

## Solubilidad del carvedilol en medios acidificados para uso en formulaciones líquidas para pediatría

Chiclana Rodríguez Blanca <sup>\*1</sup>, Rouaz Khadija<sup>1</sup>, Nardi Ricart Anna<sup>1</sup>, Suñé Pou Marc<sup>1,2</sup>, Mercadé Frutos Dèbora<sup>1</sup>, Suñé Negre Josep María<sup>1,2</sup>, García Montoya Encarna<sup>1,2</sup>, Pérez Lozano Pilar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Av. Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona, Spain.

<sup>2</sup> Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Research Group Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Av. Gran via de l'Hospitalet, 199-203, 08090 L'Hospitalet de Llobregat, Spain.

\*Correspondencia: blachirod@gmail.com

### 1. Introducción

El carvedilol (CARV), 1-[carbazole-(4)-oxy]-3-[(2-methoxy-phenoxyethyl)-amino]-2-propanol, es un fármaco que posee acción vasodilatadora y es usado clínicamente para tratar enfermedades cardiovasculares como fallo cardíaco o hipertensión. Actúa como antagonista de los receptores beta-adrenérgicos de forma no selectiva [1]. Aunque el CARV ha sido probado solo en adultos, varios estudios han demostrado su eficacia en niños con fallo cardíaco [2]. La única formulación oral disponible comercializada de CARV se presenta en una forma farmacéutica sólida, como comprimido. La disponibilidad de las formulaciones líquidas es esencial para la farmacoterapia pediátrica, ya que niños menores de 7 años generalmente no son capaces de digerir formas farmacéuticas sólidas.

El CARV es un fármaco de clase II, que según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, se absorbe bien después de su administración oral, pero es casi insoluble en agua. Esto hace difícil formular una solución líquida oral. El CARV posee una solubilidad pH dependiente, contiene una amina alfa-hidroxilo secundaria, con un pKa de 7.8, lo que predice su baja solubilidad en medios neutros o alcalinos. Sin embargo, su solubilidad aumenta con menor pH y alcanza una meseta cerca de pH 5 [1].

El objetivo de este estudio es evaluar la

solubilidad del CARV a 1 mg mL<sup>-1</sup> en medios con distinto pH. De las formulaciones en las que se consiga solubilizar el CARV, se evaluará su estabilidad a temperatura y humedad ambientales, con protección de la luz.

### 2. Materiales y métodos

El CARV fue adquirido en Moehs Ibérica (España).

#### 2.1. Preparación de los medios

Para el estudio de solubilidad, los medios se prepararon según el apartado 5.17.1. Recommendations on dissolution testing de la Farmacopea Europea 10.0.

Para el estudio de estabilidad, se fabricaron las siguientes referencias: A, B y C. Estas se prepararon disolviendo 4.95 g de acetato de sodio tri-hidrato en 1000 mL de agua desionizada, y agregando el volumen de ácido acético necesario para llegar a un pH determinado.

#### 2.2. Estudio de solubilidad

La solubilidad del CARV en los diferentes medios se determinó usando el método de saturación. Para ello, un exceso de CARV en estado sólido se añadió a un vaso de precipitado, el cual contiene el medio en estudio, hasta la saturación del sistema. La mezcla se homogenizó

con un agitador magnético y se dejó en agitación y a temperatura de 37 °C durante 24 h. Después, la muestra se filtró a través de un filtro PVDF de membrana de 0.45 µm. Una alícuota de este filtrado se traspasó a un vial de 2 mL de HPLC para ser analizado.

### 2.3. Estudio de estabilidad

Para el estudio de estabilidad se han estudiado tres formulaciones: Ref. A, Ref. B y Ref. C. En estas formulaciones, el CARV a una concentración de 1 mg mL<sup>-1</sup> se encuentra disuelto en medios con distinto pH, y son medios tamponados acético/acetato: Ref. A (pH 3.5), Ref. B (pH 4) y Ref. C (pH 4.5). Las formulaciones se acondicionaron en viales de vidrio de 10 mL y se almacenaron a temperatura y humedad ambiental, protegidas de la luz, durante 12 semanas. Se tomaron muestras a diferentes tiempos (1, 2, 3, 4, 8 y 12 semanas) y posteriormente se cuantificaron siguiendo el método HPLC descrito en esta sección.

Los parámetros estudiados fueron: aspecto, pH y recuperación de CARV (%). Las especificaciones son las siguientes:

- Aspecto: solución transparente, translúcida, sin partículas no disueltas.
- pH: no más de 0.2 de variación con respecto al pH inicial.
- Recuperación de CARV (%): 95-105 %.

### 2.4. Determinación de CARV por HPLC

La separación cromatográfica por HPLC del CARV se llevó a cabo usando una columna Zorbax XDB Eclipse C8 de 150 mm x 46 mm i.d, 5 µm, de acero inoxidable. Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes:

- Fase móvil: acetonitrilo (calidad HPLC)/ solución tampón (pH 2, ácido fosfórico), 35/65 respectivamente. Flujo 1 mL min<sup>-1</sup>.
- Longitud de onda del detector: 240 nm.
- Volumen de inyección de la muestra: 5 µL.
- Temperatura de columna: 40 °C.

## 3. Resultados y Discusión

### 3.1. Estudio de solubilidad

Los resultados de solubilidad del CARV a 1 mg mL<sup>-1</sup> en diferentes medios se encuentran en la Tabla 1. De entre los medios estudiados, se escogen los medios a pH 3.5, 4.0 y 4.5 por resultados a las 24 h conformes de aspecto y % recuperación del CARV para iniciar un estudio de estabilidad a 12 semanas.

### 3.2. Estudio de estabilidad

Las ref. A, B y C muestran resultados conforme de aspecto y pH después de 12 semanas en la condición estudiada. Los resultados de recuperación del CARV se exponen en la Tabla 2.

	Aspecto (inicio)	Aspecto (24h)	% Recup. CARV (24h)
pH 1.2	Soluble	Precipitación	3
pH 3.5	Soluble	Conforme	100
pH 4.0	Soluble	Conforme	100
pH 4.5	Soluble	Conforme	100
pH 5.0	No soluble	-	-
pH 5.5	No soluble	-	-
pH 6.8	No soluble	-	-

Tabla 1: Resultados de solubilidad del CARV (1 mg mL<sup>-1</sup>) en medios con distinto pH

	1w	2w	3w	4w	8w	12w
Ref. A (pH 3.5)	100	100	99.5	98.4	98.2	97.5
Ref. B (pH 4.0)	100	100	100	100	100	99.5
Ref. C (pH 4.5)	100	100	100	100	100	100

Tabla 2: Resultados de recuperación de CARV (%) en el estudio de estabilidad durante 12 semanas

## 4. Conclusiones

El CARV a una concentración de 1 mg mL<sup>-1</sup>, no es soluble en medios con pH superior a 4.5. En medios ácidos, a pH 1.2 el CARV se solubiliza pero acaba precipitando a las 24 h, por lo que no es estable. En medios con pH 3.5, 4.0 y 4.5, el CARV a la concentración estudiada muestra resultados conformes de aspecto y recuperación de CARV, por lo que se puede confirmar que es soluble en estos medios e incluso es estable durante 12 semanas en la condición estudiada.

Formulaciones de CARV (1 mg mL<sup>-1</sup>) disueltas en medios a pH 3.5, 4.0 o 4.5 son prometedoras para una nueva formulación líquida oral, especialmente interesante para su uso en pediatría.

### **Referencias bibliográficas**

1. Beattie K, Phadke G and Novakovic J. Carvedilol. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2013;38:57-113.
2. Buontempo F, Bernabeu E, Glisoni R and Quiroga E. Carvedilol stability in paediatric oral liquid formulations. Farm Hosp. 2010;34(6):293-7.

Este trabajo debe ser citado como:

Chiclana Rodríguez B, Rouaz K, Nardi Ricart A, Suñé Pou M, Mercadé Frutos D, Suñé Negre JM, García Montoya E, Pérez Lozano P. Solubilidad del carvedilol en medios acidificados para uso en formulaciones líquidas para pediatría. Rev Esp Cien Farm. 2021;2(2):133-5.