

Desarrollo de un comprimido de carbonato de litio de liberación prolongada mediante un diseño factorial

Leticia Ortega Almanza^{1*}, Carlos Tomás Quirino Barreda¹, Lourdes Castillo Granada², Angélica Adame Martínez¹, Perla García-Guzmán¹

¹Departamento de Sistemas Biológicos Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco Calzada del Hueso 1100 Col. Villa Quietud, C.P. 04960 Coyoacán, Ciudad de México, México.

*Correo electrónico: lortegaa@correo.xoc.uam.mx

²Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus II, Universidad Nacional Autónoma de México, Batalla 5 de mayo SN, Ejército de Oriente Zona Peñón, Iztapalapa, 09230 Ciudad de México, CDMX.

Recibido: 1 de septiembre de 2022

Revisado: 18 de marzo de 2023

Aceptado: 22 de marzo de 2023

RESUMEN

Introducción: el carbonato de litio se emplea en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar, sin embargo, requiere un control estricto de los niveles séricos debido a que es uno de los fármacos de uso psiquiátrico con un estrecho margen terapéutico. Las formulaciones de carbonato de litio de liberación prolongada tienen la ventaja de proporcionar concentraciones séricas más consistentes, que conducen a menos eventos adversos y mejor apego al tratamiento. **Objetivo:** fabricar y optimizar mediante un diseño de experimentos factorial un sistema matricial de carbonato de litio con HPMC de baja viscosidad (Methocel® E15LV), para la obtención de comprimidos que cumplan con los criterios de liberación prolongada de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). **Métodos:** se fabricaron los comprimidos mediante granulación vía húmeda y se caracterizaron mediante pruebas farmacopeicas incluyendo estudios de liberación *in vitro*. **Resultados:** mediante un diseño 2² se obtuvo una formulación final que cumplió con los requerimientos de porcentaje de fármaco liberado en los tiempos de muestreo establecido por la FEUM. Las propiedades del polímero hidrofílico seleccionado, junto con las variables estudiadas de proporción de polímero (%) y fuerza de compresión permitieron adecuar el perfil

de liberación a los niveles establecidos. **Conclusiones:** se obtuvieron matrices hidrofílicas, con una formulación simple y económica que puede ser empleada en el tratamiento con carbonato de litio mediante liberación prolongada.

Palabras clave: Carbonato de litio, liberación prolongada, matriz hidrofílica, diseño de experimentos, HPMC.

SUMMARY

Development of an extended-release lithium carbonate tablet using a factorial design

Introduction: Lithium carbonate is used in the treatment of bipolar affective disorder; however, it requires strict control of serum levels because it is one of the drugs for psychiatric use with a narrow therapeutic margin. Extended-release lithium carbonate formulations have the advantage of providing more consistent serum concentrations, leading to fewer adverse events and better adherence to treatment. **Aim:** To manufacture and optimize through a factorial design of experiments a lithium carbonate matrix system with a low viscosity HPMC (Methocel® E15LV), to obtain tablets that meet the extended-release criteria of the Pharmacopoeia of the United Mexican States (FEUM). **Methods:** The tablets were manufactured by wet granulation and characterized by pharmacopoeial tests including in vitro release studies. **Results:** By means of a design 2^2 a final formulation was obtained that met the requirement of drug released (%) in the sampling times established by the FEUM. The properties of the selected hydrophilic polymer together with the studied variables of polymer proportion (%) and compressive force allowed the release profile to be adapted to the established levels. **Conclusions:** Hydrophilic matrices were obtained, with a simple and economical formulation that can be used in the treatment with lithium carbonate by prolonged release.

Keywords: Lithium carbonate, extended release, hydrophilic matrix, design of experiments, HPMC.

RESUMO

Desenvolvimento de um comprimido de carbonato de lítio de liberação prolongada usando um planejamento fatorial

Introdução: o carbonato de lítio é utilizado no tratamento do transtorno afetivo bipolar, porém requer controle rigoroso dos níveis séricos por ser um dos fármacos de uso psiquiátrico com estreita margem terapêutica. As formulações de carbonato de lítio de liberação prolongada têm a vantagem de fornecer concentrações séricas mais consistentes, levando a menos eventos adversos e melhor adesão ao tratamento.

Objetivo: fabricar e otimizar, por meio de um planejamento fatorial de experimentos, um sistema de matriz de carbonato de lítio com HPMC de baixa viscosidade (Methocel® E15LV), para obter comprimidos que atendam aos critérios de liberação prolongada da Farmacopeia dos Estados Unidos Mexicanos (FEUM). **Métodos:** os comprimidos foram produzidos por granulação úmida e caracterizados por testes farmacopéicos, incluindo estudos de liberação *in vitro*. **Resultados:** utilizando um delineamento 2², obteve-se uma formulação final que atendeu aos requisitos de porcentagem de fármaco liberado nos tempos de amostragem estabelecidos pela FEUM. As propriedades do polímero hidrofílico selecionado, juntamente com as variáveis estudadas de proporção de polímero (%) e força de compressão, permitiram adequar o perfil de liberação aos níveis estabelecidos. **Conclusões:** foram obtidas matrizes hidrofílicas, com formulação simples e econômica que podem ser utilizadas no tratamento com carbonato de lítio por liberação prolongada.

Palavras-chave: Carbonato de lítio, liberação sustentada, matriz hidrofílica, planejamento de experimentos, HPMC.

INTRODUCCIÓN

Hace más de 50 años se encontró que el carbonato de litio (CL) era eficaz como estabilizador en el estado de ánimo para el tratamiento en la enfermedad psiquiátrica. Actualmente, las sales litio continúan siendo utilizadas en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar. El CL induce la inhibición de la conducción nerviosa, lo que produce una respuesta de sedación y disminución del funcionamiento mental; hoy se emplea principalmente en el tratamiento a largo plazo del trastorno maníaco depresivo, y se cree que disminuye el riesgo de recurrencia de un episodio posterior. Las guías clínicas sugieren que se deben prescribir como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, para disminuir el riesgo de recaída con un episodio de manía o depresión [1].

Sin embargo un aspecto importante en el uso de CL, es la seguridad, debido a que es uno de los fármacos de uso psiquiátricos con un estrecho margen terapéutico, por lo que requiere un control estricto de los niveles séricos (entre 0,6 y 1,4 mEq/L) [2]. Los comprimidos de CL convencionales producen un rápido y relativamente alto nivel sérico de litio que da lugar a efectos adversos. Por otro lado, los comprimidos de liberación prolongada tienen la ventaja de emplear menos dosis respecto a las tres o cuatro dosis diarias requeridas para las formas convencionales de liberación inmediata [3].

Las formulaciones de CL de liberación prolongada tienen la ventaja de proporcionar concentraciones séricas más consistentes, que conducen a menos eventos adversos y la conveniencia del régimen de dosificación con una mejor adherencia a la terapia [3, 4].

Un sistema tipo matriz, se define como aquel en el cual el principio activo sea en estado de polvo fino o de solución, se mezcla, distribuye e incorpora de manera homogénea (física o químicamente) en un polímero y esta mezcla se comprime para obtener un comprimido. Así, la incorporación de CL en matrices que contienen polímeros como Carbopol, Carboximetilcelulosa (CMC) e Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) puede proporcionar una formulación de liberación prolongada capaz de controlar la velocidad de liberación y producir un nivel plasmático deseable [4].

En los últimos años se han desarrollado comprimidos de liberación modificada, por lo que las farmacopeas han incorporado la prueba de perfil de disolución para este activo y forma farmacéutica, estableciendo las especificaciones de porcentaje de activo que debe ser liberado a distintos tiempos para asegurar la seguridad y eficacia de los tratamientos [5].

Por lo anterior, se propuso elaborar comprimidos de liberación prolongada de CL a base de una matriz hidrofílica empleando una metodología de diseño de experimentos factorial, a fin de cumplir con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

MATERIALES Y METODOS

Materiales

Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® E15LV) se obtuvo de Colorcon. Lactosa monohidratada, Carbonato de litio (CM) y Estearato de magnesio se obtuvieron de Química Lufra S.A de C.V. El Ácido clorhídrico (HCl) se obtuvo de J.T. Baker.

Metodología

Diseño de experimentos

Se planteó un diseño de experimentos factorial 2^2 (tabla 1) en el cual se propuso como factores de estudio la proporción de HPMC (%) y la fuerza de compresión (psi) empleada en la fabricación de los comprimidos. Cada factor se estudió en 2 niveles, con lo cual se obtuvieron 4 tratamientos o formulaciones (tabla 2), en los cuales se estudió la dureza y friabilidad como pruebas de calidad, así como el perfil de disolución para obtener una matriz conforme a las especificaciones farmacopeicas. El diseño se realizó con una réplica y posteriormente se realizó el análisis estadístico con el *software* Statgraphics Centurion XVI®.

Tabla 1. Matriz de diseño factorial 2^2

Formulación	Tratamiento	Factor A	Factor B	HPMC (%)	Fuerza de compresión (psi)
1	(1)	-	-	17	1000
2	a	+	-	26	1000
3	b	-	+	17	1500
4	ab	+	+	26	1500

Tabla 2. Formulaciones del diseño factorial 2^2

Componente	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
HPMC (%)	17	26	17	26
Li ₂ CO ₃ (%) (CL)	42,86	42,86	42,86	42,86
Estearato de magnesio (%)	2	2	2	2
Lactosa (%)	38,14	29,14	38,14	29,14
Fuerza de compresión (psi)	1000	1000	1500	1500

Fabricación de los comprimidos

Se fabricaron comprimidos de CL (700 mg), mediante el método de granulación por vía húmeda, de acuerdo a las formulaciones de la tabla 1. Todas las materias primas se tamizaron (malla #60) y se colocaron en un mezclador en V de acero inoxidable, mezclando durante 10 minutos a 30 rpm (Intertécnica, Modelo XV5). Se realizó la

humectación manual con agua destilada a temperatura ambiente y se tamizó el granulado húmedo (malla #24). El granulado se secó en una estufa (Napro, modelo 430) a 45 °C durante 35 minutos. El granulado seco se tamizó (malla #24) y se añadió el estearato de magnesio como lubricante. Se mezclaron durante 2 minutos a 30 rpm y la mezcla se comprimió en una prensa hidráulica (Carver) empleando un juego de punzones de acero inoxidable circulares, con cara plana de 13 mm de diámetro.

Caracterización reológica

Se realizó la caracterización reológica de los granulados obtenidos para conocer sus propiedades de flujo. Se realizaron determinaciones de densidad aparente y compactada, índice de Hausner, índice de Carr, velocidad de flujo y ángulo de reposo, empleando la metodología descrita en los métodos generales de análisis de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) [5].

Densidad aparente y compactada, Índice de Carr e índice de Hausner

Se introdujo una muestra (40 g) sin compactar en una probeta graduada (100 mL), se niveló el polvo y se midió el volumen sin asentar (V_0). La probeta se sometió a 250 asentamientos y se midió volumen final (V_f). Los índices de Carr y Hausner se calcularon con la información recabada de la prueba de densidad aparente y compactada.

Velocidad de flujo y ángulo de reposo

Se introdujo una muestra (50 g) en un flujómetro (Erweka, CDT), se dejó fluir libremente, se registró el tiempo, y se midió la altura y diámetro de la base del cono del lecho de polvos. Se calculó la velocidad de flujo (g/s) y el ángulo de reposo (grados).

Pruebas de calidad en comprimidos

Se realizaron determinaciones para evaluar la calidad de los comprimidos obtenidos de las diferentes formulaciones mediante la determinación de friabilidad, resistencia a la ruptura y uniformidad de contenido.

Friabilidad

Se pesó con exactitud y se determinó el peso promedio de una muestra de 10 comprimidos de cada lote (Balanza analítica Ohaus Scout Pro). La muestra se colocó en el tambor de abrasión (Friabilizador Erweka TA3R), y se hizo girar a 25 rpm durante 4 min. Finalizado el tiempo, se pesaron nuevamente y se determinó el % de friabilidad.

Resistencia a la ruptura (dureza)

La prueba de dureza se realizó con 10 comprimidos de cada lote, empleando un durómetro (Durómetro Erweka, modelo TBH 220 D) con el cual se ejerció presión hasta la ruptura. Se registraron las lecturas de dureza y se calculó el valor promedio (Kp).

Uniformidad de dosis

De acuerdo a la monografía especificada en la FEUM para tabletas de liberación prolongada de CL se realizó la valoración de las tabletas realizadas y se procedió a determinar la uniformidad de dosis por variación de peso.

Perfil de disolución

Se realizó la prueba de disolución de los comprimidos de carbonato de litio, para las 4 formulaciones estudiadas, empleando el aparato I a $37,0 \pm 0,5$ °C y 100 rpm (Disolutor Vankel VK-7010). El medio de disolución consistió en una solución (800 mL) de HCl 0,1N, previamente degasificada. Se tomaron alícuotas del medio de disolución a diferentes tiempos (15, 45, 90 y 120 minutos), con reposición del medio [5]. Las alícuotas se filtraron ($0,35 \mu\text{m}$), y se analizaron con un espectrómetro de emisión de llama (Perkin-Elmer 3110) a 670,8 nm. La cuantificación de CL se realizó mediante una curva de calibración a partir de una solución Stock, en el intervalo de concentración de 2,8-14 $\mu\text{g/mL}$. En la prueba de disolución se empleó el criterio de aceptación de la FEUM 12a edición (2018) [5] conforme a la tabla 3, donde se establecen las tolerancias permitidas, es decir la especificación de la cantidad de CL (%) disuelto en el intervalo de estudio.

Tabla 3. Tolerancias de cantidad disuelta de CL para comprimidos de liberación prolongada

Tiempo (h)	Cantidad disuelta (%)
15	2-16
45	25-45
90	60-85
120	No menos del 85

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización reológica

La tabla 4 presenta los resultados de las pruebas reológicas y de contenido de humedad (%) de los granulados de las 4 formulaciones del diseño. De acuerdo al ángulo de

reposito las formulaciones F1 y F3 presentaron excelentes propiedades de flujo, mientras que las formulaciones F2 y F4 fueron buenas. En cuanto a velocidad de flujo se obtuvieron en las 4 formulaciones valores muy similares. Los granulados se mantuvieron en secado hasta alcanzar un valor de 1,0 a 2,0% de humedad. Se observó que las 4 formulaciones cumplieron con lo especificado. De acuerdo al índice de Carr las formulaciones F2 y F3 se consideran con buenas propiedades de compresibilidad, mientras que las formulaciones F1 y F4 fueron aceptables [5]. Los 4 granulados preparados presentaron propiedades reológicas adecuadas para la etapa de compresión.

Tabla 4. Pruebas reológicas y de contenido de humedad de los granulados

Formulación	Humedad (%)	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compacta (g/mL)	Velocidad de flujo (g/s)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Ángulo de reposo (°)
1	1,35±0,95	0,57±0,001	0,70±0,04	3,11±0,03	19,17±3,89	1,24±0,06	30,65±0,58
2	1,40±0,74	0,55±0,03	0,65±0,01	3,12±0,18	14,70±5,32	1,17±0,07	31,62±1,27
3	1,23±0,07	0,59±0,01	0,70±0,03	3,47±0,19	16,39±2,37	1,20±0,03	30,91±0,29
4	1,80±0,62	0,56±0,02	0,68±0,01	3,15±0,23	17,76±4,00	1,22±0,06	32,25±2,03

*Promedio ± Desviación estándar

Pruebas de calidad en comprimidos

Las formulaciones preparadas se comprimieron en una prensa hidráulica Carver y se obtuvieron comprimidos redondos de 13 mm de diámetro, de cara plana, de color blanco con superficie lisa, brillante y libre de partículas extrañas. En los comprimidos se investigó el efecto de la proporción de HPMC y fuerza de compresión en las variables de respuesta de dureza y friabilidad. En la tabla 5 se observan los resultados de dichas pruebas de calidad. En cuanto a dureza las formulaciones presentaron valores de 8,62 a 11,75 Kgf, lo cual fue adecuado conforme al intervalo deseado de 8 a 12 Kgf, mientras que para la friabilidad se encontraron % de 0,59 a 0,97 % con lo cual cumplieron con la especificación farmacopeica de friabilidad <1,0% [5]. La figura 1 presenta el diagrama de Pareto estandarizado y la gráfica de efectos principales sobre la respuesta de dureza (a y b) y friabilidad (c y d). En el caso de la dureza los dos factores de estudio, así como su interacción tuvieron un efecto significativo (valor $p < 0,05$) en la respuesta, mientras que en la friabilidad no se tuvieron efectos significativos (valor $p > 0,05$) en la respuesta. Se observó que tanto el HPMC, como la fuerza de compresión, tuvieron la tendencia de aumentar la respuesta de dureza, conforme se aumenta el nivel de estudio. El HPMC es un polímero que se emplea comúnmente como agente aglutinante aumentando

las fuerzas cohesivas en la matriz. Así mismo al aumentar la fuerza de compresión, se favorece la compactación de las partículas, es decir la formación de uniones interparticulares. La fuerza de compresión tuvo el mayor efecto en la dureza de las 4 formulaciones estudiadas. Este efecto favoreció la respuesta de friabilidad de las tabletas, ya que al aumentar el nivel de estudio de ambos factores disminuyó el % de pérdida de masa debido a la fricción, permitiendo obtener tabletas resistentes al desgaste.

Tabla 5. Control de calidad de comprimidos de carbonato de litio

Formulación	Dureza (Kgf)	Friabilidad (%)
1	8,62±1,99	0,97±0,40
2	8,30±1,66	0,90±0,29
3	9,41±1,99	0,87±0,37
4	11,75±2,45	0,59±0,08

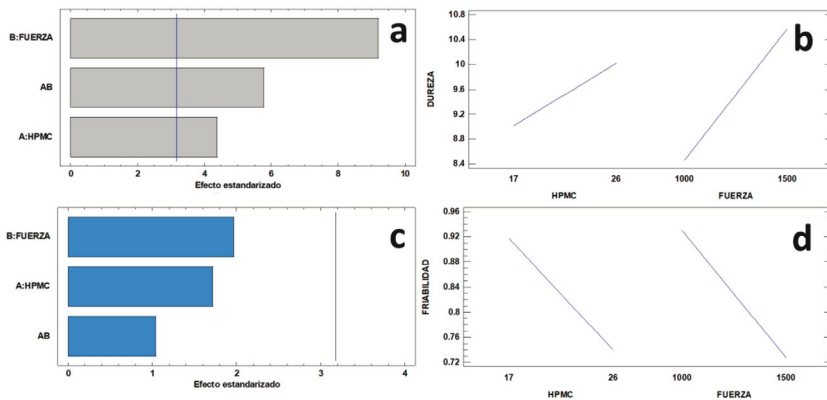


Figura 1. Diagrama de Pareto estandarizado y grafica de efectos principales sobre la respuesta de dureza (a y b) y friabilidad (c y d).

Perfil de disolución

En la figura 2, se observan los perfiles de disolución de las cuatro formulaciones, en los tiempos de muestreo indicados en las tolerancias de la FEUM para comprimidos de CL. Al comparar los resultados con los criterios de aceptación farmacopéicos, se observó que los resultados sobrepasan los límites superior e inferior, lo que indica que el principio activo se está liberando más rápidamente de lo requerido por la monografía (tabla 6) [5].

A los 15 minutos el intervalo se encuentra entre 2 y 16%, sin embargo, todas las formulaciones se encontraron por arriba de la especificación de 43,95 a 59,66%. A los 45 minutos el límite esta de 25 a 45%, mientras que los valores obtenidos fueron de 80,94 a 94,04%. A los 90 minutos la especificación era de 60 a 85%, sin embargo, los valores encontrados fueron de 90,02 a 98,53. Finalmente, en el último punto de estudio fueron de 89,83 a 95,70%, los cuales cumplen con el requisito de ser no menos del 85%. El HPMC es coloide hidrofílico derivado de la celulosa con grupos hidroxipropilo y metoxilo, actualmente es uno de los polímeros más empleados en el desarrollo de formulaciones de matrices de liberación prolongada. Sin embargo, el perfil de liberación depende en gran medida de las características fisicoquímicas del tipo de HPMC, como peso molecular, viscosidad, grado de sustitución, etc. Ya se ha reportado que las características críticas del polímero en un sistema matricial son la viscosidad y la solubilidad del polímero o capacidad de hinchamiento [6]. En este trabajo se empleó HPMC Methocel® E15LV el cual es un polímero de baja viscosidad (12-18 cp) y bajo peso molecular, ya que el tiempo requerido para que se lleve a cabo la liberación es de 120 min. El HPMC Methocel® E15LV presento resultados similares a otros estudios donde emplean HPMC de baja viscosidad (HPMCK100LV) en el cual se llevó a cabo la liberación en un tiempo total de 2 horas empleando proporciones de 20% del polímero en la formulación, mientras que al aumentar la proporción al 30% del polímero, el tiempo de la liberación puede aumentar hasta 4 horas [7].

El perfil de disolución también se puede ver influenciado por la dureza de las tabletas, ya que al aplicar menor fuerza de compresión, se obtienen comprimidos menos compactos y con mayor grado de porosidad, lo cual favorece la entrada de agua en la matriz y la rápida disolución del fármaco [7].

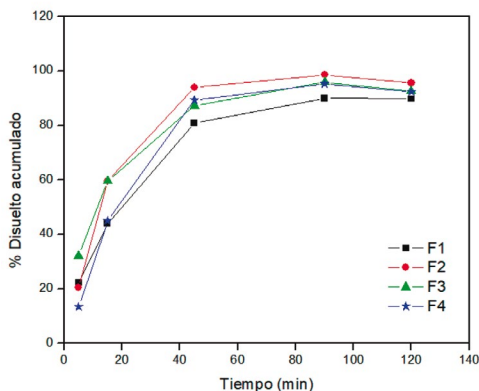


Figura 2. Gráfica de perfiles de disolución de las formulaciones de diseño 2²

Tabla 6. Control de calidad de comprimidos de carbonato de litio

Tiempo (min)	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
5	22,33±13,54	20,38±9,60	32,14±19,95	13,42±4,51
15	43,95±11,43	59,66±23,54	59,62±28,00	45,03±16,12
45	80,94±1,65	94,04±5,56	87,24±10,91	89,34±0,78
90	90,02±13,85	98,53±0,97	95,92±5,58	95,28±9,64
120	89,83±11,81	95,70±0,63	92,70±2,72	92,42±9,58

*Promedio ± Desviación estándar

Optimización de la formulación

Se investigó las condiciones de HPMC y fuerza de compresión mediante una gráfica de superficie de respuesta (figura 3), a fin de optimizar la formulación que permita una liberación más lenta del principio activo. En la superficie de respuesta se puede observar que, de acuerdo a las tendencias de los efectos principales, es necesario aumentar tanto la proporción de HPMC como la fuerza de compresión durante la fabricación. En la figura 4 se muestra el gráfico de contornos de la superficie de respuesta estimada que proporciona la predicción realizada a partir de los datos experimentales de las formulaciones 1 a 4. Se determinó la fuerza de compresión y la cantidad de HPMC a utilizar para obtener una respuesta de porcentaje de CL disuelto que pudiera cumplir los criterios de aceptación farmacopéicos. Para la formulación optimizada se seleccionó un % de HPMC de 31,0 y fuerza de compresión de 1800 psi (figura 4).

Se fabricó la formulación optimizada siguiendo la misma metodología de fabricación y se realizó su caracterización reológica. El granulado de la formulación optimizada se mantuvo en una humedad de $2,41 \pm 0,24$ %, lo cual le permitió tener buenas propiedades de flujo, ya que presenta una velocidad de flujo de $2,48 \pm 0,01$ (g/s) con un ángulo de reposo de $30,65 \pm 0,58$, que corresponde a bueno. Además, presentó índice de Hausner y Carr de $1,26 \pm 0,01$ y $20,42 \pm 0,59$ respectivamente, lo que indica que tiene buenas propiedades de compresibilidad. Posteriormente se comprimieron las tabletas bajo las mismas condiciones previas y se obtuvieron tabletas con dureza de $10,13 \pm 1,25$ y $0,39 \pm 0,05$ % de friabilidad, lo cual cumple con las especificaciones [5].

Uniformidad de contenido

La formulación optimizada se analizó mediante la valoración y uniformidad de contenido. Se observó que las tabletas presentaron una cantidad promedio de $104,50 \pm 1,41$ % con lo cual cumplen con la especificación farmacopéica de 90-110%.

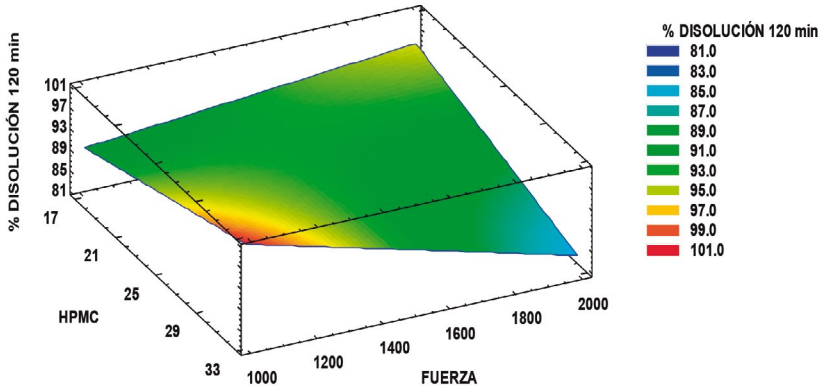


Figura 3. Gráfica de superficie de respuesta estimada para % de disolución a los 120 min.

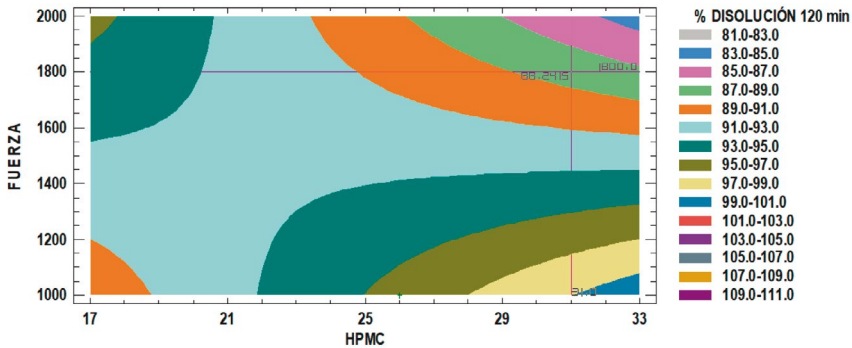


Figura 4. Gráfica de contornos de la superficie de respuesta estimada para % de disolución a los 120 min.

Perfiles de disolución de fórmula optimizada

La figura 5a presenta el perfil de disolución de la formulación optimizada de CL. Se observó que la formulación final cumplió con los límites establecidos por la FEUM para comprimidos de CL de liberación prolongada. Al aumentar la proporción de HPMC (%) y fuerza de compresión de acuerdo a las curvas de predicción, se logró tener una liberación más lenta desde los primeros tiempos del estudio, permitiendo cumplir con la especificación de los 120 minutos. Se ha reportado que al aumentar el contenido de HPMC se aumenta la capacidad de hinchamiento de las matrices y se reduce su índice de erosión lo cual favorece la liberación más lenta [8], debido a que hay un incremento en el espesor de la capa gel y su viscosidad [7]. Posteriormente se realizó

el ajuste del ~60% del perfil de liberación al modelo de Korsmeyer-Peppas (ecuación 1) el cual permite caracterizar diferentes mecanismos de liberación, mediante el valor de n . Valores de $n=0,5$ corresponde a liberación mediante difusión de Fick, $0,5 \leq n \leq 1,0$ corresponden a un transporte no Fickiano (anómalo), $n=1,0$ corresponde al transporte Caso II y $n > 1,0$ refiere a un transporte Super caso II [9]. La matriz preparada presento un buen ajuste al modelo con un coeficiente de correlación de $R^2=0,9854$ y un valor de n de $1,364 \pm 0,277$ (figura 5b), que corresponde a transporte Super Caso II. El transporte tipo caso II y super caso II es característico de los sistemas matriciales poliméricos ya que implica relajamiento de las cadenas, hinchamiento y erosión de la matriz [6, 10].

Otros estudios han reportado la preparación de matrices hidrofílicas de CL para liberación prolongada durante 24 horas, empleando combinaciones de diferentes polímeros como HPMC y Eudragit S100 [4]. También, se han reportado comprimidos de CL tipo bomba osmótica para liberación durante 24 horas [11]. Sin embargo las presentaciones actuales de liberación prolongada se adecuan al tiempo de 120 min, debido a que por si mismo el CL tiene un tiempo de vida largo, alrededor de 20-24 horas [4].

Korsmeyer-Peppas
$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad \text{(Ecuación 1)}$$

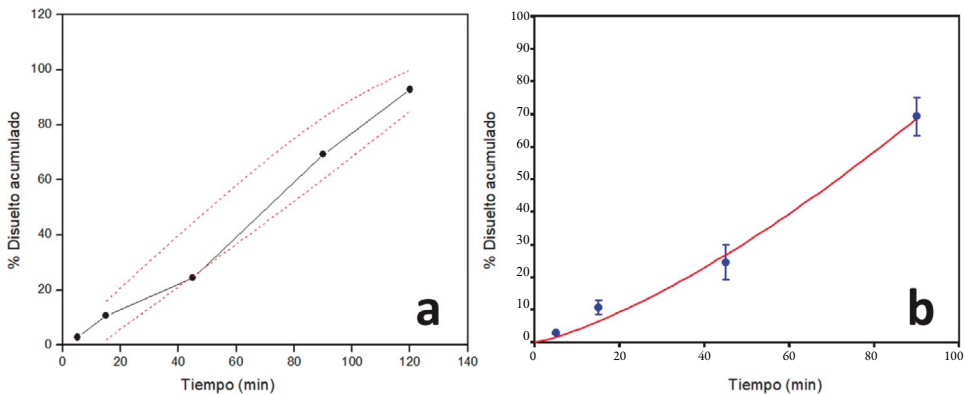


Figura 5. Gráfica de perfil de disolución de las formulación optimizada (a), Ajuste del ~60% de la liberación al modelo de Korsmeyer-Peppas.

CONCLUSIONES

Se logró obtener una formulación de comprimidos a base de HPMC Methocel® E15LV para liberación prolongada de CL, que cumple con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Mediante la optimización de un diseño factorial se obtuvo las condiciones adecuadas para emplear un polímero de baja viscosidad para controlar la liberación de CL durante 120 min. La formulación obtenida es un producto que puede cumplir con los requerimientos regulatorios de la prueba de disolución y pruebas de calidad, mediante una formulación sencilla y económica.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. J. Moncrieff, El litio y otros fármacos usados para el trastorno maniaco-depresivo, *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, **38**(133), 283-299 (2018). Doi: <https://doi.org/10.4321/s0211-57352018000100015>
2. M.E. Machado-Duque, C. Alzate-Carvajal, K. Zapata-Castañeda, J.E. Machado-Alba, Perfil de utilización del carbonato de litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar en 25 ciudades de Colombia, *Biomédica*, **37**, 43-50 (2017). Doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2815>
3. P. Girardi, R. Brugnoli, G. Manfredi, G. Sani, Lithium in bipolar disorder: Optimizing therapy using prolonged-release formulations, *Drugs in R & D*, **16**(4), 293-302 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0139-7>
4. S.A. Shinde, P.S. Kadam, M.M. Biradar, G.S. Tolsarwad, Formulation and evaluation of sustained release matrix tablet of lithium carbonate using hydroxypropyl methylcellulose, *Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy*, **8**(3), 83-88 (2020). Doi: <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i4-a.3406>
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 12a ed., Secretaría de Salud, México D.F., 2018.
6. D. Košir, T. Ojsteršek, S. Baumgartner, F. Vrečer, A study of critical functionality-related characteristics of HPMC for sustained-release tablets, *Pharmaceuti-*

- cal Development and Technology*, **23**(9), 865-873 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1080/10837450.2016.1264417>
7. P.S. Hiremath, R.N. Saha, Controlled release hydrophilic matrix tablet formulations of isoniazid: Design and *in vitro* studies, *AAPS PharmSciTech*, **9**(4), 1171-1178 (2008). Doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9159-0>
 8. T. Qazi, Formulation development and evaluation of Diltiazem HCl sustained release matrix tablets using HPMC, *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **26**(4), 653-663 (2013).
 9. M.L. Bruschi (editor), Mathematical models of drug release, en: *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems*, Woodhead Publishing, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9>
 10. O. Almanza, Q. Barreda, C. Tomás, N. Méndez, S. García, Efecto de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en la liberación de un fármaco iónico, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, **47**(1), 55-61 (2016).
 11. V. Patel, A. Chudasama, M. Nivsarkar, K. Vasu, C. Shishoo, Push-pull osmotic pump for zero order delivery of lithium carbonate : Development and *in vitro* characterization, *Pharmaceutical Development and Technology*, **17**(3), 375-382 (2012). Doi: <https://doi.org/10.3109/10837450.2010.542577>

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

L. Ortega-Almanza, C.T. Quirino-Barreda, L. Castillo-Granada, A. Adame-Martínez, P. García-Guzmán, Desarrollo de un comprimido de carbonato de litio de liberación prolongada mediante un diseño factorial, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **52**(2), 766-780 (2023). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v52n2.104560>