

Estabilidad de la Biodisponibilidad de Comprimidos de Liberación Controlada de Carbonato de Litio Formulados en una Matriz Hidrofílica

A. ARANCIBIA, P. FLORES y R. PEZOA

Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas,
Universidad de Chile, Casilla 233, Santiago, Chile

RESUMEN. Se estudió la biodisponibilidad relativa de comprimidos de carbonato de litio de liberación controlada, formulados en una matriz hidrofílica de carboximetilcelulosa y mantenidos en almacenamiento en condiciones de estantería durante un año, en comparación con comprimidos convencionales de fabricación reciente. En el estudio participaron diez voluntarios sanos. El litio se determinó en la orina por espectrofotometría de absorción atómica, luego de colección, a intervalos apropiados, durante 72 horas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la excreción urinaria total en ambos preparados, lo que sugiere una buena estabilidad de la biodisponibilidad del preparado formulado en matriz hidrofílica de carboximetilcelulosa y que la liberación del principio activo en el organismo no sería afectada por el almacenamiento en condición de estantería.

SUMMARY. "Stability of Bioavailability of Lithium Carbonate Controlled-Release Tablets Formulated in a Carboxymethylcellulose Hydrophilic Matrix". The relative bioavailability of lithium carbonate controlled-release tablets formulated in a carboxymethylcellulose hydrophilic matrix which were maintained in storage at room temperature during one year, in comparison with conventional tablets manufactured recently, was studied. Ten adult healthy volunteers participated in the study. Lithium was assayed in the urine using an atomic absorption spectrophotometric method, after collection at appropriate intervals during 72 hours. No statistically significant differences were found between the two lithium preparations, which suggest a good stability of the bioavailability of the controlled release tablet and its storage at room temperature does not affect the *in vivo* release of lithium.

Las sales de litio se emplean en el tratamiento de la manía¹⁻³ y como profiláctico para atenuar o prevenir la recurrencia de episodios maníaco depresivos^{4,5}.

El índice terapéutico de este fármaco es estrecho y los pacientes experimentan con

frecuencia efectos laterales adversos. Muchos de los efectos indeseados que aparecen después de la ingesta de cada dosis parecen estar directamente relacionados con las altas concentraciones séricas que se alcanzan rápidamente después de la administración

PALABRAS CLAVE: Carbonato de Litio; Liberación Controlada; Matriz Hidrofílica; Estabilidad de la Biodisponibilidad

KEY WORDS: Lithium Carbonate; Controlled-Release; Hydrophilic Matrix; Stability of Bioavailability

en una forma farmacéutica convencional⁶⁻⁸.

Las formas convencionales de administración de sales de litio dejan el fármaco inmediatamente disponible para la absorción, lo que como resultado produce en forma rápida concentraciones relativamente elevadas de litio. Por esta razón se han desarrollado diversas formas farmacéuticas que liberan el fármaco lentamente, evitando de esta manera las concentraciones elevadas y disminuyendo las fluctuaciones de los niveles durante la terapia crónica. Por otra parte, los preparados de liberación controlada pueden administrarse en regímenes de dos veces al día —en lugar de 3 ó 4 tomas diarias en que se prescriben usualmente los preparados convencionales—, lo que permite una mejora considerable en el cumplimiento del régimen terapéutico por parte del paciente.

En estudios anteriores de nuestro laboratorio se ha desarrollado un comprimido de carbonato de litio de liberación controlada, utilizando como base para la regulación de la cesión del principio activo una matriz hidrofílica constituida esencialmente por carboximetilcelulosa sódica⁸. La formulación produce un adecuado control de la liberación en el organismo cuando se administra tanto en dosis simple⁹ como en administración crónica, demostrándose además que la formulación de liberación controlada disminuye considerablemente la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de litio en el estado de equilibrio estable¹⁰.

En todos los estudios efectuados se ha comprobado que el preparado de liberación controlada tiene una biodisponibilidad similar a la de un preparado convencional del mercado, siendo cercana al 100%.

Uno de los problemas que pueden presentar los preparados de liberación controlada es la variación de las características de cesión del principio activo y eventualmente

de la biodisponibilidad durante el almacenamiento. En el presente trabajo se estudió la biodisponibilidad de comprimidos de carbonato de litio en la formulación de liberación controlada empleando la matriz hidrofílica de carboximetilcelulosa, después que estos comprimidos se mantuvieron un año en almacenamiento.

ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

La constante de disposición lenta β y la vida media $t_{1/2}$ se calcularon de la parte terminal de gráficos logarítmicos de velocidad de excreción urinaria de litio versus tiempo ($\Delta X/\Delta t$ vs. t_{med}).

La cantidad total de fármaco excretado en la orina (X_{∞}) se determinó calculando la velocidad de excreción a las 72 horas, a partir del gráfico logarítmico de velocidad de excreción versus el tiempo medio del intervalo y empleando las ecuaciones (1) y (2).

$$X_{u(72-\infty)h} = \frac{X_{u72h}}{\beta} \quad (1)$$

$$X_{\infty} = X_{u72h} + X_{u(72-\infty)h} \quad (2)$$

La biodisponibilidad relativa se estimó comparando las excreciones urinarias de litio a tiempo infinito (X_{∞}) empleando la ecuación (3).

$$F\% = \frac{X_{\infty} L_c}{X_{\infty} c_c} \quad (3)$$

En la que $X_{\infty} L_c$ y $X_{\infty} c_c$ corresponden a las excreciones urinarias a tiempo infinito obtenidas con el preparado de liberación controlada y el comprimido convencional, respectivamente.

MATERIALES Y METODOS

Voluntarios

En el estudio participaron nueve volun-

tarios sanos, adultos, ocho de los cuales fueron de sexo masculino y uno de sexo femenino. La edad promedio fue de 29,3 años y el rango varió entre 21 y 45 años. Los voluntarios se seleccionaron después de haberles explicado los objetivos del estudio y las condiciones en las que se efectuaría y luego que firmaron su aceptación y consentimiento para participar en él.

A los voluntarios se les efectuó un examen médico y fueron sometidos a pruebas de laboratorio que incluían hemograma completo, hematocrito, fosfatasa alcalina, transaminasa oxalacética y transaminasa fenilpirúvica, clearance de creatinina y análisis completo de orina. En todos los voluntarios los resultados de estos exámenes se encontraron dentro de los límites normales.

A los voluntarios se les instruyó para que se sometieran a un protocolo standard y que se abstuvieran de ingerir cualquier otro medicamento al menos por una semana antes de iniciar el estudio. También se les instruyó que se abstuvieran de ingerir alcohol.

Administración y Diseño experimental

Los voluntarios recibieron carbonato de litio en una forma farmacéutica convencional (Carboron®, gentilmente proporcionado por Instituto Bioquímico Beta S.A.) y, después de una semana, la formulación de liberación controlada. El estudio se efectuó en forma cruzada administrándose en ambos casos dosis únicas de 300 mg.

Toma de muestras

Se tomaron muestras de orina a intervalos de 12 horas durante 72 horas.

Se midió el volumen de cada muestra y se guardó una alícuota a -20°C para su posterior análisis.

En el momento de efectuar el análisis, las muestras se diluyeron convenientemente y se determinó el litio en un espectrofotó-

metro de absorción atómica modelo Perkin Elmer 403.

Análisis estadístico

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en ambas situaciones del estudio se compararon aplicando el test "t" de Student con una probabilidad $p < 0,05$ ¹¹

RESULTADOS Y DISCUSION

Las tablas 1 y 2 contienen los valores de excreción urinaria de carbonato de litio a los diferentes intervalos de recolección obtenidos para el preparado convencional y la formulación de liberación controlada, respectivamente. En las tablas 3 y 4 se encuentran los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los datos de excreción urinaria de litio cuando se administraron a los voluntarios el comprimido convencional y el preparado de liberación controlada, respectivamente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de β y $t_{1/2}$ obtenidos a partir de los datos de excreción urinaria en los voluntarios cuando se administraron ambas formas farmacéuticas. La vida media biológica de litio, en ambas situaciones, fue de alrededor de 20 horas, similar a otro trabajo realizado en nuestro laboratorio ⁹ y al informado por otros autores ^{12,13}

La recuperación urinaria promedio de litio obtenida en el presente trabajo cuando se administró un comprimido convencional fue de 99,93% y cuando se administró en la forma farmacéutica de liberación controlada de 94,57%. No existe diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre ambos valores. La biodisponibilidad del preparado de liberación controlada respecto del comprimido convencional es de 95%. En el voluntario J.T. se obtuvo una recuperación muy baja de litio en la orina en ambas ex-

Tiempo horas	VOLUNTARIOS								
	AF	PF	GG	GB	MH	AA	HM	JT	AP
0-12	128,30	105,30	99,40	115,8	95,6	107,9	156,6	34,6	133,2
12-24	60,20	77,90	65,70	78,5	60,14	63,5	63,8	66,6	53,1
24-36	32,0	19,5	37,30	53,3	43,4	28,8	34,8	14,6	28,4
36-48	26,90	31,20	30,6	18,7	22,5	26,8	25,3	29,8	18,3
48-60	18,20	28,20	15,8	21,0	13,2	15,6	10,0	21,5	15,0
60-72	8,80	15,80	15,5	9,70	11,3	10,0	7,10	10,9	13,2
Total recolectado	274,4	277,9	264,3	297,0	246,6	252,6	297,6	178,0	261,2

Tabla 1. Excreción urinaria a diferentes intervalos de tiempo, en mg de carbonato de litio, obtenidos después de la administración de un comprimido convencional de 300 mg.

Tiempo horas	VOLUNTARIOS								
	AF	PF	GG	GB	MH	AA	HM	JT	AP
0-12	88,6	114,1	103,7	68,5	73,0	80,0	130,5	35,7	104,0
12-24	57,6	68,8	54,5	71,0	67,6	46,1	46,8	65,30	61,85
24-36	35,7	25,5	37,0	49,4	41,6	31,5	38,3	32,7	39,5
36-48	30,6	30,60	27,1	29,8	21,8	23,6	16,3	16,7	24,0
48-60	17,6	18,30	13,8	23,0	25,5	18,90	12,0	12,20	18,4
60-72	15-23	10,60	12,3	15,6	13,3	10,1	4,60	10,9	12,6
Total recolectado	245,33	267,9	248,4	257,3	242,8	210,2	248,5	173,5	260,35

Tabla 2. Excreción urinaria a diferentes intervalos de tiempo, en mg de carbonato de litio, obtenidos después de la administración de una dosis de 300 mg en una formulación de liberación controlada.

perencias. Este hecho puede atribuirse a una anormal absorción del fármaco, o a una recolección incompleta de la orina. Los datos de este voluntario se excluyeron en el cálculo de los promedios de recuperación.

En un estudio efectuado en cuatro sujetos a los cuales se les administró 24 milimoles de litio en solución, se obtuvo una recuperación urinaria promedio de 97,25% y los valores fluctuaron entre 90% y 100%¹⁴. Si bien se estima, en general, que la eliminación de litio se produce casi en su totalidad

por excreción urinaria, es difícil obtener un 100% de recuperación en la orina. Las diferencias se atribuyen a eliminación a través del sudor y en las heces, correspondiendo esta última a aquella parte no absorbida del fármaco, pudiendo también estar compuesta por una pequeña cantidad absorbida que reingresa al tubo digestivo¹⁴. Se ha señalado que cuando el litio se administra en tabletas, la recuperación en la orina puede ser cerca de un 15% inferior al total, por lo cual cuando se emplean comprimidos pue-

Voluntarios	β (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	X _u (mg Li ₂ CO ₃)	% recuperación
AF	0,03685	18,80	292,45	99,91
PF	0,03166	21,88	314,01	107,28
AP	0,03527	19,65	278,03	94,99
GG	0,0301	23,02	299,61	102,36
GB	0,0426	16,27	313,56	107,13
MH	0,03654	18,97	265,78	90,80
AA	0,03879	17,88	269,71	92,14
HM	0,0470	14,74	306,65	104,8
JT	0,03634	19,07	200,43*	68,47*
Promedio	0,03724	18,92	292,48	99,93
Desviación estándar	±0,0051	± 2,543	± 19,27	± 6,58

* Valores que no fueron incluidos en el promedio respectivo

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos de excreción urinaria de carbonato de litio administrado en un comprimido convencional.

Voluntarios	β (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	X _u (mg Li ₂ CO ₃)	% recuperación
AF	0,02902	23,88	279,78	96,75
PF	0,03869	17,91	287,05	99,26
AP	0,03175	21,82	287,66	99,47
GG	0,03079	22,50	276,45	95,59
GB	0,03163	21,90	290,66	100,51
MH	0,03407	20,33	276,17	95,50
AA	0,03143	22,07	233,01	80,57
HM	0,04396	15,76	257,2	88,94
JT	0,03685	18,81	190,46*	65,86*
Promedio	0,03424	20,55	273,49	94,57
Desviación Estándar	±0,00476	± 2,59	± 6,86	± 6,715

Valores que no fueron incluidos en el promedio.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos de excreción urinaria de carbonato de litio administrado en una formulación de liberación controlada.

de esperarse una biodisponibilidad de alrededor del 90% ¹⁵. Así por ejemplo, en un estudio comparativo efectuado por Amdisen con distintos comprimidos convencionales y preparados de liberación controlada de litio del mercado europeo, se encontraron valores promedios de recuperación urinaria de $84,5 \pm 5,9\%$ y de $87,9 \pm 7,2\%$ para dos formulaciones de tabletas convencionales y de $89,8 \pm 6,1\%$, $58,7 \pm 14,2\%$, $87,4 \pm 5,9\%$ y $87,5 \pm 4,5\%$ para cuatro preparados de cesión controlada.

En el presente trabajo, en que se estudiaron comprimidos que se mantuvieron durante un año en el almacenamiento en condiciones de estantería, la recuperación urinaria promedio fue de $94,6 \pm 6,7\%$; este valor no se diferencia en forma significativa del que se obtuvo con el preparado convencional ni tampoco con la que se determinó en otro trabajo de este laboratorio con comprimidos de fabricación reciente ⁹. Es también comparable con los tres mejores preparados de acción sostenida informados por Amdisen ¹⁵ y evidentemente superior a aquella formulación, que tiene una recuperación urinaria del 58,7% y que fue considerada insatisfactoria en el trabajo mencionado.

El comprimido de carbonato de litio formulado empleando como base del preparado una matriz hidrofílica constituida esencialmente por carboximetilcelulosa sódica ⁸

ha demostrado producir una liberación lenta y controlada del principio activo en el organismo, lográndose después de la administración de una dosis simple curvas de concentraciones plasmáticas de perfiles suaves, evitando los picos elevados que se obtienen frecuentemente con las formas farmacéuticas convencionales ⁹, mostrándose además una disminución considerable de las fluctuaciones de concentraciones en el estado de equilibrio estable cuando se administran en regímenes de dosis múltiples ¹⁰. Por otra parte, la biodisponibilidad del carbonato de litio en esta formulación ha resultado ser ampliamente satisfactoria ^{9 10}

En el presente trabajo se ha podido comprobar otra cualidad importante de esta formulación que, por lo demás, debe considerarse como una característica esencial en todo producto farmacéutico y muy especialmente en los preparados de liberación controlada o modificada, cual es la de mantener durante toda su vida útil las propiedades biofarmacéuticas iniciales.

La alta biodisponibilidad comprobada en los comprimidos de carbonato de litio de la formulación estudiada que se mantuvo en almacenamiento durante un año, sugiere una buena estabilidad de la biodisponibilidad de este preparado y que la liberación del principio activo en el organismo no se ve afectada por el almacenamiento en condiciones de estantería.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gershon, S. y A. Yuwiler (1960) *J. Neuropsychiatry* 1: 229-41
2. Noack, Ch. y E.M. Trautner (1951) *Med. J. Aust.* 38: 219-22
3. Schou, M., N. Juel-Nielsen, E. Strongren y H. Voldby (1954) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 17: 250-60
4. Baastrup, P.C., J.C. Poulsen, M. Schou, K. Thomsen y A. Amdisen (1976) *Lancet* 1970/11: 326-30
5. Baastrup, P.C. y M. Schou (1967) *Arch. Gen. Psychiatry* 16: 162-72
6. Otto, U., L. Paalzow y G. Suren (1972) *Acta Pharm. Suec.* 9: 596-601
7. Caldwell, H.C. y W.J. Westlake, R.C. Schriver y E.E. Bermbier (1981) *J. Clin. Pharmacol.* 21: 106-9

8. Arancibia, A., J. Selman, F. Mella y M.N. Gai "Formulación y Evaluación *in vitro* de un comprimido de carbonato de litio de liberación controlada". *An. Real Acad. Farmacia*, 1990, en prensa
9. Arancibia, A., F. Corvalán, L. Mella y L. Concha (1986) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 24: 240
10. Arancibia, A., P. Flores y R. Pezoa "Steady-state Lithium concentrations following the administration of conventional and controlled-release formulations". *Lithium*, 1990, en prensa
11. Zar, J.H. (1974) "*Biostatistical Analysis*". Prentice Hall Inc., Englewood, Cliffs, N.J., U.S.A.
12. Nielsen-Kudsk, F. y A. Amdisen (1979) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 16: 271-7
13. Amdisen, A. (1985) "Lithium" en "*Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic, Drug Monitoring*". (Evans W.E., J.J. Schentag y W.J. Jusko, eds., Applied Therapeutics Inc., San Francisco, U.S.A., págs. 586-617
14. Amdisen, A. (1975) *Danish. Med. Bull.* 22: 277-91
15. Amdisen, A. (1977) *Clin. Pharmacokin.* 2: 73-92