

New Approach to Hypertension Treatment: Carvediol-Loaded PLGA Nanoparticles, Preparation, *In Vitro* Characterization and Gastrointestinal Stability

A. Alper ÖZTÜRK ^{1,2} *, Lucia MARTIN BANDERAS ², María D. CAYERO OTERO ²,
Evrin YENILMEZ ¹ & Yasemin YAZAN ¹

¹ Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy,
Anadolu University, Eskişehir, Turkey

² Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology,
Faculty of Pharmacy, University of Seville, Seville, Spain

SUMMARY. Carvedilol (CVL) has advantages over the first generation of β -blockers in patients with heart failure due to its properties of reducing cardiovascular morbidity and mortality. On the other hand, CVL has a short half-life leading to administration of high dosage and frequent dosing range. The need of design and producing a new prolonged-release dosage form containing CVL is the major aim of the study with low active ingredient and low side effects. In the present study, CVL loaded poly(lactic-co-glycolic acid)[PLGA] nanoparticles (NPs) were produced by nanoprecipitation method for oral drug delivery. The formulations were developed and characterized including the gastrointestinal stability. Structures of NPs were elucidated by particle size, zeta potential, DSC and FTIR. *In vitro* release of CVL loaded NPs were examined in phosphate buffer (pH 6.8). CVL-loaded NPs demonstrated nanostructures while *in vitro* release studies showed extended release. High encapsulation efficiency was obtained (68-79%) for the prepared formulations in spite of poor aqueous solubility of CVL. Peppas-Sahlin kinetic model was found to fit best to CVL release from NPs. CVL-loaded NPs were set up by economic nanoprecipitation method owing to the advantages of PLGA polymer accepted as the gold standard. This study aims to treat hypertension effectively by low dose of CVL in a prolonged release pattern. According to the proposed method it can be successfully applicable to the nanoparticle preparation containing CVL and it could be concluded that CVL loaded NPs seem to be a promising extended release drug delivery system for oral administration.

RESUMEN. El carvedilol (CVL) tiene ventajas sobre la primera generación de beta bloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a sus propiedades de reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por otro lado, CVL tiene una vida media corta que conduce a la administración de dosis altas y rango de dosificación frecuente. La necesidad de diseñar y producir una nueva forma de dosificación de liberación prolongada que contenga CVL es el principal objetivo del estudio, con bajo ingrediente activo y bajos efectos secundarios. En el presente estudio, se produjeron nanopartículas (NPs) de poli (ácido láctico-co-glicólico) [PLGA] cargados con CVL mediante el método de nanoprecipitación para la administración oral de fármacos. Las formulaciones se desarrollaron y caracterizaron incluyendo la estabilidad gastrointestinal. Las estructuras de las NPs se elucidaron por el tamaño de partícula, el potencial zeta, DSC y FTIR. La liberación *in vitro* de NPs cargadas con CVL se examinó en tampón de fosfato (pH 6,8). Las NPs cargadas con CVL demostraron nanoestructuras mientras que los estudios de liberación *in vitro* mostraron una liberación prolongada. Se obtuvo una alta eficacia de encapsulación (68-79%) para las formulaciones preparadas a pesar de la escasa solubilidad acuosa de CVL. Se encontró que el modelo cinético de Peppas-Sahlin encajaba mejor con la liberación de CVL de NPs. Las NPs cargadas con CVL se establecieron mediante el método de nanoprecipitación económica debido a las ventajas del polímero PLGA aceptado como el estándar de oro. El objetivo de este estudio es tratar la hipertensión de manera efectiva mediante una dosis baja de CVL en un patrón de liberación prolongada. De acuerdo con el método propuesto, puede aplicarse con éxito a la preparación de nanopartículas que contiene CVL y se podría concluir que las NPs cargadas con CVL parecen ser un sistema prometedor de administración de fármacos de liberación prolongada para la administración oral.

KEY WORDS: carvedilol, nanoprecipitation method, PLGA, sustained release

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: aoozturk@anadolu.edu.tr