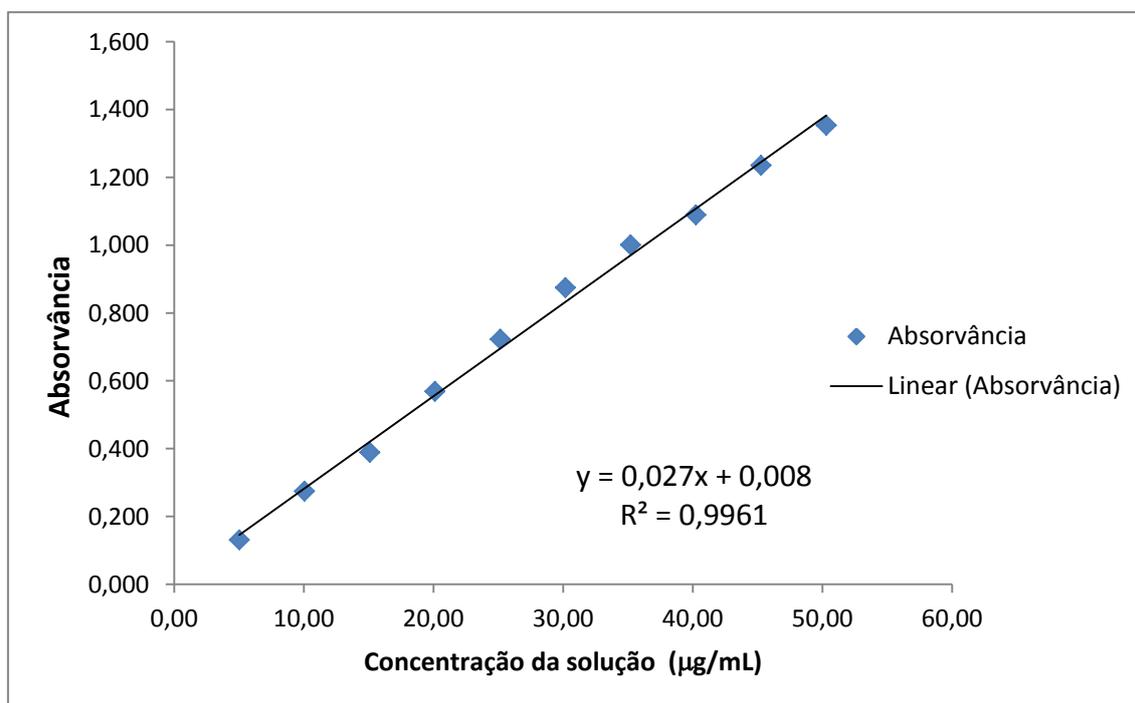


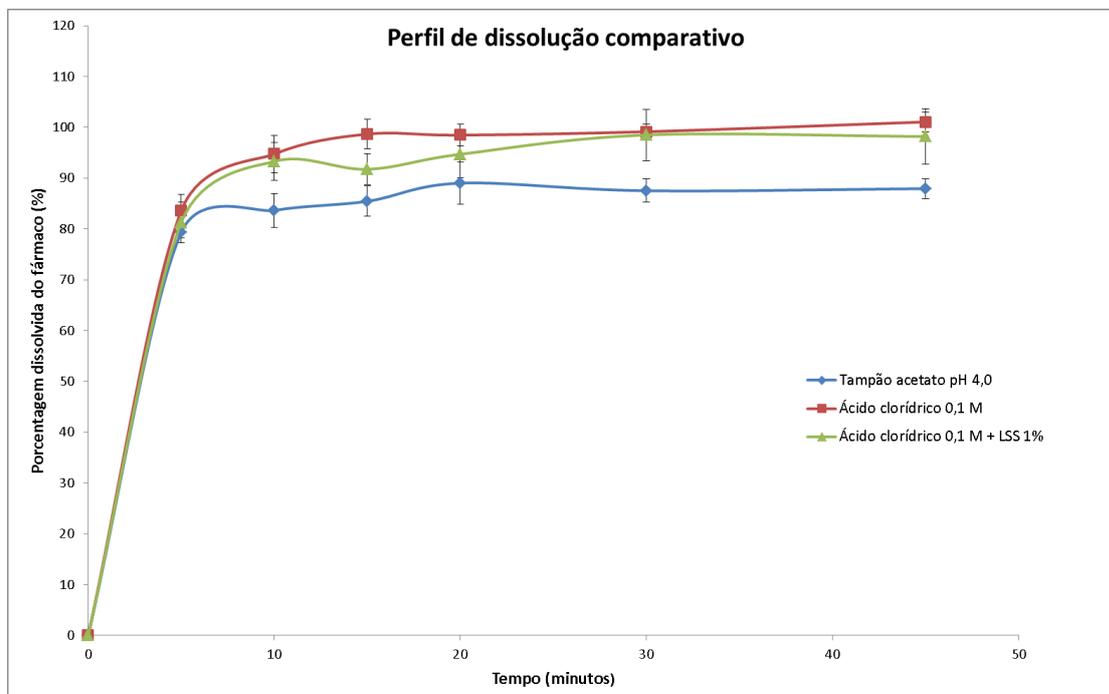
Gráfico 4: Curva de calibração do Carvedilol SQR em HCl 0,1M contendo LSS 1%



A RDC 31/2010 preconiza que para a realização de estudos de perfil de dissolução comparativo, sejam utilizados 12 unidades de cada medicamento analisado (BRASIL, 2010), porém no presente trabalho foram utilizadas apenas 6 unidades de medicamento para cada dissolução com os três meios distintos. Tal diferença se justifica pelo fato de o trabalho ter por objetivo comparar os meios de dissolução e não a comparação de diferentes especialidades farmacêuticas de mesmo princípio ativo, também pelo objetivo meramente científico e não para a solicitação de registro, além de ter sido utilizada um aparelho de dissolução que possuía apenas 6 cubas. Por outro lado, utilizamos, no presente trabalho, 6 tempos de coleta, já que segundo legislação citada o perfil de dissolução deve ser realizado em, no mínimo 5 tempos. A Farmacopeia Japonesa preconiza que para o teste de dissolução de comprimidos de carvedilol, seja adotado  $Q=80\%$  em 30 minutos para taxa de dissolução (JAPANESE PHARMACOPEIA, 2011). Sendo assim, tal “Q” foi adaptado para o perfil de dissolução e foi determinado o tempo final de coleta de 45 minutos para a avaliação da progressão da dissolução do fármaco.

A partir dos resultados obtidos, foi possível a construção do gráfico abaixo (Gráfico 5), ao qual está mostrado um comparativo da dissolução do fármaco nos três meios propostos.

Gráfico 5: Perfil de dissolução comparativo nos três meios estudados



É importante observar que em todos os casos, a porcentagem do fármaco dissolvida é maior que 80% no tempo de 30 minutos. Sendo assim, a especificação da Farmacopeia Japonesa foi alcançada para cada um dos meios avaliados nesse trabalho. No entanto, foi constatado que a dissolução do CVD foi maior para os meios contendo solução diluída de HCl (meios 2 e 3) em detrimento ao meio de dissolução composto por tampão fosfato pH 4,0. Como já descrito, esse fármaco ( $pK_a = 7,8$ ) encontra-se predominantemente na forma ionizada em valores de pH mais ácidos, como os meios 2 e 3. Tal fato pode favorecer a dissolução do CVD nos meios em questão. Sob essa perspectiva, é interessante notar que, quando da utilização do meio constituído por tampão acetato pH 4,0, tem-se o perfil característico de uma forma farmacêutica de liberação imediata (FFLI) a qual apresenta dissolução rápida (dissolução média de, no mínimo, 85% da substância ativa em até 30 minutos). Por outro lado, empregando-se os meios 2 e 3, o perfil apresentado é referente às FFLI de dissolução muito rápida (dissolução média de, no mínimo, 85% da substância ativa em até 15 minutos). Esses

comportamentos corroboram a maior facilidade de dissolução do CVD em meios mais ácidos.

Para a avaliação estatística desses dados, foi realizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido do teste de comparação múltipla de Dunn's. É importante ressaltar que não foi possível a realização da análise de variância (ANOVA) devido ao fato desse teste, considerado paramétrico, pressupor que os dados analisados obedecem aos pressupostos de normalidade e homocedasticidade, o que não foi constatado quando da realização dos testes de Shapiro-Wilk e Bartlett, respectivamente. Como resultado da análise estatística foi observada diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os valores de dissolução quando da utilização do meio 1 *versus* os meios 2 e 3 para todos os tempos de coleta, exceto para o tempo de 15 minutos (Tabela 2). De modo contrário, para os meios 2 e 3 não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para os valores de porcentagem de CVD dissolvido (Tabela 2). Portanto, a utilização do LSS parece não influenciar no processo de dissolução do fármaco em estudo. De fato, como o CVD apresenta-se essencialmente em sua forma ionizada (e portanto mais polar) em meio ácido, a formação de micelas tende a não ocorrer. Com relação ao tempo de 15 minutos, consideramos que o resultado anômalo apresentado quando da utilização do meio 3 pode ser devido à erros durante a análise, tais como pipetagem ou diluições.

Tabela 2: Análise estatística dos dados obtidos nas dissoluções

Tempo (min)	Kruskal-Wallis test	Dunn's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0.05?
5	P value 0,0057	5_T vs 5_H	Yes
		5_T vs 5_L	Yes
		5_H vs 5_L	No
10	P value 0,0029	10_T vs 10_H	Yes
		10_T vs 10_L	Yes
		10_H vs 10_L	No
15	P value 0,0007	15_T vs 15_H	Yes
		15_T vs 15_L	No
		15_H vs 15_L	No
20	P value 0,0075	20_T vs 20_H	Yes
		20_T vs 20_L	Yes
		20_H vs 20_L	No
30	P value 0,0023	30_T vs 30_H	Yes
		30_T vs 30_L	Yes
		30_H vs 30_L	No
45	P value 0,0033	45_T vs 45_H	Yes
		45_T vs 45_L	Yes
		45_H vs 45_L	No

Onde,

T: Meio Tampão pH 4,0

H: Meio HCl 0,1M

L: Meio HCl 0,1M + LSS 1%.

Embora não oficial, o método de comparação de perfis de dissolução baseado no cálculo de eficiência de dissolução (ED%) (ou método de trapezoides) é bastante difundido na literatura. Nesse sentido, alguns pesquisadores têm defendido a utilização deste recurso matemático para comparar formulações farmacêuticas, uma vez que a biodisponibilidade é estimada por integração da área sob a curva de concentrações plasmáticas e os resultados de dissolução *in vitro* são expressos através da área sob a curva de concentrações dissolvidas do fármaco (STORPIRTIS *et al.*, 2011). Portanto, consideramos que o cálculo da ED% poderia ser útil para avaliarmos as diferenças nos perfis de dissolução do CVD a partir dos meios utilizados no estudo.

Podemos perceber através dos dados da tabela 3, que a eficiência da dissolução nos dois meios ácidos são estatisticamente iguais. Já para o meio tampão descrito na Farmacopeia Japonesa tais valores são diferentes. Essa informação pode ratificar os

dados obtidos nos ensaios de perfil de dissolução e sinaliza que o meio composto por HCl 0,1M possa ser o mais promissor para a padronização do teste de dissolução para formas farmacêuticas sólidas contendo CVD, sobretudo por razões econômicas e relacionadas à facilidade de preparo.

Tal comparação foi feita, também, através do método de comparação múltipla de Dunn's que comparou os três valores um a um com nível de significância estatística sendo  $p < 0,05$ , e os resultados obtidos estão na tabela 3.

Tabela 3: Valores da área sob a curva (ASC) e Eficiência de Dissolução para o carvedilol nas diferentes condições avaliadas

T (Min)	Meio Tampão	Meio HCl 0,1M	Meio HCl 0,1M + LSS 1%
5	198,29	208,92	203,11
10	407,43	445,78	436,37
15	422,78	483,53	462,64
20	436,18	492,84	466,14
30	882,71	988,07	966,04
45	1315,92	1501,58	1475,25
Total	3663,32	4120,73	4009,55
ED (%)	81,41 <sup>a</sup>	91,57 <sup>b</sup>	89,1 <sup>b</sup>

Os valores de “b” são estatisticamente iguais entre si e estatisticamente diferentes de “a”.

## 6. CONCLUSÃO

O fármaco se manteve estável nas condições propostas nos três meios estudados, sendo possível traçar o perfil de dissolução para cada um dos meios.

A eficiência de dissolução calculada para os três meios, mostra que os meios ácidos foram os mais eficazes, apresentando maiores taxas de dissolução do fármaco, sendo tais meios iguais estatisticamente entre si e o meio tampão diferente significativamente dos outros.

Através do perfil de dissolução traçado, o meio composto por HCl 0,1M foi o mais adequado para a realização dos estudos de dissolução para o CVD, já que esse meio, além de propiciar maiores taxas de dissolução, é mais vantajoso do ponto de vista econômico e de facilidade de preparação. Porém, para que esse meio possa ser padronizado para a realização de estudos de dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo carvedilol, é imprescindível a realização de estudos mais aprofundados, incluindo a validação do método.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, N. H.; BAUER, M.; BOUSSAC, N.; KHAN-MALEK, R.; MUNDEN, P.; SARDARO, M. N. A evaluation off it factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 17, p. 811-822, 1998.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/rconsulta\\_produto\\_detalhe.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_detalhe.asp)  
Acesso em: 10 jul. 2016.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 5ª ed. Brasília, 2010. 1º v.

ARONSON, H. Correction fator for dissolution profile calculations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 82, n. 11, 1993.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AZEVEDO, R.C.P.; RIBEIRO, G.P.; ARAÚJO, M.B. Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. V. 44, n. 2, 2008.

BORBA, P. A. A.; RIEKES, M. K.; PEREIRA, R. N.; STULZER, H. K.; VECCHIA, D. D. Desenvolvimento e validação de um método analítico por espectrofotometria UV para quantificação de carvedilol. **Química Nova**. v. 36, n.4, p.582-586, 2013.

BORTOLUZI, P.; LAPORTA, L.V.; Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde**. V. 9, n. 1, p. 21-38, 2008.

BRASIL. **RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União.

BRASIL. **RDC nº 37, de 06 de julho de 2009**. Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras. Diário Oficial da União.

CARDIOLOL: carvedilol. Cintia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs [2015]. Disponível em:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10959132015&pIdAnexo=3003912](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10959132015&pIdAnexo=3003912). Acesso em 10 jul. 2016.

CARDOSO, S.G.; BAJERSKI, L.; MALESUIK, M. D.; DORFEY, B. Desenvolvimento de método de dissolução e estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo cetirizina. **Latin American Journal of Pharmacy**. V. 26, n. 1, p. 108-114, 2007.

CHAUD, M. V.; LIMA, A. C.; MICHELIN, D. C.; SANTOS, M. R. C.; PAGANELLI, M. O.; IGNÁCIO, R. F. Efeito da Força de Compressão e da Umidade no Perfil de Dissolução de Fármacos. **Saúde em Revista**, v.7, n.15, p.39-43, 2005.

DAS GUPTA P, BROADHURST P, RAFTERY EB, LAHIRI A. Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. **American Journal of Cardiology**, n. 66, p. 1118-1123, 1990.

ESPINDOLA, V.B.; CARDOSO, T. F. M.; SVERSUT, R.A.; CAROLLO, A. R. H.; AMARAL, M. S.; KASSAB, N. M.; Avaliação e comparação da qualidade de medicamentos contendo cloridrato ranitidina. **Revista Brasileira de Farmácia**. V.96, n. 2, p. 1248 – 1265, 2015.

GALLO, R. C. **Estudos termoanalíticos do anti-hipertensivo  $\beta$ -bloqueador carvedilol: comportamento térmico, interação com excipiente e polimorfismo**. 2014. Dissertação de mestrado – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2014.

**JAPANESE PHARMACOPEIA.** 16e. Japão, 2011.

KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 27,p. 48-49, 1975.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** 1ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 2 v.

LANZANOVA, F.A. **Carvedilol – Estudos de estabilidade e perfil de dissolução.** 2007. Dissertação de Mestrado – Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.

LOFTSSON, T.; VOGENSEN, S. B.; DESBOS, C.; JANSOOK, P. Carvedilol: Solubilization and Cyclodextrin Complexation: A Technical Note. **AAPS PharmSciTech.** v.9, n.2, 2008.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** 2003. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN, COLUCCI WS, FOWLER MB, GILBERT EM, SHUSTERMAN NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. **The New England Journal of Medicine**, n. 334, p. 1349 – 1355, 1996.

POLLI, J.E.; REKHI, G.S.; SHAH, V.P. Methods to compare dissolution profiles. **Drug Information Journal**, Philadelphia, v.30, p.1113-20, 1996.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica.** 4 e.d. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996. 3 v.

SOUZA, J; FREITAS, Z.M.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** V.43, n. 4, 2007.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N.  
**Biofarmacotécnica**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

WENDT T, VAN DER DOES R, SCHRÄDER R, LANDGRAF H, KOBER G. Acute hemodynamic of the vasodilating and betablocking agent, carvedilol, in comparison to propranolol. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, n. 10, p. 147-150, 1987.